Article original / Original Article *Journal d'Économie Médicale 2002, Vol. 20, n° 7-8, 379-400*

Analyse coût-efficacité des chimiothérapies par voie orale en médecine de ville : le cas de la vinorelbine

K. LE LAY[1], L. RIOU-FRANÇA[1], R. LAUNOIS[1,2]

[1]REES France, 28, rue d'Assas, 75006 Paris, France.
reesfrance@wanadoo.fr, http://www.rees-france.com

[2]UFR SMBH, Université de Paris XIII, 74, rue Marcel Cachin,
93017 Bobigny Cedex, France.
launois_ireme@smbh.univ-paris13.fr, http://smbh7.smbh.univ-paris13.fr

RÉSUMÉ

Objectifs : Comparer l'efficacité et le coût de la vinorelbine orale en 1re ligne du cancer du poumon, avec celle de la gemcitabine (IV) administrée trois semaines (S) sur quatre, du docétaxel et du paclitaxel (IV) administrés toutes les 3 S.

Méthodes : L'évolution clinique des patients traités a été retracée par un modèle simplifié de Markov avec six états cliniques : induction, (Ind), décès (DC), abandon du traitement (DO), rémission (OR+SD) avec ou sans réduction de dose (RD), progression (PD). Les probabilités hebdomadaires de transition d'un état à l'autre sont issues des durées médianes de survie (SG), délais médians jusqu'à progression (TTP), taux de Drop Out (DO) publiés dans les essais randomisés. L'efficacité des deux formes de vinorelbine est équivalente. Les coûts directs médicaux ont été estimés du point de vue de la collectivité. Pour les cures à l'hôpital, le coût GHM (Echelle 1999) a été aménagé en remplaçant la composante médicaments par les coûts réels des molécules. Pour la forme orale, la première semaine a été décomptée en hôpital de jour, les S suivantes ont été valorisées au prix des soins de ville (visite en ville –VV– ou consultation spécialisée à l'hôpital –CSH–). Les coûts de quatre toxicités sévères non cumulatives de grades OMS 3 et 4 (neutropénie fébrile, affections nécessitant une transfusion sanguine, neurotoxicités, nausées/vomissements) ont été valorisés en points ISA. Une analyse coût-conséquences a

été réalisée sur 3 critères : minimisation de dépenses, survie globale et délai médian jusqu'à progression. L'impact d'une variation des données d'efficacité et de coûts a été quantifié par une analyse de sensibilité.

Résultats : À efficacité thérapeutique équivalente, la vinorelbine orale apparaît comme la molécule la moins onéreuse : son coût de suivi annuel par patient s'élève à 5 940 € avec un suivi en ville et une prise en charge à l'hôpital toutes les 3 semaines (hospitalisation de jour puis consultation externe), tandis que les agents cytotoxiques IV : gemcitabine, vinorelbine, docétaxel et paclitaxel administrés à l'hôpital ont des coûts de suivi annuels respectifs de 6 873 €, 7 407 €, 8 256 € et 9 399 €. Si l'on intègre dans cette simulation pour chaque comparateur les données des articles princeps, on peut évaluer les stratégies selon deux critères d'efficacité : en termes de survie globale et de survie sans progression. Les taxanes apparaissent, pour l'un et l'autre critère, comme plus chers et moins efficaces. En termes de délai médian jusqu'à progression, la vinorelbine orale et la gemcitabine sont toutes deux efficientes. En termes de survie, la vinorelbine orale est la seule efficiente (SG de 31S). Pour obtenir une équivalence de coûts entre la forme orale et la gemcitabine, il faut multiplier par 1,2 le coût des capsules de vinorelbine ou par 4 le coût des toxicités de ce traitement. Pour que la vinorelbine devienne la seule molécule efficiente en termes de délai médian jusqu'à progression, il faut augmenter son TTP de la vinorelbine de 10 à 13S. En termes de survie, une survie globale inférieure à 26 S rend la forme orale moins efficace et moins chère que le paclitaxel, mais ne fait pas de ce dernier une stratégie compétitive.

Conclusion : La forme orale en première ligne augmente l'efficience des soins.

Mots-clés : Cancer du poumon non à petites cellules, Première ligne, Soins de ville.

SUMMARY

Cost-Effectiveness Analysis of Oral Chemotherapy in Ambulatory Care: The Example of Vinorelbine.

Objectives: To compare the effectiveness and cost of first line oral vinorelbine for lung cancer, with that of gemcitabine, (IV) administered three weeks (W) out of four, docetaxel and paclitaxel (IV) administered every three W.

Methods: The clinical course of treated patients was retraced using a simplified Markov model with six clinical states: induction (Ind), death (D), treatment drop-out (DO), remission (OR + SD), with or without dose reduction (DR), and progressive disease (PD). The weekly transition probabilities from one state to another were obtained from median global survival times (GS), median time to progression (TTP) and drop-out rates (DO), published in the randomised trials. The two forms of vinorelbine are equally effective. Direct medical costs were estimated from the perspective of the community. For courses administered in hospital, the DRG cost (1999 scale) was adjusted by replacing the drug component with the actual cost of the compounds. For the oral form, the first week was calculated based on day hospital treatment, and the subsequent W were allocated values based on the cost of primary care (primary care visit –VV– or specialist consultation in hospital –SCH–). The cost of four severe, WHO grades III and IV, non-cumulative toxicities (febrile neutropaenia, disorders requiring blood transfusion, neurotoxicity, nausea/vomiting) were allocated values as ISA points. A cost-consequence ana-

lysis was performed based on three criteria: cost minimisation, global survival and median time to progression. The impact of changing effectiveness and cost data was quantified in a sensitivity analysis.

Results: For equivalent therapeutic benefit, oral vinorelbine appears to be the least expensive compound: its annual follow up cost per patient is 5940 € for primary care follow up, whereas the IV cytotoxic agents: gemcitabine, vinorelbine, docetaxel and paclitaxel administered in hospital incur annual follow up costs of 6873 €, 7407 €, 8256 € et 9399 € respectively. The taxanes emerged as more expensive and less effective in both types of indirect efficiency analysis. In terms of median time to progression, oral vinorelbine and gemcitabine are both efficient. In terms of survival, oral vinorelbine is the only efficient compound, with a GS of 31 W. For equivalent costs between the oral form and gemcitabine, the cost of the vinorelbine capsules must be multiplied by 1.2 or the cost of the toxicities resulting from its treatment multiplied by 4. For vinorelbine to become the only efficient compound in terms of median time to progression, the TTP of vinorelbine must be increased from 10 to 13 W. In survival terms, a global survival of less than 26 W makes the oral form less effective and less expensive than paclitaxel, although it does not make paclitaxel a competitive strategy.

Conclusion: The oral form increases the efficiency of care in first line use.

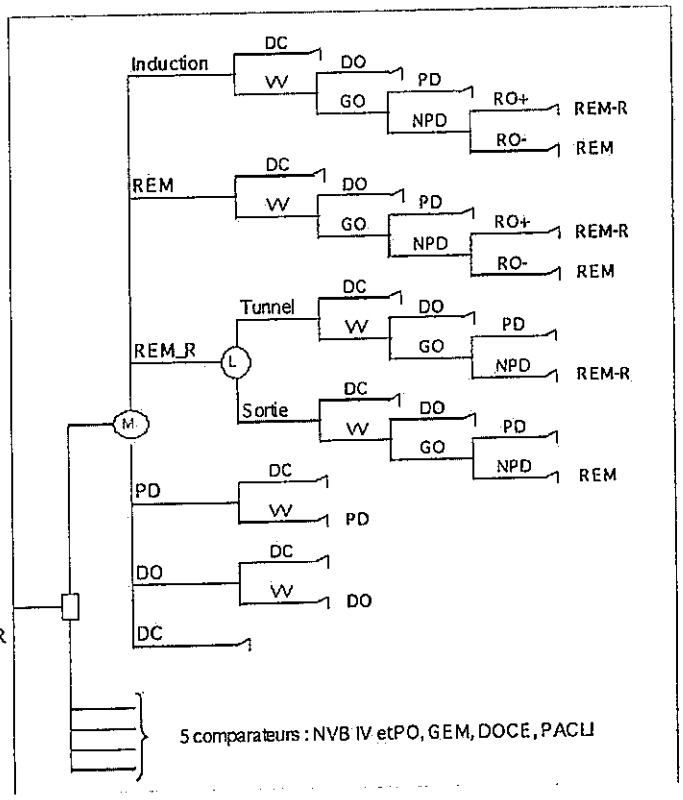
Key-words: Non small cell lung cancer, First line, Primary care.

1. INTRODUCTION

Le cancer bronchique est la deuxième cause de décès par cancer dans le monde, et représentait en 1999 aux États-Unis [1] 160 000 décès, avec une incidence de 600 000 nouveaux cas par an. Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) en est la forme la plus répandue avec 80 % des cas, regroupant les variétés histologiques : adénocarcinomes, carcinomes épidermoïdes, carcinomes à grandes cellules et quelques autres sous-types rares.

