

Robert J. LAUNOIS
Jeanne M. REBOUL-MARTY
Jacques BONNETERRE

Évaluation médico-économique de la chimiothérapie de 2^e ligne dans le cancer du sein métastatique : comparaison du docétaxel, du paclitaxel et de la vinorelbine

A medico-economic analysis of second line chemotherapy in metastatic breast cancer: docetaxel versus paclitaxel versus vinorelbine

R.J. Launois, J.M. Reboul-Marty : Université de Paris-Nord, Faculté de médecine Léonard-de-Vinci, Département de santé publique et d'économie de la santé, 74, rue Marcel-Cachin, 93012 Bobigny Cedex, France.

J. Bonneterre : Département d'oncologie médicale, Centre Oscar-Lambret, Lille, France.

Résumé – Malgré l'importance, en termes de santé publique, des problèmes posés par le cancer du sein métastatique, les études centrées sur les aspects économiques des choix thérapeutiques sont peu nombreuses, notamment celles consacrées au traitement de 2^e ligne. Elles apparaissent désormais indispensables pour permettre au clinicien, confronté au problème du choix entre différents traitements, de prendre la meilleure décision possible.

Deux traitements d'introduction récente, le docétaxel et le paclitaxel, administrés toutes les 3 semaines ont été comparés au traitement de référence, la vinorelbine hebdomadaire. L'étude a pour objectif d'évaluer ces 3 options thérapeutiques dans le traitement de 2^e ligne du cancer du sein métastatique.

Pour chacune de ces 3 stratégies, nos critères d'efficacité ont été : (1) la durée de la survie sans progression ; (2) l'augmentation de la survie sans progression ajustée sur la qualité de vie ; (3) le coût net du traitement, incluant non seulement le coût intrinsèque des cycles de chimiothérapie et celui des toxicités qui y sont liées, mais aussi les économies qu'il permet de réaliser en retardant l'apparition des récurrences. À partir de ces éléments, les rapports coût-efficacité et coût-utilité ont été extraits et analysés. Nous avons construit, pour la description de l'évolution prévisible après l'administration de chacun des traitements à comparer, un modèle dit de Markov, reposant sur 53 états cliniques caractérisés par la réponse ou la non-réponse à la chimiothérapie, la survenue de toxicités iatrogènes et le développement de complications liées à la maladie. L'évaluation a porté sur la période allant du début de la chimiothérapie de 2^e ligne au décès. Tous les calculs de coûts ont été faits en se plaçant du point de vue de la collectivité, mais en limitant le décompte des dépenses aux seules consommations de soins et services médicaux. Les paiements de transfert, les coûts directs non médicaux et les coûts indirects ont été exclus du champ de l'analyse. Pour chaque état clinique, les ressources consommées ont été estimées d'après une analyse rétrospective multicentrique de 153 dossiers de cancers du sein métastatiques traités en 2^e ligne. Les coûts hospitaliers ont été évalués à partir de l'enquête sur le coût de l'activité des services médicaux, selon la méthode des groupes homogènes de malades (GHM). Les quantités consommées en médecine ambulatoire ont été valorisées sur la base de la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP). La qualité de vie a été estimée par un groupe d'infirmières en oncologie. Le docétaxel a le taux de réponse le plus élevé et la plus longue survie sans progression. Le bénéfice supplémentaire apporté en termes de jours sans progression et sans inconfort est de 57 jours par rapport à la vinorelbine et de 22 jours par rapport au paclitaxel. Les résultats économiques laissent apparaître que le docétaxel permet, malgré son coût d'acquisition élevé, de réduire les dépenses face aux traitements de référence, en décalant l'entrée en progression. ▲

Article remis le 12 novembre 1996,
accepté après révision le 9 mai 1997.

Tirés à part : R.J. Launois.

Mots clés : cancer du sein métastatique, traitement de 2^e ligne, coût-utilité, qualité de vie.

Abstract – Despite health public problems arising by metastatic breast cancer, specific studies remain rare, and especially when concerning second line chemotherapy. Today, these studies seem essential to allow the clinician, facing the choice between different treatments, to make the best decision. Two recent treatments, docetaxel and paclitaxel, administered every 3 weeks, were compared to the referenced treatment: vinorelbine administered every week. The study aims at evaluating these 3 therapeutic options on second line treatment of metastatic breast cancer. For each of these 3 strategies, our end points were: (1) the duration of progression free survival; (2) the quality adjusted on progression free survival; (3) the cost including the intrinsic cost of chemotherapy as well as the cost of treatment-related and disease-related complications, due to toxicity. Savings obtained with the treatment by delaying relapse were subtracted from expenditure. We used a Markov model to describe the patient's evolution after the administration of the compared treatments. The evaluation concerns the period from the beginning of second line chemotherapy to death. Only direct medical costs were taken into account. Non medical costs and indirect costs were excluded. For each clinical state, resources utilisation was estimated by a retrospective multicentric analysis of 153 medical records of metastatic breast cancer, treated on second line. Resources valuation of hospital costs were based on a national survey on the cost of medical services per DRGs. Quality of life was estimated by a group of nurses in oncology, using the feeling thermometer and standard gamble techniques. Incremental cost utility ratios were calculated. Docetaxel reduces the time spent in progression, decreases the number of complications due to progressive disease and thereby provides better quality of life. It provides a benefit of 57 disease- and discomfort-free days, compared to vinorelbine and 22 days compared to paclitaxel. Docetaxel may be thought of as a self-financing strategy as a result of savings in hospital admissions, providing net saving of French Francs (FF) 6,800 in 1993 prices, compared with expenditure associated with vinorelbine treatment and FF 700 compared with the equivalent figures for paclitaxel. A sensitivity analysis confirms the robustness of those results. ▲

Key words: metastatic breast cancer, second-line treatment, cost-utility, quality of life.

Bien que le coût des médicaments soit souvent le premier élément qui vient à l'esprit pour expliquer la croissance des dépenses de santé, il ne représente qu'une part très minoritaire de la dépense de soins globale, environ 13 %. Les médecins n'en sont pas moins confrontés à des choix [1] à la fois médicaux et économiques, notamment lorsque plusieurs attitudes thérapeutiques de coûts différents apparaissent dotées d'une efficacité identique en termes de survie, mais divergente en termes de qualité de vie. Or, l'évaluation économique d'un choix thérapeutique est loin d'être immédiate et ne saurait se limiter au coût d'acquisition des traitements. Elle ne peut se passer de la mise en œuvre de techniques spécialisées [2-4], de plus en plus précises et sophistiquées, qui ont fait de la médico-économie une discipline à part entière. Loin de conduire à une restriction des soins, l'analyse médico-économique vise avant tout à tirer le meilleur parti possible des ressources disponibles.

En matière médico-économique, les études réalisées dans le cancer du sein portent essentiellement sur l'évaluation du rapport coût/efficacité des traitements adjuvants et des traitements de la première phase métastatique. En effet, dans ces situations, on dispose d'une grande quantité d'études randomisées et prospectives de phase III qui facilitent la comparaison des coûts et des résultats thérapeutiques. La situation est très différente pour le traitement en phase métastatique de 2^e ligne. Les données de la littérature résultent presque exclusivement d'études de phase II, le plus souvent non randomisées, portant sur des populations de

patientes non strictement comparables pour différents critères éventuellement majeurs, et notamment pour le degré de résistance ou d'exposition préalable aux anthracyclines. Il est peu vraisemblable que l'on dispose, dans un avenir proche, d'études randomisées de phase III en monothérapie, dans cette situation de 2^e 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, tels que les agents de la classe des taxoïdes, le docétaxel et le paclitaxel.

Pour apporter au clinicien les éléments lui permettant d'orienter son choix, nous avons choisi de comparer sous l'angle médico-économique 3 attitudes thérapeutiques dans le cancer du sein en 2^e phase 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 en monothérapie à la dose de 30 mg/m². La deuxième comporte l'administration toutes les 3 semaines de docétaxel à la dose officiellement recommandée, à savoir 100 mg/m² en perfusion de 1 h. La troisième possibilité thérapeutique évaluée consiste à administrer du paclitaxel à la dose de 175 mg/m² en perfusion de 3 h, également toutes les 3 semaines. Dans le premier cas, la chimiothérapie est administrée jusqu'à progression. Dans le deuxième et le troisième cas, nous avons considéré pour l'étude que le nombre de cures administrées était de 6, sous

réserve d'une interruption du traitement en cas d'échec ou de progression. L'étude a pour objectif d'évaluer ces 3 options thérapeutiques : docétaxel contre paclitaxel contre vinorelbine, dans l'indication retenue.

Notre travail a comporté plusieurs étapes : estimation de l'efficacité et de la toxicité des 3 attitudes thérapeutiques sélectionnées ; mesure des bénéfices escomptés pour les patientes sur un plan quantitatif (survie sans progression) et qualitatif (qualité de vie) ; estimation quantitative des ressources consommées appliquées dans le traitement du cancer du sein en 2^e phase métastatique, depuis le traitement de 2^e ligne jusqu'au décès, et des coûts correspondants ; calcul des coûts associés à chacune des attitudes thérapeutiques possibles ; analyse coût/efficacité et coût/utilité.

Résultats

Estimation de l'utilité : espérance de vie sans progression ajustée par la qualité de vie

Les coefficients de qualité de vie associés aux différents états de santé définis pour la construction du modèle de

Markov et soumis à l'appréciation des infirmières interrogées varient entre 0,25 (soins terminaux) et 0,86 (état avant le début de la chimiothérapie) (tableau I). On note le coefficient élevé associé à l'état de réponse confirmée (0,81) et, inversement, la faible appréciation de qualité de vie associée à l'état de progression (0,65), surtout lorsqu'elle est précoce (0,52). Les toxicités cumulatives sont mieux acceptées en cas de réponse qu'en cas d'échec thérapeutique.