Seuls 25 % des patients présentent une tumeur opérable. La majorité des patients atteints de CPNPC sont traités par radiothérapie et/ou chimiothérapie et par des soins palliatifs. Pour les patients opérables, le taux de survie à 5 ans est de 30-40 %, mais la majorité des malades présentent un cancer localement avancé (stade III) ou métastatique (stade IV), et ont un taux de survie à 5 ans respectif de 4-8 % et < 1 % [3]. Pour les patients recevant les traitements les plus actifs, la durée médiane de survie est de l'ordre de 6 à 10 mois et les taux de réponse objectifs d'environ 20-30 %.

Suite aux « classiques » sels de platine, de nouveaux médicaments sont apparus : antimétabolites (gemcitabine), poisons du fuseau (vinorelbine), taxoïdes (paclitaxel/docétaxel), inhibiteurs de la topo isomérase (topotécan). La plupart apportent un nouveau potentiel thérapeutique, avec des taux de réponse favorables et sans les inconvénients liés à l'utilisation des sels de platine (hyper hydratation, traitement ambulatoire difficile, effets secondaires rénaux et neurologiques). Face à ces agents cytotoxiques administrés en perfusion à l'hôpital, une nouvelle forme orale du vinca-alcaloïde semi-synthétique a été mise sur le marché le 22 février 2001, permettant à efficacité équivalente, une



Légende :
- Traitement d'induction.....T0
- Décès.....DC
- Drop-Out .....DO
- Progressive Disease.....PD
- Rémission sans réduction de dose ...REM
- Rémission avec réduction de dose ...REM_R

Schéma 1 : Modèle CPNPC simplifié.

prise en charge en ville avec dispensation hospitalière externe dans des conditions de « surveillance particulière » dont la nature exacte n'est pas spécifiée. La commission de la transparence dans son avis du 9 mai 2001 a cependant explicitement subordonné l'octroi d'une ASMR de niveau 2 à la mise en œuvre du « traitement à domicile sans recours à aucune perfusion » ce qui semble privilégier des schémas d'administration vinorelbine capsule molle combinant à la fois consultations hospitalières et visites à domicile. Actuellement aucune étude ne permet de recommander l'utilisation combinée de la forme orale et du cisplatine, des travaux sont actuellement conduits en ce sens.

Dans cette situation, il est peu vraisemblable que l'on dispose à l'avenir, d'études randomisées de phase III en mono chimiothérapie de première ligne. Une comparaison de type économique répond pourtant à une demande immédiate et parfaitement justifiée de la part des cliniciens, notamment en un temps où l'on voit apparaître sur le marché des médicaments innovants et efficaces, mais qualifiés de coûteux. Pour apporter au clinicien les éléments lui permettant d'orienter son choix, nous avons choisi d'évaluer indirectement, à l'aide d'un modèle Markov, les traitements qui sont actuellement les plus utilisés en monothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules les deux formes de la vinorelbine intraveineuse et orale, les deux agents de la classe des taxoïdes : le paclitaxel et le docétaxel ainsi que la gemcitabine. Le ifosfa et l'étoposide n'ont pas été retenus comme comparateurs. Ce sont l'un comme l'autre des produits anciens qui sont parfois très utilisés à l'étranger, surtout le second aux États-Unis, mais beaucoup plus rarement mis en œuvre en France.

Les coûts des chimiothérapies à l'hôpital et en ville et des complications éventuelles ont été estimés en se plaçant du point de vue de la collectivité, mais en limitant le décompte des dépenses aux seules consommations de biens et de soins médicaux. Les paiements de transfert, les coûts directs non médicaux et les coûts indirects ont été exclus du champ de l'analyse. L'étude des conséquences organisationnelles de l'introduction d'une nouvelle forme de chimiothérapie par voie orale a été circonscrite à l'analyse des transferts de charges des établissements privés et publics sous dotation globale de financement qui couvrent 75 % de l'activité thérapeutique dans l'indication vers la médecine de ville, à l'exclusion des reports d'activité sur les établissements privés à but lucratif.

Pour chaque état clinique, les ressources consommées ont été estimées sur la base de protocoles standardisés. Les coûts hospitaliers ont été évalués à partir de l'enquête sur le coût de l'activité des services médicaux, selon les méthodes des groupes homogènes de malades aménagés (GHM). Les quantités consommées en médecine ambulatoire ont été valorisées sur la base de la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP).

Pour chacune de ces cinq stratégies, les critères d'efficacité cliniques retenus ont été la durée médiane de survie globale, toutes lignes confondues (SG), le temps médian jusqu'à progression (TTP) et la fréquence des toxicités de grade 3-4. D'un essai clinique à l'autre, on relève peu de différence en termes d'efficacité entre les différents produits, l'analyse de minimisation de coûts s'imposait donc en première intention. Les agents cytotoxiques ont été classés sur le plan économique en adoptant leur niveau respectif de coûts comme critère de jugement principal. Chacun des produits comparés, présente bien évidemment des spécificités que les laboratoires ne manquent jamais de mettre en avant au cours de multiples symposiums satellites en faisant état de « fortes tendances à » ou en évoquant la présence d'un profil tout à fait privilégié d'effets toxiques. L'analyse coût efficacité permet d'intégrer ces différences ponctuelles dans une analyse globale des performances respectives de chacun, en dégageant par des études de sensibilité appropriées, les valeurs seuils des paramètres

clés en deçà desquels toute prétendue supériorité cesse d'être crédible.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1. Traitements et schémas d'administration

Cinq attitudes thérapeutiques ont été comparées en première ligne dans le cancer du poumon métastatique. La première a été choisie comme comparateur, car elle est apparue comme la plus communément adoptée en France au début de l'étude : elle consiste en l'administration hebdomadaire de vinorelbine iv en monothérapie à la dose de 30 mg/m² dans le cadre d'une hospitalisation de jour (figure 1).

La seconde est la vinorelbine orale dont le schéma d'administration se fait selon un cycle de 3 semaines : une première administration dans le cadre d'une consultation spécialisée à l'hôpital, suivie de deux administrations sous surveillance médicale à domicile en médecine ambulatoire. La toute première administration est faite dans le cadre d'une hospitalisation de jour. Les trois premières administrations orales sont prescrites à la dose 60 mg/m². Au-delà il est recommandé d'augmenter la dose à 80 mg/m².

La troisième option repose sur l'emploi de la gemcitabine en perfusion intraveineuse chaque semaine pendant trois semaines à la dose de 1 000 mg/m² suivi d'une semaine de repos.

La quatrième comporte l'administration toutes les trois semaines de docétaxel à la dose officiellement recommandée, à savoir 100 mg/m². La cinquième possibilité thérapeutique évaluée consiste à administrer du paclitaxel à la dose de 200 mg/m² par voie intraveineuse en perfusion de 3 heures, également toutes les trois semaines. Dans tous les cas, la chimiothérapie est administrée jusqu'à progression, sous réserve qu'il n'y ait pas interruption du traitement pour toxicités.

2.2. Données cliniques

Pour chacune des cinq attitudes thérapeutiques, nous avons extrait des données publiées les paramètres nécessaires à la modélisation de l'évolution : taux de réponse (réponse partielle, réponse complète, stabilisation, progression) ; durée de survie et de survie sans progression ; incidence, nature et gravité des effets secondaires, cotés selon les échelles communes de toxicités de l'OMS (Organisation

Tableau 1 : Valeurs centrales.

Variables	Navelbine IV® [6]	NavelbinePO® [6]	Gemzar® [7]	Taxotère® [8]	Taxol® [9]
DO Totaux (%)	17/206 - 8 %	17/206 - 8 %	5/72 - 7 %	26/137 - 19 %	6/51 - 12 %
Taux de réponses (%)	28/199 - 14 %	28/199 - 14 %	12/67 - 18 %	18/92 - 20 %	12/76 - 16 % [16]
Taux de stables (%)	88/199 - 43 %	88/199 - 43 %	28/67 - 42 %	39/92 - 42 %	22/51 - 43 %
Durée médiane de réponse	34 semaines	34 semaines	28 semaines	37 semaines	37 semaines [16]
Durée médiane de stabilité	14,6 semaines	14,6 semaines	15 semaines [14]	18 semaines	15 semaines [18]
Temps médian progression	10 semaines [12]	10 semaines [12]	12 semaines	12,6 semaines	13 semaines
Durée médiane survie	31 semaines	31 semaines	24 semaines	26 semaines	29 semaines
Réductions de doses	17 %	17 %	2,5 % [14]	10 %	11 % [18]
Neutropénie fébrile, Sepsis	7/199 - 4 %	3/77 - 4 % [10]	1/99 - 1 % [15]	15/138 - 11 %	8/79 - 10 % [18]
Transfusion sanguine (%)	26/143 - 18 % [13]	26/143 - 18 % [13]	10/72 - 14 %	-	0/79 - 0 % [18]
Neurotoxicités (%)	18/199 - 9 %	18/199 - 9 %	0/161 - 0 % [17]	13/138 - 9,5 %	4/79 - 5 % [18]
Nausées – Vomissements (%)	6/119 - 5 % [12]	14/77 - 18 % [10]	8/72 - 11 %	7/138 - 5 %	4/79 - 5 % [18]

Vinorelbine IV : administration hebdomadaire de 30 mg/m² en hospitalisation de jour

J1	J8	J15	J21	J29	J36	J43	J50	J57	J64	J71	J78
HdJ	HdJ	HdJ	HdJ	HdJ	HdJ	HdJ	HdJ	HdJ	HdJ	HdJ	HdJ