Pour le calcul de l'espérance d'utilité, les états de santé ont été distingués en temps sans symptôme et sans toxicité (TWiST) [5], en temps passé avec des toxicités aiguës ou cumulatives (TOX) et en temps passé en rechute ou progression (REL).

Le modèle permet de calculer facilement le laps de temps passé dans ces différents états. Le nombre de périodes de 21 jours sans progression s'élève respectivement à 8,22, 6,91 et 4,7 dans le cas du docétaxel, du paclitaxel et de la vinorelbine, soit 173 jours pour le docétaxel, 145 jours pour le paclitaxel, 99 jours pour la vinorelbine.

Le bénéfice en faveur du docétaxel est de 74 jours par rapport à la vinorelbine et de 28 jours par rapport au paclitaxel. L'ajustement en fonction de la qualité de vie fait apparaître un gain de 57 jours par rapport à la vinorelbine et de 22 jours sans progression et sans inconfort au bénéfice du docétaxel par rapport au paclitaxel.

Tableau I
Classement des coefficients de qualité de vie en fonction des états de santé possibles décrits dans le modèle de Markov (échelle cotée de 0 à 1)

États cliniques	Séréotypes d'états de santé	Coefficients de qualité de vie (standard gamble)
Avant le début de la chimiothérapie	ES1	0,86
Toxicités mineures	ES2	0,76
Réactions cutanées sévères	ES22	0,72
Arthralgies-myalgies sévères	ES23	0,72
Neutropénie fébrile sans hospitalisation	ES4	0,66
Progression précoce	ES20	0,52
Toxicité digestive avec hospitalisation	ES26	0,48
Neutropénie fébrile avec hospitalisation	ES3	0,47
Réponse confirmée	ES5	0,81
Réponse confirmée avec œdèmes graves	ES14	0,74
Réponse confirmée et interruption du traitement pour œdèmes graves	ES17	0,64
Réponse confirmée et interruption du traitement pour neuropathie sévère	ES11	0,64
Réponse confirmée et neuropathie sévère	ES8	0,57
Stabilité	ES6	0,75
Stabilité et œdèmes graves	ES15	0,73
Stabilité et interruption du traitement pour œdèmes graves	ES18	0,58
Stabilité et interruption du traitement pour neuropathie sévère	ES12	0,58
Stabilité et neuropathie sévère	ES9	0,50
Progression	ES7	0,65
Progression et interruption du traitement pour œdèmes graves	ES19	0,58
Progression et œdèmes graves	ES16	0,53
Progression et neuropathie sévère	ES10	0,50
Progression et interruption du traitement pour neuropathie sévère	ES13	0,45
Soins terminaux	ES21	0,25

Mesure des coûts par intervention thérapeutique dans la cohorte

• Coût du traitement (en francs 1993)

Parmi les 153 dossiers analysés, 146 concernent des patientes évaluables pour les réponses et ont permis le calcul des coûts standard de traitement en francs 1993. La durée moyenne d'observation a été de 114,87 jours. Sur les 1 179 hospitalisations recensées pour ces patientes, 1 044 (88,6 %) ont été réalisées en hôpital de jour et 135 en hospitalisation complète. En pondérant le coût des hospitalisations de jours (GHM 681 = 2 684 FF) et des hospitalisations conventionnelles (GHM 593 = 14 656 FF) par leur fréquence dans la cohorte respectivement égale à 1 044 et 135 contacts, on obtient un coût moyen pondéré ou coût de chimiothérapie standard de 5 986 FF (*tableau II*).

Lorsque le docétaxel ou le paclitaxel est utilisé à la place de la chimiothérapie standard, il est administré entièrement en ambulatoire, ce qui réduit le coût des séances de traitement à 2 684 FF (GHM 681), soit une économie de 3 302 FF. Toutefois, il faut tenir compte du surcoût d'acquisition du docétaxel ou du paclitaxel par rapport au traitement conventionnel, soit 7 213 FF.

Au total, en supposant égaux les autres coûts dans les 2 options thérapeutiques, le coût du traitement standard s'élève à 7 318 FF contre 11 229 FF pour le docétaxel ou le paclitaxel (total (1 + 2) du *tableau II*), soit un surcoût de 3 911 FF par cycle.

• Coût des bilans de surveillance chez des malades en réponse

Le coût du traitement de surveillance chez les patientes répondeuses ou stables, suivies depuis l'arrêt du traitement de 2^e ligne jusqu'à la reprise d'un traitement de 3^e ligne, a été calculé à partir d'un échantillon de 20 dossiers tirés au hasard dans la cohorte précédente. Durant cette période, le coût total des dépenses hospitalières s'élève à 745 700 FF et celui des dépenses ambulatoires à 31 700 FF, la moitié de cette somme étant imputable à des consultations spécialisées ; 107 300 FF ont été consacrés au transport des

malades. Le coût total s'élève à 884 700 FF, soit, en tenant compte d'une durée moyenne d'observation de 220 jours, à 4 225 FF par patiente et par unité de temps de 21 jours.

• Coût des toxicités

Dans la cohorte considérée, 93 patientes ont eu des toxicités mineures liées au traitement, pendant une période de suivi de 113 jours : parmi ces toxicités, 237 d'entre elles ont été prises en charge en ambulatoire et 144 ont imposé un report des séances de chimiothérapie (GHM 816). Le coût de l'ensemble des soins pour toxicité atteint 528 616 FF, soit 1 059 FF par patiente et par unité de temps de 21 jours avec toxicité. L'importance des frais engagés au titre de toxicités qualifiées de mineures s'explique en grande partie par le report des cures et les déplacements supplémentaires qu'il implique.

Les épisodes de neutropénie fébrile n'ayant pas imposé d'hospitalisation représentent 17 dossiers et une période de suivi de 180 jours. Le coût total est de 47 421 FF, soit 313 FF par patiente et unité de temps de 21 jours.

Le nombre des épisodes de neutropénie fébrile avec infection nécessitant une hospitalisation est faible (7 cas pour une période de suivi de 48 jours) mais le coût s'élève à 227 402 FF, soit 14 171 FF par patiente et par période de 21 jours.

Pour les toxicités digestives (3 patientes et 64 jours de suivi), on obtient un coût moyen par patiente et par cycle de 9 250 FF. Il s'agit surtout d'épisodes sub-occlusifs.

Le coût des toxicités spécifiques aiguës ou cumulatives d'autre nature, liées à l'utilisation des taxoïdes (toxicité cutanée et œdèmes pour le docétaxel, arthralgies-myalgies et neuropathie pour le paclitaxel), a été considéré comme négligeable dans la mesure où elles n'imposent pas d'hospitalisation.

• Coût de la maladie métastatique

Le coût de la prise en charge des manifestations liées à la maladie se modifie en fonction de la réponse au traitement. L'hypothèse d'un coût des complications liées à la maladie moins élevé chez les patientes en réponse est bien vérifiée

Tableau II
Estimation du coût des traitements (en francs 1993)

	Coût du traitement standard (FF)	Coût du traitement par le docétaxel (FF)
Séance de chimiothérapie ambulatoire (GHM 681)	2 684	2 684
Séance de chimiothérapie en hospitalisation traditionnelle (GHM 593)	14 656	-
Coût standard de la chimiothérapie	5 986^a	2 684
Surcoût d'acquisition du médicament	-	7 213
Sous-total 1: coût réel de la chimiothérapie	5 986	9 897
Autres GHM hospitaliers ^b	754	754
Actes médicaux de ville	160	160
Transport	418	418
Sous-total 2: coût tarifaire des autres soins	1 332	1 332
Total (1 + 2): coût du traitement	7 318	11 229

^a Coût hospitalisation de jour (GHM 681) + coût hospitalisation complète (GHM 593), pondérés par leur fréquence de survenue dans la cohorte respectivement égale à 1 044 et 135. Ce produit a été ensuite divisé par le nombre de patients (146) et la durée moyenne de la période d'observation (114,87 jours), puis multiplié par 21 jours pour obtenir le coût moyen pondéré par cycle.

^b GHM 809, 388, 816, 571 et 388: bilan transfusion et pose de port-A-Cath.

dans notre cohorte de 153 patientes, observées sur une durée de 126 jours. On dénombre au cours de cette période 93 patientes en progression, 16 en phase de réponse au traitement et 33 en phase de stabilisation. Alors que le coût de la prise en charge des répondeuses est négligeable (61 FF par patiente et par période de 21 jours), il atteint 199 FF par cycle en cas de stabilisation et s'élève à 932 FF par cycle lorsque la maladie reprend sa progression.

Calcul de l'espérance de coût en fonction de l'attitude thérapeutique adoptée

Le coût médical total est égal à la somme des coûts de prise en charge propres à chaque état traversé, multipliée par la probabilité d'avoir à y faire face. Sa valeur reflète l'ensemble des dépenses engagées entre le début de la chimiothérapie de 2^e ligne et le décès.

Après ajustement des différents forfaits établis dans la cohorte en fonction du prix d'acquisition des produits, l'espérance de coût entre le début du traitement et le décès s'élève à 250 400 FF pour le docétaxel, à 251 100 FF pour le paclitaxel et à 257 200 FF pour la vinorelbine (*tableau III*).

On remarque que l'utilisation de docétaxel entraîne, par rapport à la vinorelbine et au paclitaxel, un coût supplémentaire de traitement et de surveillance (ligne (1) du *tableau III*) qui s'élève à 34 400 FF par rapport à la vinorelbine et à 7 700 FF par rapport au paclitaxel. La différence, qui peut sembler importante, notamment par rapport au paclitaxel, dont les coûts d'acquisition ont été posés comme identiques, reflète le succès thérapeutique du docétaxel : le nombre de patientes en réponse restant sous traitement par docétaxel est plus élevé.

Sous docétaxel, le coût des toxicités (ligne (2) du *tableau III*) est moins élevé qu'avec la vinorelbine, ce qui s'explique essentiellement par le rythme d'administration hebdomadaire de la vinorelbine qui est à l'origine de fréquents reports de traitement. En revanche, par rapport au paclitaxel, le coût des effets indésirables est plus élevé avec le docétaxel.

Ces surcoûts apparaissent compensés par les économies que l'usage du docétaxel permet de dégager en retardant l'apparition de situations d'échec et de leur lot de complications (ligne (3) du *tableau III*).

Avec un taux de réponse plus élevé que celui de ses comparateurs et une durée de réponse au moins égale, le docétaxel réduit globalement le temps passé en progression, ce

qui permet de diminuer le coût des traitements de sauvetage adoptés en 3^e, voire en 4^e ligne.

De ce fait, le coût des complications liées à la progression du cancer se trouve diminué (- 39 200 FF par rapport à la vinorelbine, - 9 900 FF par rapport au paclitaxel).

Au total, les frais supplémentaires associés à l'usage du docétaxel (coût de traitement et de suivi, coût des complications liées au traitement) sont inférieurs au montant des économies qu'il contribue à dégager vis-à-vis de ses comparateurs.

Le coût différentiel net du docétaxel est négatif : son utilisation permet d'économiser environ 6 800 FF par rapport aux dépenses qu'engendre l'emploi de la vinorelbine, et 700 FF par rapport au montant des dépenses engendrées par l'utilisation de paclitaxel.

Rapports coût/efficacité et coût/utilité

Soulignant le rapport des différences entre les valeurs absolues des coûts et des efficacités (*tableau IV*), le rapport coût/efficacité différentiel fait apparaître au dénominateur un bénéfice de 57 jours sans progression et sans inconfort sous docétaxel comparé à la vinorelbine, et de 22 jours comparé au paclitaxel. Au numérateur, on observe une économie de 6 800 FF par rapport aux dépenses engagées sous vinorelbine et de 700 FF pour le paclitaxel. Les traitements par paclitaxel ou par vinorelbine apparaissent, à travers cette étude, avoir une efficacité moindre pour un coût supérieur. Le meilleur rapport coût/utilité différentiel est en faveur du docétaxel.

Analyse de sensibilité

Aucune étude médico-économique ne peut se passer d'une analyse de sensibilité, c'est-à-dire d'un examen des résultats obtenus lorsque l'on fait varier les hypothèses de départ. L'analyse de sensibilité est particulièrement importante dans une étude comme la nôtre, qui comporte par définition un certain nombre d'hypothèses encore entachées d'incertitude. Que deviennent les résultats si les performances annoncées dans les études de phase II ne sont pas entièrement confirmées ? Pour le savoir, nous avons fait varier un certain nombre de paramètres en fixant comme limite aux variations les valeurs extrêmes des résultats observés dans les essais utilisés (*tableau V*).

La stratégie docétaxel reste une stratégie dominante vis-à-vis de la vinorelbine, qui coûte plus cher et est moins efficace,

Tableau III
Coût global comparé des différents traitements (en francs 1993)

	Docétaxel contre vinorelbine			Docétaxel contre paclitaxel		
	docétaxel (FF)	vinorelbine (FF)	coût additionnel (FF)	docétaxel (FF)	paclitaxel (FF)	coût additionnel (FF)
Coût du traitement et de sa surveillance (1)	61 300	26 900	34 400	61 300	53 600	7 700
Coût des complications liées au traitement (2)	20 700	22 700	- 2 000	20 700	19 200	1 500
Coût des complications liées à la maladie (3)	168 400	207 600	- 39 200	168 400	178 300	- 9 900
Coût médical total (1 + 2 + 3)	250 400	257 200		250 400	251 100	
Coût différentiel net			- 6 800			- 700

Stratégie	Docétaxel contre vinorelbine			Docétaxel contre paclitaxel		
	docétaxel	vinorelbine	différence	docétaxel	paclitaxel	différence
Efficacité						
Espérance de vie sans progression (jours)	173	99	+ 74	173	145	+ 28
Utilité						
Espérance de vie sans progression ajustée par la qualité de vie (jours)	125	68	+ 57	125	103	+ 22
Coût (en francs 1993)	250 400	257 200	- 6 800	250 400	251 100	- 700
Analyse coût/efficacité	Différence d'efficacité positive, différence de coût négative : docétaxel dominant			Différence d'efficacité positive, différence de coût négative : docétaxel dominant		

lorsque l'on choisit pour le docétaxel non plus la moyenne des résultats publiés, mais les valeurs les plus défavorables observées en phase II pour le délai jusqu'à progression, la durée médiane de réponse et le taux de réponse (tableau V). Même si l'on intègre dans l'analyse les hypothèses très optimistes formulées par certains auteurs sur les résultats qui peuvent être obtenus par la vinorelbine : taux de réponse de 28 %, temps jusqu'à progression de 16 semaines et durée médiane de réponse de 28 semaines, les conclusions initiales du modèle ne sont pas modifiées. La stratégie vinorel-

bine est toujours une stratégie dominée. Le seul résultat positif pour la vinorelbine est la diminution de son coût de revient, qui baisse à concurrence de 5 400 FF. L'avantage relatif que présente le docétaxel par rapport à la vinorelbine diminue, en passant de 57 jours à 38 jours sans progression et sans inconvénient.

Si on réalise la même opération pour la comparaison par rapport au paclitaxel, on note que la stratégie docétaxel perd sa position dominante dans 3 situations sur les 9 envisagées (tableau V).

Efficacité du traitement	Stratégie			
	Docétaxel contre paclitaxel		Docétaxel contre vinorelbine	
	différentiel d'utilité* (jours)	différentiel de coût (en francs 1993)	différentiel d'utilité* (jours)	différentiel de coût (en francs 1993)
Docétaxel				
- Délai jusqu'à progression				
17 semaines [6]	8	+ 5 726	43	- 329
18 semaines [9]	12	+ 3 600	47	- 2 500
21 semaines (hypothèse centrale**)	22	- 700	57	- 6 800
23 semaines [8]	28	- 3 600	63	- 9 650
- Durée médiane de réponse				
27 semaines [6, 7]	19	+ 400	35	- 5 700
28 semaines (hypothèse centrale**)	22	- 700	57	- 6 800
38 semaines [8]	54	- 8 500	89	- 14 600
- Taux de réponse				
Réponse objective 29 % [9]	19	- 956	54	- 7 000
Réponse objective 48 % (docétaxel pooling, en intention de traiter)	21	- 780	56	- 6 840
Paclitaxel				
- Durée médiane de réponse				
13,3 semaines [30]	37	- 9 800	NC	NC
28 semaines (hypothèse centrale**)	22	- 700	NC	NC
35 semaines [11]	13	+ 1 600	NC	NC
Vinorelbine				
Hypothèses optimistes, taux de réponse 28 %, temps jusqu'à progression 16 semaines, durée médiane de réponse 28 semaines	NC	NC	38	- 1 400

* Différentiel d'utilité : différence d'espérance de vie sans progression ajustée par rapport à la qualité de vie.

** Hypothèse centrale : pour le docétaxel, données regroupées des essais de Ten Bokkel Huinink *et al.* [8], Valero *et al.* [6] et Ravdin *et al.* [7]; pour le paclitaxel : résultats de l'étude BMSTSG [9].

NC : non calculé.

Si l'on suppose que le délai jusqu'à progression réelle se situe au niveau le plus faible enregistré jusqu'à présent dans les essais de phase II, à savoir 17 semaines dans l'essai de Valero *et al.* [6], on aboutit à un coût de docétaxel de 6 000 FF plus élevé que celui du paclitaxel. Mais cette stratégie offre à la patiente 8 jours supplémentaires sans progression et sans inconfort, soit un coût de 750 FF par jour gagné. De la même façon, si l'on retient comme durée médiane de réponse pour le docétaxel celle observée dans les essais de Valero *et al.* [6] et de Ravdin *et al.* [7] (27 semaines), la stratégie docétaxel perd sa position dominante par rapport au paclitaxel. Elle reste plus efficace (19 jours de survie ajustés sans progression), mais cesse d'être moins chère (+ 400 FF).

De même, si l'on suppose pour le paclitaxel une durée médiane de réponse de 35 semaines – qui n'est autre que le chiffre récemment publié, postérieurement à la réalisation de ce travail –, le docétaxel reste plus efficace – 13 jours sans progression ajustés sur la qualité de vie – à un coût supplémentaire de 123 FF par jour.

Toutes les autres hypothèses concernant l'efficacité conservent au docétaxel sa position dominante.

Inversement, dans l'éventualité où les performances réelles du docétaxel seraient supérieures à celles que nous avons prises pour hypothèse centrale, par exemple si la durée médiane de réponse atteignait celle observée dans l'essai de Ten Bokkel Huinink *et al.* [8] (38 semaines), alors les écarts entre le docétaxel et le paclitaxel se creuseraient au contraire au bénéfice du premier, avec 8 500 FF d'économies supplémentaires, pour 54 jours additionnels sans progression et sans inconfort.