Gemcitabine IV : administration de 1 000 mg/m² en hospitalisation de jour pendant 3 semaines et une semaine de repos toutes les 4 semaines

J1	J8	J15		J29	J36	J43		J57	J64	J71	
HdJ	HdJ	HdJ		HdJ	HdJ	HdJ		HdJ	HdJ	HdJ	

Docétaxel IV : administration de 100 mg/m² en hospitalisation de jour toutes les 3 semaines

J1			J21			J43			J64		
HdJ			HdJ			HdJ			HdJ		

Paclitaxel IV : administration de 200 mg/m² en hospitalisation de jour toutes les 3 semaines

J1			J21			J43			J64		
HdJ			HdJ			HdJ			HdJ		

Vinorelbine PO : administration hebdomadaire de 73 mg/m²

J1	J8	J15	**J21**	J29	J36	**J43**	J50	J57	**J64**	J71	J78
HdJ	D	D	**CE**	D	D	**CE**	D	D	**CE**	D	D

3 autres scénarios Vinorelbine PO utilisés dans l'analyse de sensibilité :

scénario 1

J1	J8	J15	J21	J29	J36	J43	J50	J57	**J64**	J71	J78
HdJ	D	D	CE	D	D	CE	D	D	**HdJ**	D	D

scénario 2

J1	J8	J15	J21	J29	J36	**J43**	J50	J57	J64	J71	J78
HdJ	D	D	CE	D	D	**HdJ**	D	D	CE	D	D

scénario 3

J1	J8	J15	**J21**	J29	J36	**J43**	J50	J57	**J64**	J71	J78
HdJ	D	D	**HdJ**	D	D	**HdJ**	D	D	**HdJ**	D	D

Figure 1 : Schémas d'administration des cinq comparateurs.

Légende :

- HdJ = Hospitalisation de Jour
- CE = Consultation Externe
- D = Visite à Domicile

Mondiale de la Santé)[1], ou du NCI-DTC (National Cancer Institute : Division of Cancer Treatment)[2]. Les effets secondaires recensés dans tous les cas ont été les nausées et vomissements, les toxicités hématologiques, et notamment l'incidence des neutropénies fébriles nécessitant une admission à l'hôpital. Nous avons distingué des toxicités mineures (grade 0, 1 ou 2) et majeures (grade 3 ou plus).

Les données d'efficacité publiées pour chaque molécule [6-23] ont été isolées par une recherche bibliographique dans les bases de données Medline, Embase, Pascal, DARE (Database of Abstracts of Review of Effectiveness), NHS EED (NHS Economic Evaluation Database) et HTA (Health Technology Assessment database) entre 1990 et 2000.

Nous avons isolé quatre articles princeps, les plus récents dont nous pouvions disposer, et dont les effectifs étaient les plus importants. Les essais de Le Chevalier 1994 [6] pour la vinorelbine, Bokkel Huinink 1999 [7] pour la gemcitabine, Roszkowski 2000 [8] pour le docétaxel, et Millward 1996 [9] pour le paclitaxel, fournissent des informations sur les résultats obtenus après traitement avec un bon niveau de preuve (tableau 1). Dans son avis du 9 mai 2001, la commission de la transparence a conclu au vu d'un essai sur 115 patients que « l'efficacité de la navelbine par voie orale était comparable à celle de la navelbine voie iv en termes de médiane de survie sans progression et de taux de réponse ». Les résultats des essais vinorelbine injectable ont donc été légitimement utilisés pour évaluer les performances relatives de la forme orale par rapport à d'autres médicaments à même visée thérapeutique. Ces deux formes ne sont, par contre, pas considérées comme équivalentes en termes de tolérance : les diarrhées et les vomissements sont plus fréquents avec la forme orale qu'avec la forme intraveineuse, comme nous le montrent les études de Jassem 2001 et Depierre 2001 [10-11]. Les informations complémentaires sur certains des paramètres clés qui n'étaient pas documentés dans ces articles ont été renseignées à partir des publications de Depierre 1994, Crawford 1996, Perng-Perng 1997, Anderson 1999, Gatzemeier 1995 et 1996, et Ranson 2000 [12-18].

Les populations recrutées dans ces essais sont globalement similaires quant aux critères d'inclusion : l'âge médian varie entre 52 et 60 ans, le pourcentage d'hommes entre 65 % et 90 %, le performance statut de 0 ou 1 entre 77 % et 88 %. Les effectifs de patients inclus dans le bras des essais retenus pour les comparaisons varient entre 23 (gemcitabine) et 206 patients (vinorelbine). La durée de suivi varie entre 4 mois (gemcitabine) et 36 mois (docétaxel), avec une durée de suivi de 10 mois pour le paclitaxel et 26 mois pour la vinorelbine. Le pourcentage de patients en stade IV se situe entre 47 % (vinorelbine) et 100 % (docétaxel), avec un pourcentage de stade IV de 65 % pour le paclitaxel, et 76 % pour la gemcitabine.

Les durées médianes de survie globale toutes lignes confondues (SG) des articles princeps varient entre 24 semaines (Bokkel Huinink) et 31 semaines (Le Chevalier). Toutefois les études semblent montrer de faibles différences de survie entre les agents cytotoxiques et les soins plus classiques ou palliatifs. En effet, le différentiel de durée médiane de survie entre la gemcitabine et le cisplatine-étoposide chez Ten Bokkel est de 4 semaines, tandis qu'il est d'une semaine entre le docétaxel et les soins palliatifs. La différence de bénéfice thérapeutique n'apparaît sur les courbes de survie qu'à long terme après 6 mois de traitement. Le délai médian jusqu'à progression (TTP) peut être un critère d'efficacité plus pertinent pour des traitements qui ne sont en définitive qu'à visée curative. Les valeurs relevées dans la littérature sont là encore, peu différentes entre les produits. La vinorelbine dans l'article Depierre 1994 a un TTP de 10 semaines, peu éloigné de celui de la gemcitabine, et de ceux du docétaxel et du paclitaxel qui se situent entre 12 et 13 semaines. La prudence et le réalisme incitent dans un tel contexte à supposer que tous les produits ont une efficacité comparable.

2.3. Modélisation

Chacune des prises en charge a été analysée par un processus de Markov à arborescence cyclique[19-21] où le passage d'une cohorte de patients se fait de façon répétitive dans un nombre défini d'états de santé mutuellement exclusifs. La durée des cycles de chimiothérapie mesurée en termes de semaines étant différente d'un agent cytotoxique à l'autre, le plus petit commun dénominateur temporel a été choisi pour définir le pas de la simulation. Celle-ci est construite sur la base de cycles hebdomadaires, avec une durée de simulation de 52 semaines.

L'arbre débute par un nœud de décision. Les cinq branches qui en émanent représentent les options thérapeutiques mises en compétition. Le nœud de Markov représenté par un cercle contenant la lettre M, signale l'usage d'un processus de Markov. Chacune des branches qui s'y rattache correspond à un état dit de Markov. L'ensemble de ces états est défini à partir de critères exclusivement cliniques. Cinq états ont été distingués : l'induction du traitement, la rémission obtenue à la suite de son administration avec ou sans réduction de doses (REM_R et REM), l'échappement au traitement (PD), la sortie d'étude (DO) et la mort (DC). La situation des patients au début du cycle 2 est conditionnée par l'apparition d'événements cliniques aléatoires dont un arbre de probabilité schématise les chances de survenue pour chacun des états initiaux sur lequel il se greffe. À chaque cure, les patients qui décèdent, qui entrent en progression ou qui sortent d'étude, voient leur traitement interrompu tandis que les patients en rémission avec ou sans réduction de dose reçoivent une nouvelle cure de la même chimiothérapie jusqu'à progression.

L'effectif de patients passant d'un état clinique à un autre, d'un cycle à l'autre a été quantifié à l'aide d'un jeu de probabilités de transitions calculées à partir des données de littérature. À chaque état clinique, dans lequel passe le patient, sont associés un coût de prise en charge et un critère de résultats dichotomique, dont la valeur est égale à 1 chez les survivants ou les survivants sans récidive, et 0 en cas de décès ou progression.

À l'issue de la simulation, le cumul des coûts permet de calculer et comparer les coûts annuels de suivi par patient pour la collectivité de ces cinq options thérapeutiques, tandis que les temps cumulés de survie et de rémission peuvent éventuellement permettre d'évaluer le bénéfice thérapeutique de ces stratégies, selon deux critères possibles : la survie et le délai médian jusqu'à progression.

2.4. Calcul des probabilités de transition

2.4.1. Probabilité de drop out

Les sorties d'étude (tableau 1) observées dans les essais, sont le plus souvent présentées en termes de taux d'incidence cumulative P(t0, t) entre le début et la fin de la chimiothérapie. La probabilité qu'un traitement puisse être arrêté à la suite d'une toxicité dans chacune des semaines qui suivent son administration a été estimée en utilisant une forme simplifiée de la méthode actuarielle [19] du calcul des probabilités cumulées. Si l'on suppose que la fréquence de survenue des toxicités est constante dans le temps, on peut passer d'une incidence cumulative observée pendant la durée du traitement à une incidence ponctuelle sur la semaine, en utilisant la formule suivante :

$$Pi = 1 - [1 - P(t0,t)]^{1/j}$$

t0 et t étant le début et la fin du traitement, j le nombre de périodes calendaires (semaines) contenues dans l'intervalle de suivi sous traitement des études publiées.