Au total, l'analyse de sensibilité confère une bonne robustesse aux résultats obtenus dans la comparaison au paclitaxel. Si une inversion du classement des stratégies n'est pas écartée, le surcoût par unité additionnelle d'efficacité reste dans des limites acceptables.

Discussion

Au stade actuel de développement des produits que nous avons étudiés, les données cliniques disponibles proviennent exclusivement d'études de phase II. Les essais fournissant des données d'efficacité en 2^e ligne métastatique sont peu nombreux. Les modalités d'administration adoptées sont diverses et les échantillons étudiés, d'effectifs souvent petits, ne sont parfois qu'incomplètement décrits sur le plan épidémiologique.

Toutefois, il paraît peu réaliste d'espérer que des études de grande envergure comparant directement les 3 médicaments en monothérapie soient mises en place.

Selon toute vraisemblance, les travaux cliniques à venir consisteront plutôt, comme il est habituel en cancérologie, à tenter d'améliorer les résultats acquis par l'association de plusieurs agents.

En l'absence d'étude comparative randomisée, l'analyse des performances et des coûts comparés du docétaxel, du paclitaxel et de la vinorelbine a été réalisée de façon indirecte, par élaboration d'un modèle largement validé pour les analyses médico-économiques. Pour obtenir les paramètres nécessaires à la construction du modèle, nous avons synthétisé les données cliniques et économiques obtenues de sources diverses : résultats d'études de phase II, avis des experts et

enquête de terrain pour définir la nature et les propriétés des traitements de référence ; étude rétrospective sur dossiers pour déterminer la consommation de ressources relative aux différents événements cliniques ; préférence des porte-parole des patients pour l'estimation de la qualité de vie.

Ces différents éléments aboutissent à une prise en compte globale des conséquences de la maladie et de chacun des traitements, et permettent d'éclairer le processus de décision. En 2^e ligne métastatique, une chimiothérapie est généralement considérée comme efficace lorsqu'elle apporte une réponse ou une stabilisation, et retarde la progression de la maladie. Dans l'état actuel des connaissances, la démonstration d'un lien entre taux de réponse et survie n'a pas été faite. Nous avons donc introduit dans le modèle une survie identique pour chacune des 3 chimiothérapies. En conséquence, l'événement cible retenu pour l'évaluation est la durée de survie sans progression. Le modèle permet également de tenir compte de la qualité de vie des patients et de considérer le coût de la prise en charge de la pathologie depuis le début du traitement jusqu'au décès. Pour être acceptable, la modélisation doit faire appel à des agents de référence reconnus et à des données incontestables recueillies dans des conditions optimales de qualité.

Choix du comparateur

Dans notre étude, les agents et les pratiques thérapeutiques de référence ont été sélectionnés par 2 voies : par la consultation d'un panel d'experts et par une enquête de terrain représentative de la pratique oncologique dans les institutions privées et publiques françaises prenant en charge le cancer du sein en 2^e ligne métastatique.

Les opinions des experts sont bien corrélées à la pratique relevée. La vinorelbine seule est apparue au moment de l'étude comme la drogue la plus largement utilisée en France dans la situation clinique de 2^e poussée métastatique.

C'est la raison pour laquelle nous l'avons choisie comme comparateur. Toutefois, en France comme dans d'autres pays, les taxoïdes se développent comme des alternatives thérapeutiques prometteuses et leur indication est officiellement reconnue dans le traitement de 2^e ligne métastatique du cancer du sein, justifiant leur comparaison médico-économique au médicament de référence.

Extraction des données cliniques

Les fréquences des événements cliniques relatives à chacune des stratégies thérapeutiques comparées sont extraites de 2 fichiers majeurs ayant permis l'enregistrement des molécules aux États-Unis et en France (docétaxel et paclitaxel) et d'une série clinique publiée (vinorelbine). La question de la comparabilité des populations étudiées est cruciale pour la validité de notre analyse. Or, il est clair que la population des études utilisées pour le paclitaxel et la vinorelbine se trouve dans une situation thérapeutique moins défavorable que celle de l'étude docétaxel.

Par rapport au paclitaxel, d'une part, le nombre de patientes traitées en 1^{re} ligne métastatique était de 10 % seulement avec le docétaxel contre 27 % ; d'autre part, le pourcentage de patientes en situation de résistance aux anthracyclines était de 75 % avec le docétaxel contre 20 % pour le paclitaxel.

La définition de la résistance aux anthracyclines était plus stricte dans les essais docétaxel, avec inclusion de patientes ayant progressé « sous » traitement anthracyclines. Enfin, les critères de sélection des cibles pour l'évaluation de la réponse étaient plus stricts dans l'étude « poolée » docétaxel que dans l'étude BMSTSG [9] : dans l'étude docétaxel, en effet, les patientes devaient avoir des lésions mesurables en 2 dimensions, et les réponses objectives devaient être confirmées par un panel d'experts indépendants. Nous avons cependant estimé que l'essai BMSTSG [9], par le grand nombre de patientes incluses, était de nature à nous fournir les données les plus fiables et les plus complètes. Dans la mesure où le déséquilibre constaté entre les populations étudiées vient en défaveur du docétaxel, les conclusions tirées du modèle ne peuvent s'en trouver que renforcées. Concernant la vinorelbine, si la série Degardin *et al.* [10] est constituée exclusivement de patientes qui progressent après traitement de 1^{re} ligne sous anthracyclines, l'existence d'un intervalle libre médian de 6 mois, avec un *range* de 1 à 40 mois, montre qu'une proportion significative des malades de cette étude a été sensible au traitement sous anthracyclines.

Les valeurs que nous avons retenues pour les données d'efficacité et de toxicité des 3 choix thérapeutiques étaient les données matériellement disponibles au moment de la mise en œuvre de ce travail. Elles méritent discussion pour le paclitaxel, compte tenu de la différence entre les résultats intermédiaires et les résultats définitifs de l'étude BMSTSG [9]. Les résultats publiés récemment par Nabholz *et al.* [11] donnent pour la durée médiane de réponse une valeur de 35 semaines, au lieu des 28 annoncées lors de l'analyse intermédiaire, alors que les autres paramètres d'efficacité (taux de réponse et survie sans progression) sont restés inchangés par rapport aux données intermédiaires. Nous avons comparé cette médiane aux données des autres études réalisées dans des populations comparables. Avec le paclitaxel à doses « maximales » (250 mg/m² en perfusion de 24 h en association à un facteur de croissance), Seidman *et al.* [12] obtiennent le meilleur taux de réponse publié (33 %) sans que sa durée médiane dépasse 26 semaines. Les mêmes auteurs [13], avec un schéma identique à celui de Nabholz *et al.* [11], font état dans une petite série d'une durée médiane de réponse de 17 semaines.

Dans ces conditions, la valeur de 35 semaines apparaît plutôt comme la limite supérieure et non la valeur centrale de l'intervalle de confiance.

Appréciation de la qualité de vie

L'appréciation subjective de la qualité de vie des malades selon leur état de santé a été confiée aux infirmières. Trois raisons sont à l'origine de ce choix : (1) le contexte culturel européen est très différent de celui des États-Unis. La relation médecin/malade est encore très asymétrique, le médecin cherche à protéger ses patients et ne les confronte jamais à des dilemmes thérapeutiques angoissants. En conséquence, nous avons pensé qu'il était impossible de jouer le *standard gamble* avec des malades très fatiguées en évoquant l'éventualité d'une survie sans séquelles ou la probabilité d'un décès.

Notons, par ailleurs, que jusqu'à présent en France une seule étude [14] a utilisé cette technique, et il paraissait prématuré de la mettre directement en œuvre sur les malades ; (2) de tous les professionnels de santé, les infirmières nous ont semblé être les plus proches des malades, elles s'intéressent autant aux répercussions du cancer sur la qualité de vie de celles-ci qu'à ses conséquences cliniques ; (3) leur expérience professionnelle leur permet d'avoir une opinion éclairée sur l'ensemble des états de santé qu'un malade cancéreux est susceptible de traverser. Le patient, quant à lui, ne connaît qu'un seul état de santé à la fois. La validité des informations colligées en matière de qualité de vie par toute personne agissant au nom et à la place du malade est discutable [15]. En général, les personnes qui sont choisies comme porte-parole des patients donnent des informations exactes sur les altérations observables de la qualité de vie de ceux-ci, mais elles ont par contre beaucoup plus de mal à cerner les répercussions psychologiques de celle-ci. En tout état de cause, elles ont tendance à sous-estimer les plaintes des patients qu'elles représentent. On doit cependant noter qu'une telle sous-estimation tend à disparaître au fur et à mesure que la maladie s'aggrave.

La solution qui a été adoptée est imparfaite, elle nous a semblé à l'époque la seule possible. Nos nouveaux travaux commencent à intégrer une interrogation directe des patients.

Mesure des coûts

Le traitement de 2^e ligne étant essentiellement conduit à l'hôpital, les modalités de l'étude des coûts hospitaliers sont particulièrement cruciales pour la validité de l'analyse.

Dans le système actuel du budget global, le prix de journée, ou plus exactement le tarif de prestation journalière, est hélas la méthode la plus fréquemment utilisée dans les analyses économiques, bien qu'elle recouvre des situations médicales trop hétérogènes pour permettre une évaluation fiable des coûts. Il apparaîtrait préférable de proposer une approche des coûts plus directement centrée sur le malade. Mais l'emploi de telles techniques de *micro-costing* n'est pas envisageable dans le cas présent pour des raisons pratiques.

En effet, la prise en charge d'un cancer du sein se fait souvent en alternance dans plusieurs établissements. Par exemple, la survenue d'une neutropénie fébrile entraîne souvent une hospitalisation entre 2 cures dans un établissement différent de celui où a été faite la chimiothérapie.

On ne peut raisonnablement espérer obtenir une collecte fine des informations relatives aux ressources consommées pour ce type de patient sur tous les sites de soins, et ce sur une période allant du début du traitement au décès.

Il apparaît donc que la seule méthode recevable qui permette non seulement de chaîner les coûts des hospitalisations itératives dans un même établissement, mais aussi celui des séjours en dehors du site usuel de traitement doit reposer sur la transcription en groupes homogènes de malades de toutes les informations du dossier patient, incluant notamment les comptes rendus itératifs de sorties.

Nous avons utilisé cette méthode innovante dans l'étude.

Conclusion

Le bénéfice du docétaxel en 2^e ligne métastatique chez la femme est de 57 jours sans progression et sans inconfort vis-à-vis d'un traitement par le paclitaxel. Du fait du recul de l'entrée en progression et de l'économie en séjours hospita-

liers, le traitement par le docétaxel s'autofinance et permet même de dégager une économie par rapport aux dépenses engagées sous vinorelbine et paclitaxel. Le docétaxel, dans cette indication, apporte à la malade une qualité de vie supplémentaire à un coût moindre. En termes de coût-utilité, notre étude conclut à son intérêt. ▼

Matériels et méthodes

Données cliniques

Pour chacune des 3 attitudes thérapeutiques, nous avons extrait à partir des données publiées (*tableau VI*) les paramètres nécessaires à la modélisation de l'évolution : taux de réponse (réponse partielle, réponse complète, stabilisation, progression) ; durée de réponse et de survie sans progression ; incidence, nature et gravité des effets secondaires, cotés selon les échelles communes de toxicité de l'OMS (Organisation mondiale de la santé), ou du NCI-DTC (National Cancer Institute : Division of Cancer Treatment).

Les effets secondaires recensés dans tous les cas ont été les nausées et vomissements, l'alopecie, les réactions d'hypersensibilité, la toxicité hématologique, et notamment les neutropénies fébriles nécessitant une admission à l'hôpital. Certains effets toxiques aigus sont spécifiques de l'un des 3 médicaments : réactions cutanées pour le docétaxel, arthralgies-myalgies pour le paclitaxel, constipation pour la vinorelbine. Nous avons distingué les toxicités mineures (grades 0, 1 et 2) et majeures (grades 3 ou plus). Les toxicités cumulatives ont été prises en compte à partir de la 3^e cure : œdèmes pour le docétaxel, neurotoxicité pour le paclitaxel. Aucune toxicité cumulative n'est décrite pour la vinorelbine. La sélection des études a été guidée par la recherche de la meilleure comparabilité possible des populations incluses dans les protocoles.

Pour le docétaxel, les données utilisées représentent le regroupement [16] de l'ensemble des essais de phase II réalisés par Ten Bokkel Huinink *et al.* [8], Valero *et al.* [6] et Ravdin *et al.* [7] chez des patientes déjà traitées auparavant, soit au total 111 patientes, dont 91 évaluable.

Le traitement antérieur était soit une chimiothérapie adjuvante, soit une chimiothérapie de 1^{re} ligne métastatique, soit les deux. Il faut noter que 75 % des patientes étaient résistantes aux anthracyclines et que 90 % des patientes avaient une chimiothérapie de 2^e ligne métastatique.

Pour le paclitaxel, les seules données complètes d'efficacité et de tolérance étaient, lorsque nous avons entrepris ce travail, les données intermédiaires, présentées en 1994 à la réunion de l'Oncologic Drugs Advisory Committee, instance de la Food and Drug Administration, d'un essai multicentrique international, réalisé par

le Bristol Myers Squibb Taxol Study Group (BMSTSG) [9]. Cet essai a comparé les effets de 2 doses de paclitaxel (175 et 135 mg/m²) en perfusion de 3 h chez des patientes en 1^{re} ou en 2^e ligne métastatique, ayant ou non reçu auparavant un traitement adjuvant. Les données retenues concernent 117 patientes, traitées en 1^{re} (27 %) ou en 2^e (73 %) ligne métastatique à la dose de 175 mg/m² ; 20 % des patientes étaient anthracyclines-résistantes.

Pour la vinorelbine, les données ont été extraites d'une étude publiée par Degardin *et al.* [10], portant sur 100 patientes atteintes de cancer du sein métastatique qui avaient toutes reçu un traitement préalable par une anthracycline en phase avancée de la maladie.

Nous avons ainsi retenu pour le docétaxel un taux de réponse de 57 %, un délai médian jusqu'à progression de 21 semaines et une durée médiane de réponse de 28 semaines. Pour le paclitaxel, le taux de réponse était de 29 %, le délai médian jusqu'à progression de 18 semaines et la durée médiane de réponse de 28 semaines.

L'étude BMSTSG [9] a fait l'objet, postérieurement à la réalisation de notre travail, d'une analyse finale par Nabholz *et al.* [11]. Les résultats publiés ne diffèrent des données intermédiaires que pour la durée médiane de réponse, de 35 semaines au lieu de 28 semaines. Cette valeur a été incluse dans l'analyse de sensibilité.

Pour la vinorelbine, le taux de réponse publié est de 16 %, le délai médian jusqu'à progression de 13 semaines et la durée médiane de réponse de 21 semaines. Dans l'état actuel des connaissances, il est admis que le traitement de 2^e ligne du cancer du sein métastatique permet de retarder l'entrée en progression, mais la démonstration de son effet sur la prolongation de la survie n'a pas été faite. Nous avons donc retenu pour l'ensemble des patientes une durée médiane de survie uniforme de 12 mois. Les données concernant la toxicité sont extraites des mêmes études. Sur la base des résultats intermédiaires de l'étude BMSTSG [9], les effets neurotoxiques n'apparaissent pas imposer l'arrêt du traitement.

Modélisation

Chaque patiente, au cours de son évolution entre la mise en œuvre du traitement de 2^e ligne et son décès éventuel, est confrontée à diverses situations cliniques qui conditionnent son « état de santé » et sa qualité de vie. Pour rendre compte de la complexité des situations possibles, nous avons adopté un modèle de Markov. Ce

Tableau VI
Résumé des données cliniques utilisées

Variable	Stratégie		
	Docétaxel (16) (n = 91)	Paclitaxel (9) (n = 117)	Vinorelbine (10) (n = 100)
Efficacité			
Réponse objective (%)	57,1	28,9	16
Durée de réponse (semaines)	28	28	21
Délai jusqu'à progression (semaines)	21	18	12,9
Durée médiane de survie (mois)	12	12	12
Toxicités majeures (grade 3-4)			
Infection/neutropénie fébrile avec hospitalisation (%)	17,9	2	3
Infection/neutropénie fébrile sans hospitalisation (%)	1,9	2	0
Réactions cutanées (%)	7	0	0
Arthralgies-myalgies (%)	0	16	0
Rétention hydrique obligeant à interrompre le traitement (%)	1,9	0	0
Rétention hydrique sans interruption du traitement (%)	2,9	0	0
Neurotoxicité sévère sans interruption du traitement (%)	0	6	0

modèle repose sur un nombre fini d'états cliniques mutuellement exclusifs. À chaque état sont associées des probabilités de transition vers d'autres états, un coefficient de qualité de vie et un coût de prise en charge. Les probabilités de transition ont été calculées à partir des données publiées dans la littérature.

Selon le type de chimiothérapie administré, la patiente suit une évolution caractérisée par des taux de réponse spécifiques et la survenue de toxicités particulières.

À l'entrée dans le modèle (*figure 1*), la patiente reçoit le docétaxel, le paclitaxel ou la vinorelbine. Selon qu'elle a reçu l'un ou l'autre de ces 3 traitements, la probabilité de transition vers un état de santé tel que toxicité mineure, neutropénie fébrile, toxicité majeure, etc., dépend des données cliniques énoncées. Après 2 cycles de 3 semaines (temps nécessaire à l'évaluation de la réponse), la probabilité de passage à un état tel que réponse au traitement sans toxicité, réponse au traitement avec toxicité aiguë, progression avec toxicité, progression sans toxicité, etc., dépend de nouveau des hypothèses retenues pour l'efficacité des traitements. Le processus se poursuit ainsi pour chaque unité de temps de 3 semaines, jusqu'au décès. Les toxicités cumulatives ne sont introduites dans le modèle qu'à partir du cycle 3. La confirmation des réponses apparaît à la fin du cycle 5. Au total, 53 situations cliniques par lesquelles peuvent passer les patientes ont été extraites des protocoles thérapeutiques. Pour chacune d'entre elles, nous avons calculé les probabilités de transition nécessaires à la mise en œuvre du modèle.

Estimation de la qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie suppose à la fois que l'on soit capable de décrire les épreuves traversées et de porter un jugement sur le retentissement de la maladie et de son traitement [17, 18]. Elle comporte nécessairement un aspect descriptif, l'intensité des plaintes ressenties, et un aspect normatif, l'appréciation par le sujet de ce dont il a fait l'expérience. Pour renforcer la justesse de l'évaluation sur ces 2 points, nous en avons confié la réalisation à des cliniciens et à des soignants indépendants.