Exemple : Le Chevalier dénombre, en 1994 [6], 16 patients ayant arrêté le traitement suite à des toxicités sévères sur 199 patients traités (8 %) en monothérapie avec de la vinorelbine pendant 15 semaines. La probabilité hebdo-

madaire correspondante pDO est égale à $1 - [1 - 0{,}08]^{1/15} = 5{,}5 \cdot 10^{-3}$.

2.4.2. *Probabilités de survie*

De la même façon, les probabilités de décès et de récidives hebdomadaires ont été obtenues à partir de la durée médiane de survie (SG) et du délai médian jusqu'à progression (TTP) publiés dans les essais en appliquant la méthode DEALE [19-21].

Son principe est simple. Dans un premier temps, on calcule le taux moyen de mortalité naturelle en population générale par tranche d'âge et par sexe, μ_{ASR} à partir des données sur l'espérance de vie (EV) publiées par l'INSEE par tranche d'âge

$$\mu_{ASR} = 1/EV$$

Dans un second temps, le taux de surmortalité spécifique de la maladie μ_D est déterminé par la différence entre le taux de mortalité observé μ_C dans un essai et le taux de mortalité naturelle relevé en population générale chez des individus homologues présentant les mêmes caractéristiques d'âge et de sexe.

$$\mu_D = \mu_C - \mu_{pop}$$

Finalement, le taux de mortalité estimé pour un type de patient donné μ_T est la somme du taux moyen de mortalité naturelle μ_{ASR} et du taux de mortalité spécifique μ_D.

$$\mu_T = \mu_{ASR} + (\mu_C - \mu_{pop})$$

Si la population des essais présente les mêmes caractéristiques que la population traitée, la formule se simplifie, les taux de mortalité μ_{ASR} et μpop sont égaux et le taux de mortalité individuelle μ_T se confond avec le taux de mortalité globale μ_C observé en moyenne dans les études ou calculé à partir des durées médianes de survie observée.

Par définition la durée médiane de survie est l'intervalle de temps pendant lequel 50 % des malades n'ont pas eu le décès pour événement depuis le début de la chimiothérapie, ce qui signifie que 50 % en ont été les victimes. Le taux de mortalité par cycle μ est donc égal à – (Ln 0,5) / SG si l'on utilise la troisième variante de la méthode DEALE proposée par Beck et Pauker [21]. La proportion de patients survivants au terme d'un cycle s'élève à $\exp^{-\mu * 1}$, la probabilité de décès pendant le cycle (pDécès) est égale à $1 - \exp^{-\mu * 1}$. La probabilité de survie au cours du cycle (pSurvie) s'obtient en calculant son complément $1 - (1 - \exp^{-\mu * 1})$.

Exemple : La durée médiane de survie globale chez 199 sujets traités avec la vinorelbine est de 31 semaines dans l'essai Le Chevalier [6].

$$\mu = -\frac{1}{31} \times Ln(0{,}5) = \frac{1}{31} \times 0{,}693 = 0{,}0223$$

Le taux de mortalité hebdomadaire μ correspondant est de 0,0223. La probabilité de survie, sur la période d'observation d'une semaine, est de 0,977.

$$pSurvie = 1 - (1 - \exp^{-\mu * 1}) = 1 - (1 - 0{,}977) = 0{,}977$$

2.4.3. *Probabilité de récidive*

Le temps médian jusqu'à progression est l'intervalle de temps pendant lequel 50 % des malades n'ont pas eu la progression ou un décès lié au cancer pour événement, depuis le début de la chimiothérapie, ce qui signifie que 50 % d'entre eux en ont été les victimes. Le taux de progression ou de décès par cycle (μ) est donc égal à – (Ln 0,5) / TTP. À la fin du cycle, la proportion de survivants qui demeurent répondeurs est égale $\exp^{-\mu * 1}$. La probabilité de Ne Pas Continuer (pNPC) le traitement pendant le cycle, du fait d'une progression ou d'un décès est égale à $(1 - \exp^{-\mu * 1})$. Pour calculer la probabilité de passer en progression (pD) sur le même intervalle de temps, nous avons déduit la probabilité spécifique de décéder d'un cancer de la probabilité, toutes causes confondues, de ne pas pouvoir continuer le traitement. La probabilité de récidive seule par cycle est donc égale à p(Récidive ou Décès) – pDécès : soit $pD = (1 - \exp^{-(Ln\,0{,}5/TTP) * 1}) - pDécès$.

Exemple : Le temps médian jusqu'à progression de Le Chevalier est de 10 semaines chez 199 sujets éligibles. La probabilité de ne pas continuer le traitement du fait d'une récidive ou d'un décès, par cycle, est 0,066, tandis que la probabilité de récidive seule, par cycle, est de 0,0437 (0,066 – 0,0223).

2.5. Évaluation des coûts

Le cadrage des coûts à prendre en compte dans toute évaluation économique doit correspondre aux préoccupations budgétaires de l'interlocuteur que l'on veut engager dans un projet de santé [22]. Si les cliniciens s'intéressent naturellement aux conséquences de leurs choix thérapeutiques sur le poste « dépenses pharmaceutiques et consommables » de leur budget de service, ils ne peuvent ignorer les répercussions qu'ont leurs décisions sur l'équilibre financier des établissements et sur l'évolution de la consommation globale de biens et services médicaux. Tous les calculs ont été faits en se plaçant du point de vue de la collectivité mais en adoptant une approche décomposée qui permet de répondre aux attentes de chacun. On s'est intéressé dans un premier temps aux seuls coûts médicaux directement rattachables à l'utilisation d'une chimiothérapie, à l'exclusion des coûts de personnels, des coûts logistiques et des coûts de structure qui ne sont pas susceptibles d'être affectés à court terme par les choix thérapeutiques. On a considéré ensuite l'ensemble des coûts GHM qui intéressent en priorité le directeur d'établissement. Pour renforcer la position de celui-ci dans ses négociations avec les autorités de tutelle, on s'est efforcé enfin de dépasser l'approche tarifaire en cherchant à estimer par le biais de « GHM aménagés » quels pouvaient être les surcoûts ou les économies réelles associés à l'introduction d'une innovation. Ces trois types de coûts ont été estimés pour l'administration des chimiothérapies en IV à l'hôpital avec ou sans réduction de dose quel que soit le produit utilisé (tableau 2). La prise en charge des complications pathologiques liées aux toxicités a été valorisée en « coût complet » GHM frais de structure exclus. L'administration de la forme orale de la vinorelbine en médecine ambulatoire dont relèvent à la fois les consultations de ville et les consultations externes hospitalières selon les statistiques de la CNAMTS a été évaluée sur la base de la nomenclature générale des actes professionnels et des tarifs conventionnels (tableaux 3 et 4). Le coût du médicament navelbine capsule molle acheté par les établissements hospitaliers a été

Tableau 2 : Coûts hebdomadaires des traitements en IV à l'hôpital (€).

	vinorelbine	gemcitabine	docétaxel	paclitaxel
Durée du cycle (semaines)	1	4	3	3
Nombre de cures	1	3	1	1
• Coût chimiothérapie GHM 681 net de consommation médicale par semaine	290,26	217,69	96,8	96,8
• Consommation médicale propre aux agents cytotoxiques par semaine				
* Chimiothérapie instituée	164,64	226,23	488,45	580,22
* Traitements associés (Lebrun, 1997 [21])	2,74	2,13	0,91	0,91
* Petit matériel (Vergnenègre, 1998 [22])	27,90	20,88	9,29	9,29
Coût total du GHM 681 aménagé par semaine	485,54	466,94	595,46	687,24
• Coût par semaine du transport (Fouquier, 1996) [23])	68,6	51,53	22,87	22,87
Coût standard hebdomadaire en IV à l'hôpital	**554,15**	**518,48**	**618,33**	**710,11**

Tableau 3 : Coût d'une semaine de chimiothérapie *per os* (€).

	Hospitalisation de Jour (HdJ)	Consultation Externe (CE)	Domicile (Dom)
• Consommation médicamenteuse Navelbine® capsule molle (73 mg/m²) Traitements associés (Lebrun, 1997 [21])	329,3 2,74	378,7* 2,74	378,7* 2,74
• Coût chimiothérapie GHM 681 net de consommation médicale par semaine	290,26		
• Visite médecin généraliste (Vergnenègre, 1998 [22])			22,10
• Consultation médecin spécialiste (Vergnenègre, 1998 [22])		22,87	
• Transport (Fouquier, 1996 [23])	68,60	68,60	
Coût d'une semaine de chimiothérapie *per os*	691	472,9	403,5
NB : * Sur la réserve hospitalière : +15 %.			

Tableau 4 : Coût moyen hebdomadaire de cure per os en médecine ambulatoire (€).

Coût des trois 1res semaines (1 hospitalisation de jour + 2 visites à domicile) de cure en ville	1 495,00 €
Coût moyen par semaine des trois 1res semaines de cure en ville	499,30 €
Coût des 3 semaines suivantes (1 consultation externe + 2 visites à domicile) de cure en ville	1 280,00 €
Coût moyen par semaine des 3 semaines suivantes de cure en ville	426,60 €

calculé à partir du prix public TTC majoré de 15 % pour dispensation externe.