Pour la partie descriptive, l'indicateur de santé, utilisé comme

canevan, a été le Health Utility Index (HUI : Mark 2 et Mark 3) [1]. Ce système multi-attributs de classification des états de santé de l'université de McMaster comporte 8 dimensions (vision, audition, élocution, mobilité, dextérité, émotivité, efficacité intellectuelle et de leur). Les 5 dimensions pertinentes par rapport à la maladie (mobilité, dextérité, émotivité, efficacité intellectuelle et douleur) ont été conservées. Les 3 autres dimensions (vision, audition, élocution) ont été moins directement liées à l'histoire de la maladie ont été écartées.

Nous avons consolidé la spécificité de l'indicateur en lui adjoignant 5 dimensions relatives à la maladie du cancer et à ses traitements : peur et anxiété, énergie et fatigue, nausées et vomissements, alopecie, douleur et médicaments, etc.

L'intensité des plaintes pour chaque dimension rapportée aux différents états cliniques a été réalisée sur des échelles à 5 ou 6 niveaux par une équipe de 6 médecins du Centre de lutte contre le cancer Oscar-Lambret. Ce groupe de travail a paramétré, par exemple, les niveaux d'atteinte propres à une neutropénie fébrile dans chacune des dimensions retenues. Le profil obtenu définit un stéréotype d'état de santé (*tableau VIII*) communément associé, selon les experts oncologues, à l'entité clinique considérée. Vingt-huit états de santé ont été définis en utilisant cette méthode.

Pour la partie normative, nous avons choisi une équipe d'infirmières pour se faire les interprètes des jugements de valeur des patientes dans l'évaluation de leur qualité de vie. Ce type de technique a l'avantage de prendre en compte l'expérience vécue par les patientes, tout en les préservant d'une angoisse que risquerait d'entraîner l'utilisation d'un auto-questionnaire. Par ailleurs, il permet d'obtenir un jugement global sur la totalité des items.

Une enquête a été réalisée sur 3 sites, dont 2 sites hospitaliers (Lille Villejuif) et 1 site ambulatoire (Santé Service Paris), au cours d'entretiens individuels d'une durée de 1,5 h. Vingt infirmières ont reçu pour mission de classer les états de santé en fonction du jugement subjectif qu'elles portaient sur la qualité de vie des patientes devant y faire face. Pour obtenir une mesure quantitative de ces jugements de valeur, nous avons eu recours à la technique de l'échelle visuelle analogique et à celle du dilemme thérapeutique (*standard gamble*) nous appuyant sur un guide d'entretien totalement structuré et sp

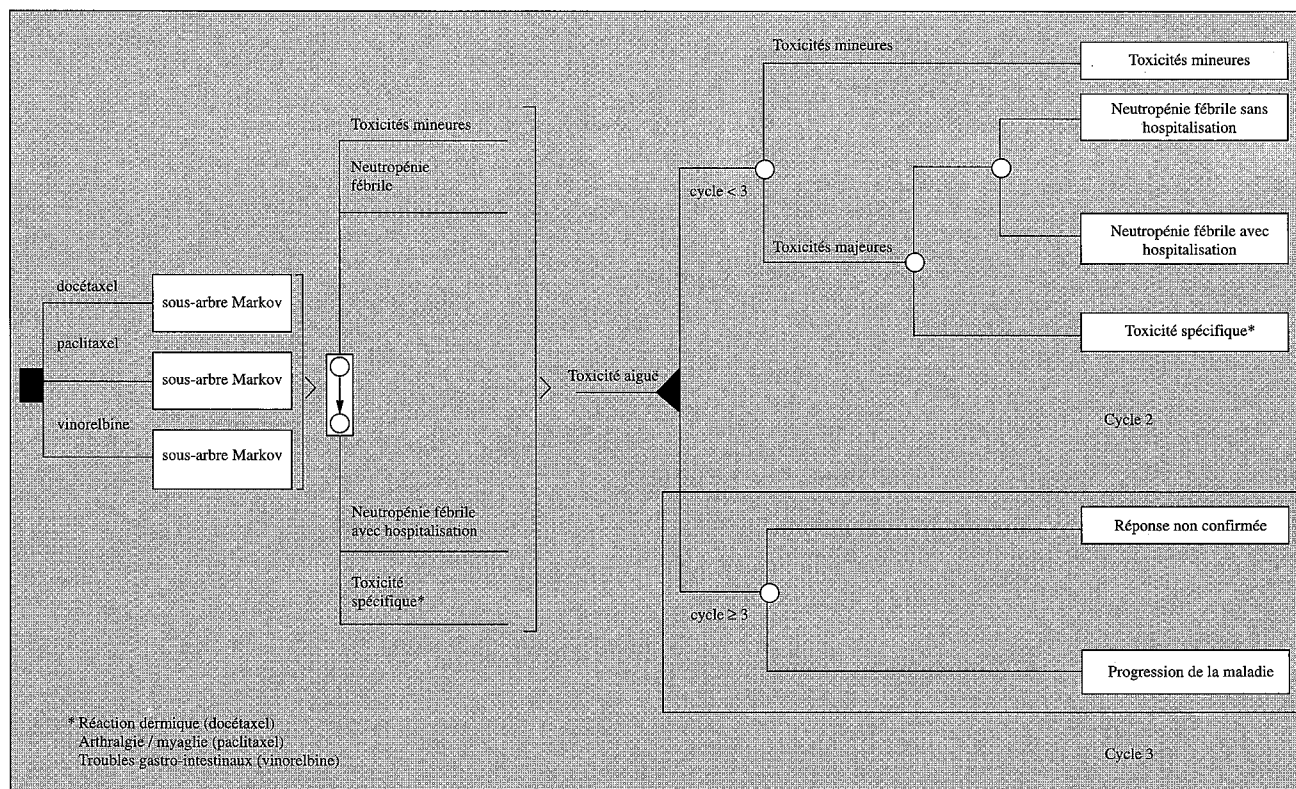


Figure 1. États de santé potentiels lors des 3 premiers cycles de chimiothérapie.

Tableau VII
Stéréotype d'état de santé n° ES3 : neutropénie avec hospitalisation

Ne peut pas quitter le lit

Capable de manger seule, mais a besoin d'une aide pour se laver et s'habiller

L'utilisation des mains et des doigts ne pose aucun problème

Très fatiguée, arrêt définitif de toute activité professionnelle et sociale

Plutôt pessimiste quant à l'avenir, perte légère des cheveux

A beaucoup de mal à se concentrer et à maîtriser les problèmes de la vie courante

Douleur soulagée par la prise d'un antalgique mineur, nau-sées et/ou vomissements épisodiques

cialement construit pour l'étude à partir du protocole de l'université de McMaster [20]. La première technique permet d'obtenir un classement ordinal des différents états de santé en univers certain, mais seule la seconde débouche sur une véritable mesure métrique dans les situations d'incertitudes propres à l'exercice médical.

Les infirmières, dans le cadre de la technique du dilemme thérapeutique, étaient amenées à faire un choix entre 2 situations hypothétiques : une situation certaine dans laquelle la qualité de vie de leurs malades était modifiée à coup sûr par la survenue d'un événement évolutif (neutropénie, réponse partielle, progression, etc.) et une situation à risque pouvant déboucher soit sur la meilleure qualité de vie possible, avec une probabilité p , soit sur la qualité de vie la plus exécrable, avec une probabilité $(1 - p)$.

Lorsque la chance d'obtenir pour le malade la meilleure qualité de vie possible était élevée, c'était la situation à risque qui avait la faveur des infirmières. Dans le cas contraire, c'était vers la situation certaine qu'allait leur préférence. La seule différence entre ces 2 situations tenait à la valeur du coefficient de probabilité d'avoir la meilleure qualité de vie possible.

Au fur et à mesure que celle-ci augmentait, les soignants étaient de moins en moins enclins à jouer la sécurité et de plus en plus tentés par la situation à risque. Finalement, il existait une valeur seuil pour laquelle les 2 options offertes étaient indifférentes.

Cette valeur mesure la qualité de vie actuelle de la patiente traitée [21]. Si les répercussions de l'événement évolutif sont sévères, la valeur du coefficient critique est faible. Les porte-parole du patient sont prêts à tout pour le faire échapper à la situation présente, même lorsque les chances de recouvrer une vie de qualité sont limitées. Cela démontre la dégradation de la qualité de vie liée à l'événement évolutif considéré.

L'espérance de vie sans progression attendue de chaque choix thérapeutique a, dès lors, été multipliée par le coefficient de pondération ainsi obtenu afin de calculer l'espérance de vie ajustée sur la qualité de vie.

Mesure des coûts

Pour évaluer la quantité de soins consommés par une patiente type, nous avons réalisé, dans 5 hôpitaux différents, une étude rétrospective portant sur 153 dossiers de patientes traitées en 2^e ligne d'un cancer du sein métastatique. Le recueil s'est effectué auprès de 3 établissements publics généraux (Centre hospitalier de Versailles, Centre hospitalier intercommunal de Créteil et Centre hospitalier de Gonesse) et auprès de 2 établissements spécialisés privés à but non lucratif (Centre Oscar-Lambret à Lille, Centre René-Huguenin à Saint-Cloud). Cette analyse a permis d'obtenir une estimation du nombre moyen de procédures de soins et de séjours requis pour faire face à cette situation pathologique.

Les différentes procédures repérées (87 au total) peuvent être regroupées en 6 catégories principales : (1) le traitement de 2^e ligne proprement dit ; (2) les bilans de surveillance des patientes en réponse ; (3) la prise en charge des toxicités ; (4) la prise en charge des manifestations métastatiques après progression ; (5) le traitement de 3^e ligne ; (6) le traitement palliatif de fin de vie.

Les procédures identifiées ont été ensuite classées dans les rubriques des différentes nomenclatures tarifaires qui leur étaient applicables : nomenclature générale des actes professionnels (NGAP), nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et nomenclature des groupes homogènes de malades (GHM). Au total, les 87 procédures de soins ont été ventilées entre 39 catégories tarifaires administratives, dont 16 se rapportent à des soins dispensés en ville et 23 relèvent de la classification hospitalière par GHM. Chaque séjour hospitalier est classé dans un GHM et un seul. C'est ainsi que pour un même diagnostic, le classement diffère selon qu'il s'agit d'une hospitalisation de jour ou d'une hospitalisation conventionnelle.

Le coût des soins dispensés en médecine de ville a été calculé en multipliant le nombre d'actes réalisés par les tarifs correspondants. Les dépenses de transport ont été évaluées de façon forfaitaire en estimant, compte tenu des données disponibles, que chaque patiente parcourt en moyenne 20 km pour se rendre de son domicile au lieu des soins. Pour les coûts hospitaliers, nous nous sommes référés aux résultats de la récente enquête nationale [22] qui a établi, à partir de la comptabilité analytique de 22 établissements hospitaliers (incluant des centres hospitalo-universitaires et des centres anticancéreux), représentant 450 000 dossiers, les coûts correspondant à des catégories spécifiques de diagnostic appelées groupes homogènes de malades (GHM). Les 17 rubriques de comptabilité analytique qui y sont détaillées permettent de choisir l'unité de valorisation des coûts [23] en fonction des objectifs recherchés [24] (tableau VIII). Si on s'intéresse au budget global de l'hôpital, on utilisera le coût complet. Si on souhaite calculer la valeur locale du point ISA (indice synthétique d'activité), l'utilisation du coût quasi complet s'impose. Les médecins et les pharmaciens seront, par contre, les destinataires privilégiés d'une analyse en coût médical variable directement rattachable au patient.

Tous les calculs ont été faits en se plaçant du point de vue de la collectivité, mais en limitant le décompte des dépenses aux consommations de soins et services médicaux [25-27]. Les coûts hospitaliers ont donc été valorisés en coût quasi complet. Les paiements de transfert, les coûts non médicaux et les coûts indirects ont été exclus du champ de l'analyse. Pour tenir compte de la réalité du coût d'acquisition des taxoïdes, les coûts thérapeutiques par cycle dérivés de cette nomenclature ont été majorés pour le docétaxel et le paclitaxel par rapport à la vinorelbine. Le coût du docétaxel a été fixé au même niveau que celui du paclitaxel - 9 400 FF par cure -, le coût correspondant à une administration hebdomadaire de la vinorelbine pendant 3 semaines est de 729 FF x 3, soit un surcoût de 7 213 FF pour les taxoïdes (tableau I). Le coût global des soins dispensés aux patientes atteintes de cancer du sein après une 2^e poussée métastatique est obtenu en additionnant le coût de chacun de ces soins.

Les catégories majeures de procédures ont été répertoriées par groupe de traitement en fonction des objectifs thérapeutiques visés et par phase de traitement selon les états cliniques traversés. Cette double classification permet d'analyser à la fois le suivi thérapeutique selon la nature des traitements (coûts des traitements, coûts des complications liées au traitement, coûts des complications liées à la pathologie) et les conduites thérapeutiques en fonction des situations cliniques (induction, réponse, stabilisation, échappement). Elle facilite le passage d'une analyse rétrospective des coûts à une étude prospective des dépenses prévisionnelles.

Pour effectuer ces calculs, nous avons utilisé le procédé de la vignette de coût par état clinique pour chacune des périodes de 3 semaines traversées. On a successivement divisé le coût de la cohorte, pour les différents types de traitements prescrits dans chacune des situations cliniques, par le nombre de dossiers examinés et la durée de l'observation, puis on a multiplié le résultat ainsi obtenu par 21 jours. Dans les 2 premiers cycles de traitement, les coûts sont égaux à la somme du coût de la chimiothérapie, des toxicités mineures qui l'accompagnent et des toxicités aiguës majeures dont les malades sous traitement peuvent être victimes en fonction du produit utilisé. Au cours des 4 cycles suivants, tant que la 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 qui surviennent chez des patientes répondeuses ou stables. Lorsque la survenue de toxicités cumulatives oblige à interrompre le traitement, le coût de la prise en charge des patientes répondeuses ou stables se réduit à celui des bilans et de

Tableau VIII
Décomposition des coûts hospitaliers par groupe homogène de malades (GHM) dans le cancer du sein métastatique

Groupe homogène de malades	Coût complet par GHM (en francs 1993)	Coût quasi complet* par GHM (en francs 1993)	Coût médical variable** par GHM (en francs 1993)
14 Métastases cérébrales	27 298	26 129	5 634
114 Intervention thoracique non majeure	65 792	63 683	19 765
118 Embolie pulmonaire	33 509	32 221	8 701
213 Colectomie	68 287	66 081	24 837
254 Occlusion intestinale	20 991	20 145	5 124
295 Chirurgie majeure des articulations	49 206	47 709	22 604
296 Chirurgie non majeure des membres inférieurs	39 155	37 605	12 478
304 Chirurgie des membres supérieurs	33 458	32 123	10 822
336 Fracture du col du fémur	21 486	20 435	3 927
339 Fracture pathologique	25 641	24 667	6 652
343 Compression médullaire d'origine métastatique	13 171	12 644	3 198
388 Tumeur maligne du sein au-dessus de 69 ans et/ou comorbidité associée			
571 Anémie	22 331	21 284	4 924
573 Thrombopénie	20 524	19 703	6 493
573 Thrombopénie	21 683	21 034	7 327
592 Séance de radiothérapie de plus de 24 heures	20 517	19 644	5 357
593 Séance de chimiothérapie de plus de 24 heures	15 186	14 656	5 437
604 Septicémie	32 695	31 380	8 396
681 Séance de chimiothérapie ambulatoire	2 809	2 684	1 352
682 Séance de radiothérapie ambulatoire	1 165	957	15
804 Prise en charge ambulatoire d'une affection respiratoire sans intervention	3 530	3 450	1 610
806 Prise en charge ambulatoire d'une affection du tube digestif sans intervention	3 570	3 454	1 596
809 Prise en charge ambulatoire d'une tumeur maligne sans intervention	3 745	3 663	1 992
816 Prise en charge ambulatoire d'une affection des organes hématopoïétiques sans intervention	3 308	3 229	1 668

* Coût quasi complet: ensemble des coûts, charges de structure exclues, mais dépenses d'administration générale incluses.

** Consommables médicaux, biologie, imagerie, bloc opératoire, anesthésie, exploration fonctionnelle, radiothérapie, autres actes.

la surveillance périodique. Le coût du traitement d'une patiente en progression après le traitement de 2^e ligne est enfin égal au coût du traitement de 3^e ligne et de ses toxicités, augmenté du coût des complications liées à la maladie après échappement et du coût des traitements de fin de vie. Dans le cas où la vinorelbine est utilisée en traitement de 3^e ligne, on peut admettre que l'absence de toxicité majeure dans ce protocole ne vient pas majorer le coût; ce qui ne serait pas le cas d'autres protocoles éventuels.

Rapport coût/efficacité différentiel

Par définition, les 3 monothérapies considérées sont mutuellement exclusives, c'est-à-dire qu'elles ne peuvent être mises en œuvre dans le cadre d'une même indication. Le remplacement d'une stratégie par une autre entraîne à la fois une différence de coût et une différence d'efficacité.

Dans les 2 cas, il s'agit d'un différentiel net de valeur moyenne [4, 28, 29]. Différentiel parce que l'on ne mesure que les écarts de coûts ou de qualité de vie entre les 2 stratégies. Valeur moyenne puisqu'il s'agit d'un calcul d'espérance mathématique égal à la somme des probabilités de survenue des événements évolutifs, pondérées par les coûts et la qualité de vie qui s'y rattachent. Différentiel net dans la mesure où le chiffre final est la somme algébrique de valeurs positives et négatives.

En effet, le coût additionnel net d'un agent cytotoxique par rapport à un autre est égal à la somme des différences qui apparaissent entre: (1) le coût des traitements eux-mêmes; (2) le coût des com-

plications thérapeutiques qui leur sont associées; (3) le coût des complications pathologiques évitées par chacun d'entre eux. L'efficacité additionnelle du traitement doit être elle-même pondérée par l'impact négatif des effets indésirables qu'il provoque. Le quotient de ces 2 variations définit le rapport coût/efficacité différentiel (inscrire, d'une part, au numérateur les économies réalisées par le traitement sur le coût des complications évitées et, d'autre part, au dénominateur la diminution des altérations de qualité de vie liée à une réduction du laps de temps passé en progression engendrerait une double comptabilisation du surcroît d'efficacité. Nous avons donc intégré, dans le calcul des coûts, les économies réalisées sur les complications évitées. L'utilité associée à la durée des rechutes a été exclue du critère de résultat retenu). Les différentes stratégies sont alors classées les unes par rapport aux autres sur la base d'un critère d'efficacité. On dira qu'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 sera dite efficiente ou coût efficace (*cost effective*) dès lors qu'il n'existe aucun procédé qui permette d'obtenir un résultat supérieur à un coût moindre.

Analyse de sensibilité

Pour vérifier la validité de nos conclusions, nous avons exploré le champ des possibles, en prenant pour valeur extrême du taux de réponse, de la durée médiane de réponse et du délai jusqu'à progression les valeurs les plus défavorables et les plus favorables relevées dans les essais effectués dans le cadre des 3 protocoles étudiés.