2.5.1. Coûts standard hebdomadaires d'administration des chimiothérapies en IV

Les coûts hospitaliers des quatre traitements de chimiothérapie administrés en IV à l'hôpital (figure 1) ont été évalués par une approche PMSI en coût GHM aménagé qui utilise les données 1999 de l'échelle nationale de coûts. La rubrique « médicaments-consommables » qui constitue l'une des 17 composantes de coût du GHM 681 « Chimiothérapie ambulatoire » de l'échelle PMSI 1999, a été exclue pour être remplacée par les coûts réels directement rattachables à la mise en œuvre d'un agent cytotoxique donné (tableau 2). L'ensemble des coûts a été ramené à la semaine pour chaque comparateur, en fonction de la durée du cycle de chimiothérapie de l'agent cytotoxique considéré et du nombre de cures prévues par cycle.

Le coût du GHM 681 se chiffre à 386,46 € pour toute venue à l'hôpital. Nette de médicaments et de consommables, sa valeur s'établit à 290,26 € (386,46 € – 96,20 €) quelle que soit la molécule. Ramené à la semaine, son coût s'élève en fonction de la longueur du cycle de chimiothérapie, respectivement à 290,3 €, pour la vinorelbine, 217,7 € pour la gemcitabine, 96,8 € pour le docétaxel, et 96,8 € pour le paclitaxel (tableau 2).

Le coût d'usage du médicament est égal à la somme du coût d'acquisition de la molécule et des traitements associés, du coût du petit matériel et des examens qu'impose le protocole mis en place. Le coût d'acquisition de chaque agent cytotoxique a été calculé en termes de coûts protocolés, à partir du résumé des caractéristiques du produit publié au moment de l'octroi de l'AMM en fonction des doses recommandées par m² dans l'indication (figure 1). Le calcul est quasi immédiat, dès lors que la dose recommandée et l'indice de surface corporelle du malade sont connus. Le produit de ces deux

termes est divisé par la contenance de chaque unité fine pour obtenir le nombre de flacons nécessaires au traitement. La multiplication de ces quantités par le prix unitaire TTC négocié par la pharmacie centrale de l'AP-HP en 1999 détermine le coût d'acquisition du médicament. L'utilisation de la vinorelbine IV seule à une dose de 30 mg/m² exige lorsque l'indice de surface corporelle est égal à 1,7 m², l'acquisition de 1 flacon à 50 mg dont le coût unitaire s'élève à 136,08 € et d'un flacon à 10 mg dont le prix est égal à 28,52 €. Le coût total par cure IV de 8 jours, taxe à la valeur ajoutée 2,1 % comprise, s'élève à 164,64 €. Tous les calculs ont été faits sur la base du même principe pour les autres agents cytotoxiques. Les coûts d'acquisition par semaine de chimiothérapie de chaque molécule s'élèvent respectivement à 226,3 € pour la gemcitabine, 488,8 € pour le docétaxel et 580,2 € pour le paclitaxel (tableau 2).

Les coûts de traitements associés et des consommables[1] ont été évalués respectivement à 2,74 €, 27,9 € [23-25] pour chacune des cures de chimiothérapies instituées. Les coûts de transport[2] sanitaire ou non (taxis), qui s'élèvent à 68,6 € par séance, ont été ajoutés au coût d'usage. Ces coûts ne pèsent pas directement sur le budget des établissements, mais on peut espérer qu'un directeur financier ne sera pas totalement insensible à cet aspect des choses, même s'il n'en supporte pas directement les conséquences. Les coûts hebdomadaires correspondants ont été calculés au prorata de la longueur des cycles. Leur montant pour chacun des comparateurs IV est présenté dans le tableau 2.

Au total, le coût en GHM aménagé d'une pose de chimiothérapie en perfusion intraveineuse à l'hôpital s'établit par semaine à 554,15 € (290,26 € +164,64 € + 99,24 €) pour vinorelbine, et 518,48 € pour la gemcitabine. Il atteint 618,33 € et 710,10 € par semaine pour le docétaxel et le paclitaxel.

2.5.2. Coûts standard hebdomadaires d'administration de la vinorelbine orale

Les coûts hebdomadaires pour la collectivité d'administration de la vinorelbine orale ont été calculés en fonction du type de prise en charge programmée par cycle de chimiothérapie (hospitalisation de jour, consultation externe à l'hôpital, visite d'un généraliste à domicile). La première administration orale est faite dans le cadre d'une hospitalisation de jour (figure 1). Elle est suivie de deux administrations de la forme orale en milieu ambulatoire lors de visites d'un généraliste à domicile. Au cycle suivant, la première administration (J22) se fera à l'hôpital dans le cadre d'une consultation externe et sera suivie à nouveau de deux administrations lors de visites à domicile. Le processus est répété jusqu'à progression autant de fois que nécessaire.

L'avis de la commission de la transparence qui a subordonné l'octroi d'une AMSR de niveau 2 à la mise en œuvre d'un véritable traitement à domicile sans recours à aucune per-

1. Étude Vergnenègre 1998 [24] : Les fournitures utiles à l'administration du produit à l'hôpital ont été valorisées à partir des prix négociés par l'hôpital de Limoges pour les achats unitaires, et pour les sets sur les prix d'achat TTC par des prestataires de services médicaux ambulatoires, moins 10 % (estimation de l'effet volume lié aux capacités d'achat de l'hôpital). L'hypothèse que la moitié des perfusions est faite par voie périphérique a été faite pour le calcul du coût moyen du matériel de perfusion.

2. Enquête Foulquier 1996 [25] : Cette enquête réalisée dans le secteur de Paris sur 1 014 trajets tient compte de la répartition des trajets entre le domicile du patient et la structure hospitalière selon le mode de transport utilisé : en véhicule léger sanitaire (25 %), en véhicule privé (21 %), en ambulance (20 %), en taxi (17 %), à l'aide des transports publics (17 %). Cette étude fait ressortir une distance moyenne aller d'environ 15 km. Dans l'étude du COL, cette distance moyenne se situe aux environs de 45 km. Cet écart est lié au mode de recrutement des patients qui diffère fortement d'un établissement à l'autre. Aussi pour en tenir compte, une distance moyenne de 30 km a été choisie dans l'étude du CRESGE. Partant de cette distance moyenne, le coût associé au déplacement aller-retour domicile-hôpital a été calculé en utilisant le tarif de remboursement kilométrique par les organismes d'Assurance Maladie selon le mode de transport et la répartition par mode de transport observée dans l'étude de Foulquier. Le coût des transports a donc été évalué à 405 F.

fusion peut autoriser d'autres pratiques. Sur le terrain la sécurité due au malade associée à la volonté de maintenir celui-ci dans son cadre de vie habituel ont amené les oncologues à privilégier d'autres schémas d'administration. Dans cette optique, nous avons donc cherché à étudier dans l'analyse de sensibilité, les répercussions économiques de prises en charge à l'hôpital plus sécurisantes, en remplaçant les consultations externes par des consultations spécialisées dans le cadre d'une hospitalisation de jour, toutes les 3, 6 ou 9 semaines (figure 1 : *scénarios 1 à 3*).

La première prise navelbine orale en hospitalisation de jour a été décomptée en tant que telle au coût du GHM 681 hors agent cytotoxique (tableau 2) de 290,26 €. Le coût du médicament vinorelbine orale est facturé directement à l'assuré social par la réserve hospitalière au prorata du nombre de capsules utilisées. Sur la base d'un indice de surface corporelle moyen de 1,7 m², d'une dose recommandée moyenne de 73 mg/m², et d'un prix public de 54,88 € pour une capsule molle 20 mg et de 82,32 € pour une capsule de 30 mg, nous avons estimé son montant à 329,29 € par semaine. Après majoration de 15 % pour frais de préparation et de stockage en cas de remise par anticipation des capsules au malade, le coût de la chimiothérapie est de 378,7 €. Le coût d'une administration en hospitalisation de jour, si on y rajoute le coût des traitements associés et du transport, (tableau 3) s'élève alors à 691 € (290,26 + 329,9 + 2,74 + 68,60). En consultation spécialisée à l'hôpital, il faut compter le coût d'acquisition de la molécule avec la majoration de 15 % (378,7 €), le coût de la consultation (22,87 €) et le coût des traitements associés et de transport, ce qui donne un coût d'administration hebdomadaire de 472,9 €. En cas de médecine ambulatoire, la consultation externe est remplacée par une visite à domicile (22,8 €), le coût d'administration atteint alors 403,5 € (tableau 3).

Le coût pour la collectivité des trois premières semaines d'administration dont 1 dans le cadre d'une hospitalisation de jour et 2 en ambulatoire avec visite à domicile, atteint, prix de la chimiothérapie orale inclus, 1 495 €. Le coût des trois semaines suivantes avec une consultation externe à la place d'une hospitalisation de jour est alors de 1 280 €.

Une analyse de sensibilité permettra de faire varier, tout au long de la durée de simulation du modèle (52 semaines), la fréquence de ces deux types de cycles de 3 semaines : avec une hospitalisation de jour à la place d'une consultation externe toutes les 3, 6, 9 semaines (*scénarios 1, 2, 3*). Les coûts standard moyens hebdomadaires d'administration de la vinorelbine orale sont regroupés par scénario dans le tableau 4.

Le coût d'administration de la vinorelbine IV à l'hôpital, s'élève, lorsqu'il est calculé selon la méthode du GHM aménagé, à 554,15 € par semaine. Les coûts hebdomadaires d'une chimiothérapie IV avec la gemcitabine, le docétaxel et le paclitaxel calculés selon la même méthode s'établissent respectivement à 518,48 €, 618,33 € et 710,10 €. Avant le 22e jour, le coût hebdomadaire moyen de vinorelbine orale atteint 499,3 € lorsque le malade est vu dans le cadre d'une hospitalisation de jour puis à domicile. Après le 22e jour, le remplacement de l'hospitalisation de jour par la consultation externe allège le coût moyen hebdomadaire de prise en charge d'un patient de 72,7 € (499,3 € – 426,6 €) par semaine. Par rapport aux quatre autres comparateurs administrés à l'hôpital en IV, le traitement vinorelbine orale donné en médecine libérale économise de 21 à 283 € par patient et par semaine. Par semaine après le 22e jour, il coûte 18 % moins cher que la gemcitabine, 23 % moins cher que la navelbine IV, 30 % et 40 % moins cher que le docétaxel et le paclitaxel.

2.5.3. Coûts standard hebdomadaires d'administration avec réduction de doses

Nous avons également intégré les réductions et omissions de doses en cas d'effets indé-

sirables. Ces modifications de doses sont exprimées dans les publications en pourcentage de cycles, leur fréquence varie dans les articles princeps entre 2,5 et 17 %. La réduction est le plus souvent égale à 50 % des doses recommandées, elle est pratiquée sur une à deux cures suivant l'agent cytotoxique, le temps que la toxicité se résorbe (2 semaines pour la vinorelbine, 4 semaines pour la gemcitabine et 6 semaines pour les taxanes). Ces données permettent de refléter au mieux la réalité des coûts en tenant compte des arrêts de traitements et des réductions de doses pour cause de toxicités.

2.5.4. Coûts de prise en charge des toxicités

Les coûts de quatre groupes de toxicités majeures non cumulatives de grade OMS 3 et 4 : (1) Infection/Sepsis/Neutropénie fébrile, (2) Affection sanguine nécessitant une transfusion sanguine, (3) Neurotoxicités, (4) Nausées/Vomissements ont été estimés par une approche en coûts GHM. Les GHM correspondant le mieux à la prise en charge nécessaire ont été identifiés à partir de l'échelle 1999 et portent respectivement les numéros 604, 816, 38 et 122. La somme de ces coûts GHM pondérés par la probabilité de survenue de la toxicité considérée (tableau 1), donne le coût moyen des toxicités pour chacun des produits étudiés. Les coûts de toxicités des deux formes de la vinorelbine ne sont pas identiques : les diarrhées et les vomissements sont plus fréquents avec la forme orale qu'avec la forme intraveineuse. Ces coûts ont été estimés à 395,6 €, 560 €, 304,9 €, 628 € et 583,12 € pour la vinorelbine IV, la vinorelbine PO, la gemcitabine, le docétaxel, le paclitaxel.

2.6. Classement des options thérapeutiques

Ces 5 options thérapeutiques ont été comparées et classées, tout d'abord, à efficacité équivalente, en fonction de leurs coûts respectifs annuels de prises en charge.

Les données d'efficacité publiées dans la littérature en termes de survie et de survie sans récidive ont été ensuite intégrées dans une analyse de sensibilité structurelle, pour chaque comparateur.

2.7. Analyse de sensibilité

Pour vérifier la validité de nos conclusions, nous avons exploré le champ des possibles. Les coûts des traitements ont été modifiés à l'aide de coefficients multiplicateurs qui nous ont permis de vérifier quelles augmentations ou diminutions de coûts étaient susceptibles de remettre en cause le classement des options thérapeutiques à efficacité équivalente.

Un jeu de variantes a été élaboré dans le cadre d'une analyse coût-efficacité pour tester quels étaient les résultats obtenus lorsque les données des essais publiés étaient prises au pied de la lettre sans avoir d'interrogations sur leur validité externe et leur comparabilité.

Le remplacement d'une stratégie par une autre dans ce type d'analyse entraîne à la fois une différence de coût et une différence d'efficacité. Le quotient de ces différences définit le rapport coût-efficacité différentiel. Le classement des options thérapeutiques les unes par rapport aux autres est obtenu par application des algorithmes de dominance forte et faible. Une stratégie est fortement dominée par une autre, dès lors qu'elle est moins efficace et plus chère, ou plus onéreuse et d'une efficacité identique. Une stratégie est faiblement dominée si, et seulement si, le rapport coût-efficacité différentiel décroît lorsque le coût total du traitement augmente, auquel cas il convient de l'éliminer et de recalculer les différences de coût et d'efficacité qu'entraîne un nouveau choix thérapeutique par rapport à la dernière stratégie non dominée. En définitive, une stratégie est efficiente dès lors qu'il n'existe aucun procédé qui permette d'obtenir un résultat supérieur à un coût moindre.

Les valeurs des principaux critères de jugement clinique (durée médiane de survie et du délai médian jusqu'à progression) ont été enfin arbitrairement modifiées pour identifier les seuils critiques en deçà desquels la supériorité affichée d'un produit par rapport à un autre cessait d'être concevable tant sur le plan médical que sur le plan budgétaire.

3. RÉSULTATS

3.1. Étude de minimisation de coûts

Le calcul des coûts standard par cycle des chimiothérapies ne préjuge en rien du coût de l'ensemble du traitement pendant un an de suivi. Ce coût est fonction de la durée de la survie et de la réponse au traitement. Dans le cadre de l'étude de minimisation de coûts, nous avons attribué les mêmes données d'efficacité à tous les comparateurs pour comparer les dépenses de suivi annuel des cinq stratégies. Deux cas de figures ont été envisagés en utilisant pour tous les comparateurs les données de Le Chevalier 1994 [6] et Bokkel Huinink 1999 [7], qui constituent les extrêmes en termes de durée médiane de survie et temps médian jusqu'à progression des articles princeps. Pour chaque hypothèse, on obtient le même classement des stratégies en termes de coûts de prise en charge annuels.

Avec les données de Le Chevalier (tableau 5), l'usage de la vinorelbine *per os* génère les coûts de prise en charge par patient et par an les plus bas : le coût total du suivi sur un an d'un patient en soins de ville à domicile est alors de 5 940 €. La gemcitabine, la vinorelbine, le docétaxel et le paclitaxel administrés en IV à l'hôpital ont des coûts de suivi qui atteignent respectivement 6 872 €, 7 406 €, 8 255 € et 9 399 € par patient et par an. La vinorelbine *per os* permet donc de réaliser une économie annuelle par patient de 933 € par rapport à une prise en charge avec de la gemcitabine, de 2 316 € et de 3 458 € lorsqu'elle est utilisée de préférence au docétaxel ou au paclitaxel.

Si l'on évalue à nouveau les cinq comparateurs en remplaçant les données d'efficacité de Le Chevalier 1994 à propos de la navelbine par les données publiées par Bokkel Huinink en 1999 concernant la gemcitabine, on obtient le même ordre croissant des coûts, d'abord la vinorelbine *per os*, puis les molécules administrées en IV : gemcitabine, vinorelbine, docétaxel, paclitaxel.

3.2. Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité unidimensionnelle a été réalisée sur les variables de coûts et d'efficacité du modèle afin de tester la robustesse de ces résultats.

3.2.1. Variantes de coûts

Ayant les mêmes données d'efficacité, les effectifs de patients survivants sont identiques dans chacun des bras du modèle. Seuls les variables de coût comme le coût d'adminis-

Tableau 5 : À efficacité équivalente.

Stratégie	Coût (€)	Coût différentiel (€)	Efficacité (semaines)	Efficacité différentielle (semaines)	Ratio Coût-Efficacité différentiel
Vinorelbine PO	5 939,6		28,0		
Gemcitabine	6 872,8	933,2	28,0	0	Dominé
Vinorelbine IV	7 406,6	1 467,0	28,0	0	Dominé
Docétaxel	8 255,8	2 316,2	28,0	0	Dominé
Paclitaxel	9 398,4	3 458,8	28,0	0	Dominé

tration et le coût des toxicités induites par l'emploi des agents cytotoxiques peuvent faire varier les résultats.

Globalement la vinorelbine orale est l'option thérapeutique la moins onéreuse en termes de coût de suivi de toutes celles que nous avons étudiées. Pour vérifier le bien-fondé d'une telle affirmation, nous avons cherché à l'invalider tout d'abord, en augmentant, *ceteris paribus*, le prix de cette forme du produit et le coût des toxicités associées à son emploi. Un coefficient multiplicateur a été appliqué aux coûts unitaires des capsules de 20 mg (54,88 €) et 30 mg (82,32 €) de la vinorelbine orale et nous avons fait varier ce coefficient de 1 à 2. Les coûts unitaires des capsules ont été ainsi augmentés de 54,88 à 109,8 €, et de 82,32 à 164,65 €. De même, les coûts de toxicités suite à l'administration de la vinorelbine ont été augmentés de 560 à 5 600 €, à l'aide d'un coefficient variant de 1 à 10. Pour obtenir une équivalence de coûts entre la gemcitabine et la forme orale, il a fallu multiplier le coût de la capsule (20 et 30 mg) de la vinorelbine par un coefficient de 1,2 (soit 65,8 et 98,8 €) ou le coût des toxicités de cette molécule par 4 (soit 2 240 €).