Remerciements

Cette étude a été réalisée sur un contrat de recherches des Laboratoires Rhône-Poulenc Rorer, à leur initiative. Les auteurs de l'étude remercient les équipes de praticiens et de soignants qui y ont collaboré, et qui ont permis de la mener à bien.

RÉFÉRENCES

1. Launois R. La recherche de l'efficience : un impératif déontologique. *médecine sciences* 1990 ; 25-30.
2. Launois R. L'évaluation économique des stratégies thérapeutiques. Finalité et méthodes. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux* 1989 ; 82 (NSIII) : 55-62.
3. Launois R. L'évaluation économique du médicament. In : Durand-Zaleski I, Archambault P, eds. *Évaluation économique appliquée à la santé : bases méthodologiques*. Paris : Unaformec, 1994 ; 75-84.
4. Launois R. Qu'est-ce que la régulation médicalisée. *J Eco Méd* 1994 ; 12 : 63-74.
5. Goldhirsch A, Gelber RD, Simes RJ, Glasziou P, Coates AS. Costs and benefits of adjuvant therapy in breast cancer : a quality-adjusted survival analysis. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 (1) : 36-44.
6. Valero V, Holmes FA, Walters RS, et al. Phase II trial of docetaxel : a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 2886-94.
7. Ravdin PM, Burris HA, Cook G, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 2879-85.
8. Ten Bokkel Huinink WW, Prove AM, Picard M, et al. A phase II trial with docetaxel in second line treatment with chemotherapy for advanced breast cancer. A study of the EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 1994 ; 5 (6) : 527-32.
9. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Oncologic Drugs Advisory Committee. Study 048. *Multi-centric Randomized Study of Two Doses of Taxol in Metastatic Breast Cancer*. 048F01-F017.CH3, 1993.
10. Degardin M, Bonnetierre J, Hecquet B, et al. Vinorelbine as a salvage treatment for advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1994 ; 5 : 423-6.
11. Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M, et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1858-67.
12. Seidman AD, Reichman BS, Crown JPA, et al. Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer : activity independent of prior anthracycline response. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1152-9.
13. Seidman AD, Tiersten A, Hudis C, et al. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 2575-81.
14. Launois R, Orvain J, Ounis I. Apport d'une mesure des utilités : infections respiratoires récidivantes. *Rev Épidém Santé Publ* 1992 ; 40 : 46-55.
15. Clarridge BR, Massagli MP. The use of female spouse proxies in common symptom reporting. *Med Care* 1989 ; 4 : 639-48.
16. Docetaxel centralised procedure n° 73. Registration dossier. Part IV. Clinical documentation and updated expert report 1995. Committee for Proprietary Medicinal Product. European Agency for the Evaluation of Medicinal Product, 1995.
17. Launois R, Régnier F, eds. *Décision thérapeutique et qualité de vie*. Paris : John Libbey Eurotext, 1992.
18. Launois R. La qualité de vie : finalités et méthodes. In : Moatti JP, ed. *Recherche clinique et qualité de vie*. Paris : Flammarion, médecine sciences, 1996 ; 61-8.
19. Feeny D, Furlong W, Barr RD, et al. A comprehensive multi-attribute system for classifying the health status of survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 (6) : 923-8.
20. Furlong W, Feeny D, Torrance GW, et al. *Guide to design and development of health-state utility instrumentation*. CHEPA Working Paper Series n° 90-9, Ontario : McMaster University, 1990.
21. Launois R. La prise en compte des préférences des patients dans les choix de santé individuels et collectifs. *Rev Épidém Santé Publ* 1994 ; 42 : 246-62.
22. L'échelle nationale des coûts relatifs par groupe homogène de malades. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et de la Ville. *Bulletins Officiels* n° 95-5 bis, 1995.
23. Launois R. Typologie des coûts en comptabilité analytique. In : Fagnani F, Genesté B, eds. *Comparaison des coûts des thérapeutiques dans le dossier de transparence. Document discuté durant les travaux de l'Atelier n° 6. Ateliers de la transparence*. Mars 1995 ; 6-11.
24. Launois R. L'évaluation des coûts hospitaliers : un point de vue complémentaire. In : Fagnani F, Genesté B, eds. *Comparaison des coûts des thérapeutiques dans le dossier de transparence. Document discuté durant les travaux de l'Atelier n° 6. Ateliers de la transparence*. Mars 1995 ; 39-40.
25. Launois R. L'approche des coûts dans les études d'évaluation médico-économique du médicament. *Table ronde CES-SOFESTEC-SNIP*, 5 mai 1994, Palais des Congrès, 1994 ; 19-33.
26. Reboul-Marty J, Launois R. Un coût, des coûts, quels coûts ? *Cardioscopies* 1995 ; 36 : 786-9.
27. Launois R. *Le choix d'un point de vue. Note pour le groupe de travail. Recommandations des bonnes pratiques d'évaluation économique*. Paris : Collège des Économistes de la Santé, 1997 (sous presse).
28. Launois R, Reboul-Marty J. Le rapport coût-efficacité marginal : outil de l'économiste. *Cardioscopies* 1994 ; 23 : 170-3.
29. Launois R. Exemple d'étude médico-économique : dépistage du cancer de la prostate. In : Sancho-Garnier, ed. *Dépistage des cancers*. Paris : Editions INSERM, 1997 ; 57-70.
30. Dieras V, Maclay M, Morvan F, et al. Essais de phase II randomisé taxol versus mitocyn dans le cancer du sein métastaté en 2° ligne (abstract). *Analyse intermédiaire. Bull Cancer* 1994 ; 81 : 450.

Jean-Marc FERRERO
Rémy LARGILLIER
Alain RAMAIOLI
Philippe HEUDIER
Eric TEISSIER
Moïse NAMER

Valeur pronostique de la normalisation précoce du CA 125 au cours de la chimiothérapie des tumeurs de l'ovaire stades III et IV

*Prognostic value of early normalization of CA 125
during the induction chemotherapy
in stages III and IV ovarian carcinoma*

Département d'oncologie médicale,
Centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue
de Valombrose, 06189 Nice
Cedex 02, France.

Résumé – L'intérêt des dosages précoces du CA 125 et l'étude de sa cinétique de décroissance sous traitement par chimiothérapie ont été étudiés dans de nombreux travaux mais son utilisation en pratique clinique courante semble controversée ou difficilement réalisable car les définitions et la valeur pronostique associées à la normalisation du CA 125 sont très variables d'une étude à l'autre. Notre objectif était de déterminer si la normalisation précoce du CA 125 (taux < 35 UI/ml) pendant la période de chimiothérapie des tumeurs épithéliales néoplasiques de l'ovaire pouvait être un facteur prédictif d'une réponse au traitement et/ou d'une amélioration de la survie des patientes. Notre travail repose sur l'analyse longitudinale rétrospective d'une population historique de 140 patientes atteintes d'un carcinome de l'ovaire stades III et IV, prises en charge au Centre Antoine-Lacassagne (CAL) entre 1978 et 1993. Toutes les patientes ont reçu une chimiothérapie à base de sels de platine tous les 21 jours. Un dosage sérique de CA 125 était effectué en préopératoire, en postopératoire, puis lors de chaque cycle de chimiothérapie. Quarante-deux patientes ont eu un dosage de CA 125 préopératoire. Nous n'avons pas retrouvé de différence de survie en fonction du taux préopératoire du CA 125 ($p = 0,4$). Soixante-sept patientes ont eu un dosage à la sixième semaine de chimiothérapie, 62 à la neuvième semaine et 47 à la dix-huitième semaine. La normalisation du CA 125 à la sixième semaine ($p = 0,0001$), à la neuvième semaine ($p = 0,0008$) et à la dix-huitième semaine ($p = 0,03$) de chimiothérapie est corrélée à la survie. La survie médiane est, dans notre population d'étude, de 42 mois si le CA 125 est inférieur à 35 UI/ml à la sixième semaine contre 13 mois s'il reste supérieur à 35 UI/ml. Parmi les 105 patientes de stade III FIGO, 66 patientes ont eu une chirurgie de contrôle. La normalisation du CA 125 à la sixième semaine de chimiothérapie ($p = 0,0019$), à la neuvième semaine de chimiothérapie ($p = 0,0003$) et à la dix-huitième semaine de chimiothérapie ($p = 0,0015$) est associée à l'absence de résidu tumoral macroscopique à l'intervention de second regard. Cette association n'est pas confirmée lorsque l'on prend en considération la présence d'un résidu néoplasique histologique lors de la laparotomie de contrôle. Globalement on peut retenir que les patientes dont le CA 125 n'est pas normalisé lors de la sixième semaine de chimiothérapie présentent un résidu tumoral dans 88 % des cas au moment de la chirurgie de contrôle. En dehors des essais cliniques et des protocoles de recherche, la répétition des dosages précoces du CA 125 afin de définir la chimiosensibilité et le pronostic des patientes atteintes d'une tumeur épithéliale de l'ovaire a peu d'intérêt par rapport à un dosage unique à la sixième semaine de la chimiothérapie. Cette option semble être un bon compromis entre l'information recherchée et son intérêt en pratique. Cependant l'intérêt d'une modification précoce du protocole de chimiothérapie après 2 cycles si le CA 125 reste élevé devra faire l'objet d'études prospectives. ▲

Mots clés : cancer de l'ovaire, CA 125, pronostic.

Article remis le 25 novembre 1996,
accepté après révision le 6 juin 1997.

Tirés à part : J.-M. Ferrero.