Nous avons ensuite testé d'autres scénarios d'administration de la forme orale avec des prises en charge à l'hôpital plus intensives : en remplaçant les consultations externes par des hospitalisations de jours plus fréquentes : toutes les 9 semaines, toutes les 6 semaines, toutes les 3 semaines (figure 1). Tandis que le coût de prise en charge annuel d'un patient traité par de la vinorelbine per os en hospitalisation de jour en J1 puis en consultation externe et à domicile (hypothèse centrale) est de 5 940 €, son coût d'administration (scénario 1) avec une hospitalisation de jour toutes les 9 semaines s'élève alors à 6 186 €. Son coût avec une hospitalisation de jour toutes les 6 semaines (scénario 2) est alors de 6 360 € et reste inférieur à celui de la gemcitabine. Avec une hospitalisation de jour à la place d'une consultation externe toutes les 3 semaines (scénario 3), le coût annuel de la forme orale devient alors de 6 890 € et 18 € plus cher que la gemcitabine.

3.2.2. Variantes d'efficacité

Une analyse comparative des cinq chimiothérapies a été ensuite faite en remplaçant les données d'efficacité « standard » par les trois paramètres d'efficacité publiés pour chacun des comparateurs : durée médiane de survie, temps médian jusqu'à progression et fréquence des arrêts de traitement.

Quelles que soient les données d'efficacité injectées, les molécules restent classées, sur le plan budgétaire, de la même façon qu'elles l'étaient auparavant (tableau 7) la forme orale reste la moins onéreuse. Si l'analyse des coûts s'appuyait sur les données de survie publiées [24, 25], la vinorelbine *per os* et IV, le docétaxel, la gemcitabine et le paclitaxel auraient respectivement les coûts de prise en charge annuels suivants par patient : 5 940 €, 7 407 €, 7 555 €, 8 038 €, et 10 516 € (tableau 6). La vinorelbine orale permettrait donc une écono-

Tableau 6 : Ratios coût-efficacité différentiels en termes de survie.

Stratégie	Coût (€)	Coût différentiel (€)	Efficacité (semaines)	Efficacité différentielle (semaines)	Ratio Coût - Efficacité différentiel
Vinorelbine PO	5 939,6		28,00		
Vinorelbine IV	7 406,6	1 467,0	28,00	0,00	Dominé
Docétaxel	7 554,7	1 615,1	20,39	– 7,60	Dominé
Gemcitabine	8 037,6	2 098,0	24,96	– 3,04	Dominé
Paclitaxel	10 516,0	4 576,4	25,74	– 2,25	Dominé

Tableau 7 : Ratios coût-efficacité différentiels en termes de survie sans progression.

Stratégie	Coût (€)	Coût différentiel (€)	Efficacité (semaines)	Efficacité différentielle (semaines)	Ratio Coût-Efficacité différentiel	
					€/semaine	€/année
Vinorelbine PO	5 939,6		13,04			
Vinorelbine IV	7 406,6	1 467,0	13,04	0,00	Dominé	
Docétaxel	7 554,7	1 615,1	12,33	– 0,71	Dominé	
Gemcitabine	8 037,6	2 098,0	15,52	2,48	845	10 140
Paclitaxel	10 516,0	4 576,4	15,34	– 0,18	Dominé	

mie de 1 467 € par rapport à sa forme intraveineuse, de 2 098 € par rapport à la gemcitabine, et de 1 615 € et 4 577 € respectivement par rapport au docétaxel, et paclitaxel.

La vinorelbine apparaît comme la plus efficace sur le plan clinique, avec la durée médiane de survie la plus élevée de toutes celles observées dans les essais quel que soit le produit considéré (31 semaines), suivie du paclitaxel, de la gemcitabine et du docétaxel. Si le ratio coût-efficacité devait être calculé en termes de survie, la vinorelbine moins chère et plus efficace serait la seule molécule efficiente, suivie du paclitaxel. Pour que ces deux produits puissent avoir des propriétés comparables en termes cliniques la durée médiane de survie de la vinorelbine devrait être diminuée de 5 semaines, le paclitaxel deviendrait alors plus efficace (avec un différentiel ΔE de 0,10 semaine de vie gagnée), et plus cher (ΔC = 4 571 €). Le ratio coût-efficacité différentiel du paclitaxel serait alors de 44 912 € par semaine de vie gagnée, ce qui équivaudrait à un coût par année de vie sauvée supérieur à 2,4 millions $. Ce ratio inacceptable ne fait pas du paclitaxel une stratégie compétitive.

Si l'on compare les stratégies en termes de délai médian jusqu'à progression, la vinorelbine serait la moins onéreuse, mais ne serait plus la plus efficace. La vinorelbine (Depierre, 1994 [12]) a le temps médian jusqu'à progression publié le plus faible (10 semaines versus 12 semaines pour la gemcitabine chez Ten Bokkel Huinink 1999 [7] et 13 semaines pour le paclitaxel chez Millward 1996 [16]). Sur le plan économique, les taxanes seraient alors dominées, et la gemcitabine et la vinorelbine apparaîtraient comme les seules molécules efficientes. Le surcroît d'efficacité en faveur de la gemcitabine de 2,48 semaines de vie sans récidive supplémentaires s'accompagnerait d'un surcoût de 845 € par semaine, ce qui équivaudrait à un surcoût de 10 748 $ inférieur aux bornes considérées comme acceptables au niveau international. Si l'on augmente le TTP de la vinorelbine, le différentiel d'efficacité entre ces deux stratégies efficientes diminuerait et le ratio coût-efficacité de la gemcitabine deviendrait plus élevé. Il faudrait attribuer un TTP de 13 semaines à la navelbine pour modifier ce classement et faire de la navelbine la seule molécule efficiente. Avec un TTP de 17 semaines, plus efficace, elle deviendrait également plus chère que le docétaxel.

4. DISCUSSION

Selon toute vraisemblance, les travaux cliniques à venir consisteront plutôt à tenter d'améliorer les résultats acquis par l'association de plusieurs agents. Il paraît peu réaliste d'espérer que des essais cliniques randomisés comparant directement la vinorelbine, la gemcitabine, le docétaxel et le paclitaxel en monothérapie soient mis en place. En l'absence de ce type d'études, l'analyse du bénéfice thérapeutique et des coûts de ces cinq thérapies a

été réalisée de façon indirecte par élaboration d'un modèle le plus simple possible.

Nous avons introduit dans ce modèle simplifié trois types de données d'efficacité : la survie, le délai jusqu'à progression et les sorties d'étude pour caractériser l'évolution clinique des patients évaluables. Pour choisir les valeurs centrales des variables cliniques dans le cadre d'une comparaison indirecte, l'analyste est amené, comme le clinicien, à faire des choix entre des essais multiples dont les designs, les populations, les critères de jugement et les comparateurs sont bien souvent différents. La synthèse des informations pertinentes relève d'une « analyse statistique raisonnée » dont la démarche n'est pas sans rappeler le rôle et l'importance du jugement clinique dans la décision médicale. Dans ses choix, il est à la croisée de l'objectivité et de la subjectivité. La ou le praticien s'efforce de tirer parti au mieux des connaissances existantes pour rendre le meilleur service à celui qui lui confie le bien le plus précieux qu'il a ici bas : sa vie, l'analyste cherche à réaliser les combinaisons optimales à partir des données médicales disponibles pour prévoir les trajectoires de vie concevables et chiffrer leurs conséquences financières. Au centre des préoccupations de chacun on retrouve la même recherche de faits chiffrés solidement étayés par un niveau de preuve de qualité mais pour l'un comme pour l'autre l'incertitude est consubstantielle à leur activité. *In fine* leurs choix sont faits en conscience, ils reposent sur les principes d'autonomie et de responsabilité et la volonté de ne pas nuire. Dans sa petite étude phénoménologique de la décision médicale, L. Israël dresse le portrait du décideur ignorant qui s'abuse sur son propre savoir, du décideur prudent qui ne rêve que de sa tranquillité, du décideur imprudent qui cherche avant tout à éblouir, du décideur dépressif qui n'y croit plus, etc. Une telle peinture à charge pourrait tout aussi aisément avoir pour cible certains de nos économistes contemporains...

Dans l'état actuel des connaissances, la démonstration d'un lien entre le taux de réponse et la survie n'a pas été faite. Ce paramètre classique n'a pas été utilisé. Les résultats des traitements sont médiocres, les délais médians de survie ou les temps jusqu'à progression se mesurent en semaines et ne dépassent pas l'année ce qui justifie l'hypothèse centrale qui a été adoptée d'une équivalence vraisemblable de l'efficacité (le *best guest* des Anglo-Saxons).

Deux cas de figures ont été testés dans le cadre d'une étude de minimisation de coûts en utilisant pour tous les comparateurs les données d'efficacité de Le Chevalier, 1994 et celles de Bokkel Huinink, 1999). L'introduction de ces taux de décès et de progression permet, même si ils ne sont pas différents, de cerner au plus près l'évolution clinique des patients et la réalité des coûts puisque seules sont comptabilisées les dépenses de chimiothérapie des malades qui restent sous traitement.

Notre méthode de calcul des coûts présente des limites. Certains détails sur les modes de calcul du coût du petit matériel et des traitements associés n'ont pu, faute de place, être pleinement développés. Des conventions probablement trop simples ont parfois été retenues. C'est le cas du prix de consultation associée à l'administration de la navelbine orale qui a toujours été valorisée au prix de la visite en ville ou de la consultation externe sans que l'éventualité d'un dépassement d'honoraires ait été intégrée dans les calculs. Le même reproche peut nous être adressé pour la prise en charge des effets toxiques sévères puisqu'à aucun moment leur suivi par le secteur libéral n'est envisagé. Enfin certains coûts saisis à des instants différents du temps ne sont pas ramenés à une base unique d'estimation, ce qui nous semble acceptable compte tenu de la faiblesse actuelle du taux d'inflation d'une année sur l'autre. En tout état de cause ces conventions ont été adoptées pour tous les bras de l'étude, elles n'introduisent donc pas de biais dans leurs comparaisons.

Plus discutable, en revanche, est la non prise en compte des coûts indirects. Le débat cesse d'être nominaliste et pose un problème de méthode : Comment doit-on définir le coût sociétal ? Quelles sont les techniques qui en permettent la mesure ? Il est communément admis que le choix de la perspective sociétale transcende les clivages budgétaires institutionnels en permettant d'agréger toutes les dépenses quelles que soient leur nature (directes ou indirectes) et leurs sources de financement (sécurité sociale, ménages, état et collectivités locales). Or, selon nous, ce qui caractérise l'adoption d'un tel point de vue c'est beaucoup moins l'ampleur du domaine exploré que l'introduction d'un raisonnement en termes de coût d'opportunité. Les tarifs et les dépenses sont partiellement délaissés au profit d'une recherche de la valeur des efforts réellement déployés par la société en faveur de la santé. Trois champs sont analysables dans cette optique.

Le premier se limite à l'évaluation des consommations du secteur sanitaire au sens où l'entendent les Comptes de la Santé. Les ressources prises en compte dans la valorisation correspondent alors aux postes de la consommation de soins et de biens médicaux qui constituent l'essentiel de la consommation médicale finale.

Le second plus extensif prend en compte à la fois les frais sanitaires et les coûts médico-sociaux laissés à la charge des familles. Aux dépenses du secteur sanitaire, sont ajoutés le coût des hébergements dans des institutions non médicalisées, celui des équipements familiaux exigés par le maintien à domicile des malades, la valeur des pertes de salaires consécutives à la garde du malade par les membres de sa famille, et enfin les diminutions de rémunération directement liées aux contraintes qu'impose le traitement au malade lui-même.

La définition la plus large du coût des soins pour la collectivité intègre la valeur des pertes de production dûes à la morbidité lorsque celle-ci s'accompagne d'une sortie provisoire ou définitive du monde du travail.

Pour préciser la nature des coûts étudiés dans une perspective donnée, il convient toujours de préciser là où le curseur est positionné dans la liste des postes budgétaires qui peuvent être analysés de ce point de vue. Nous avons choisi la définition qui a été retenue pour l'établissement des comptes de la santé par pathologie, c'est la plus restrictive ; la première.

5. CONCLUSION

Le cancer du poumon est une maladie qui engage le pronostic vital à très court terme. Il nécessite de mettre en œuvre rapidement des traitements qui retardent ou qui stabilisent la progression de la maladie, voire qui améliorent la survie en minimisant les effets indésirables liés aux chimiothérapies. Cette étude permet, en l'absence d'étude d'essais cliniques randomisés, de comparer indirectement, les coûts de la prise en charge pour la collectivité de cinq de ces agents à l'aide des données publiées dans la littérature.

Si l'on retient l'hypothèse la plus conservatrice, en considérant que les données d'efficacité sont équivalentes entre les produits et qu'aucun bénéfice thérapeutique réel n'est véritablement démontré, la forme orale permet de réduire le montant des dépenses hospitalières et les coûts pour la société. Son utilisation permet par rapport aux molécules administrées en IV à l'hôpital de réaliser une économie de 45 à 306€ en termes de coûts standard hebdomadaires, et de dégager 933 à 3 459€ par patient à l'issue d'une année de suivi.

6. BIBLIOGRAPHIE

[1] American Cancer Society. Lung cancer 1998 facts and figures. [Acessed 1999, Feb. 22] http://www.cancer.org/statistics/cff98/selected-cancers.htm

[2] American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997 Aug;15:2996-3018.

[3] Score Santé : *Indicateurs des Observatoires Régionaux de Santé* : http://www.fnors.org/Score/Index1.htm

[4] Goodwin PJ, Shephferd FA. Economic issues in lung cancer : a review. *J Clin Oncol* 1998 Dec; 16(12):3900-12.

[5] Sonneberg FA, Beck JR. Markov Models in Medical Decision Making : A practical guide. *Medical Decision Making* 1993;13;322-338.

[6] Le Chevalier T, Randomized study of vinorelbine and cisplatin vs vindesine and cisplatin vs vinorelbine alone, in advanced non small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1994; 12(2):360-67.

[7] Bokkel Huinink. Single agent gemcitabine : an active and better tolerated alternative to standard cisplatin based chemotherapy in locally advanced or metastatic non small cell lung cancer. *Elsevier Science* 1999;26:85-94.

[8] Roszkowski K. A multicenter, randomized study of docetaxel plus best supportive care vs best supportive care in chemotherapy naïve patients with metastatic or non resectable localized non-small cell lung cancer. *Elsevier Science* 2000; 27:145-157.

[9] Millward MJ, Bishop JF, Friedlander M et al. Phase II trial of 3-hour infusion of paclitaxel in previously untreated patients with advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:142-148.

[10] Jassem J, Ramlau R, Karnicka-Mlodkowska H et al. A multicenter randomized phase II study vs. intravenous vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Annals of Oncology* 2001;12:1375-1381.

[11] Depierre A, Freyer G, Jassem J et al. Oral vinorelbine : Feasibility and safety profile. *Annals of Oncology* 2001;12:1677-1681.

[12] Depierre, Vinorelbine vs vinorelbine plus cisplatin in advanced non small cell lung cancer *Annals of Oncology* 1994;5:7-42.

[13] Crawford J. Randomized Trial of vinorelbine compared with fluorouracil plus leucovorin in patients with stage IV non small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14 (10):2774-2784.

[14] Perng-Perng Reury. Gemcitabine vs the combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable non small cell lung cancer in phase II randomized study. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15(5):2097-2102.

[15] Anderson H, Cottier B, Nicolson M et al. Phase III study of gemcitabine versus best supportive care in advanced non small cell lung cancer. *Lung cancer* 1997(suppl.1);18:9 (abstract 24).

[16] Gatzemeier U, Heckmayr M, Neuhass R et al. Phase II study with paclitaxel for the treatment of advanced inoperable non small cell lung cancer. *Lung cancer* 1995;12;suppl.2:S101-S106.

[17] Gatzemeier U, Shepherd FA, Le Chevalier T et al. Activity of gemcitabine in patients with non small cell lung cancer : a multicentre extended phase II study. *Eur J Cancer* 1996;32A:243-248.

[18] Ranson M, Davidson N, Nicolson M et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non small cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2000;92(13):1074-1080.

[19] Launois R, Croutsche JJ, Mégnigbêto AC, Le Lay K. L'apport indispensable de l'épidémiologie clinique aux modèles de Markov. *Journal d'Économie Médicale*, 1999;17(5):343-361.

[20] Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities : confusion and suggestions. *Medical Decision Making* 1994;14:52-58.

[21] Beck RJ, 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.

[22] Launois R. Un coût, des coûts, quels coûts ? *Journal d'Économie Médicale* 1999;17(1).

[23] Le Brun T, Bonneterre J. Rapport d'étude : Évaluation de la Navelbine® per os. *CRESGE*. Août 1997.

[24] Vergnenègre A, Launois R, Smadja C, Taieb C. Évaluation économique comparée du coût d'administration d'une chimiothérapie de vinorelbine en milieu hospitalier versus au domicile du patient.

[25] Foulquier JN, Laugier A, Touboul E, Viardot JP, Schwartz LH. Coût de la chimiothérapie et coût du transport. *Bull Cancer Radiother* 1996;83:170-171.

[26] Launois R. Qu'est-ce que la régulation médicalisée. In : *Évaluation et régulation SNIP*. John Libbey Eurotext. Paris. 1993:7-24. Repris sous le même titre dans *Journal d'économie médicale* 1994;12:63-74. Repris dans *Biomédecine* 2000 Technique et Documentation – Lavoisier, 1995:19-3.

[27] Launois R, Reboul-Marty J. Coût-efficacité marginal : un outil de l'économiste. *Cardioscopies* 1994;23:170-173.

[28] Epstein Richard J. Does the breast cancer dollar make sense ? *Eur J Cancer* 1992;28(2-3):486-492.

[29] Goldman L. Cost awareness in medicine, In : Wilson J, Braunwald E et al. *Harrisson's principles of internal medicine.* New York, Mc Grauw-Hill, 1990:11-15.

[30] Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, et Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization : tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *Can Med Assoc J,* 1992;146(4):473-481.

[31] Tengs OT, Adams ME, Pliskin JS et al. Five hundred life saving interventions and their cost-effectiveness. *Analysis* 1995;15(3):369-390.