

UNIVERSITE PARIS DESCARTES
ECOLE DOCTORALE 420 DE SANTE PUBLIQUE



**Thèse pour l'obtention du
Doctorat de Sciences Economiques et Sociales de la Santé
Mention Economie de la Santé**

Laure BENJAMIN, Née le 12/02/1984 à Besançon

**ROLE DE LA TARIFICATION A L'ACTIVITE DES
ETABLISSEMENTS DE SANTE DANS L'ACCES DES PATIENTS
AUX TRAITEMENTS ANTICANCEREUX ORAUX :
EXEMPLE DU CANCER DU SEIN METASTATIQUE HER2+**

**Présentée et soutenue publiquement le
30 novembre 2012**

Directeur de thèse Dr Gwenaëlle VIDAL-TRECAN
Université Paris Descartes

Président de jury Pr Pierre LOMBRAIL
Université Paris XIII

Rapporteurs Pr Jean-Pierre DAURES Pr Gérard DURU
Université de Montpellier Université Claude Bernard Lyon I

Examinateurs Pr Pascal AUQUIER Pr Roland SAMBUC
Université d'Aix-Marseille Université d'Aix-Marseille

Résumé

Depuis le début des années 2000, les traitements anticancéreux oraux (TAO) sont en développement croissant, notamment dans le cancer du sein. Ils permettent aux patients la prise de comprimés par voie orale à domicile améliorant la qualité de vie. On estime que 10 à 34% des tumeurs du sein surexpriment la protéine HER2 (HER2+) qui augmente le risque de métastases. Deux thérapies ciblées anti-HER2 sont actuellement disponibles : le trastuzumab, anticorps monoclonal administré par voie intraveineuse et le lapatinib, inhibiteur de tyrosine kinase administré par voie orale. D'après les recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES, 2003), les TAO devraient être privilégiées par rapport aux formes intraveineuses prises à l'hôpital lorsque leur efficacité est équivalente. Dans la pratique courante des oncologues, les TAO semblent néanmoins sous-utilisées. En plus des freins médicaux connus (adhésion thérapeutique, gestion des effets indésirables), les TAO induisent une consommation de ressources supplémentaires qui n'est pas valorisée dans le modèle de tarification à l'activité (T2A) des établissements hospitaliers qui repose sur la nature et la quantité d'activité médicale réalisée. Nous supposons que le modèle de T2A représente un frein économique à l'utilisation des TAO entraînant une disparité d'accès entre les traitements anticancéreux oraux et intraveineux. L'objectif de ce travail de thèse est donc de déterminer le rôle de la T2A dans l'accès des patients aux TAO au moyen d'une évaluation médico-économique de l'impact économique et organisationnel des TAO sur le système de soins. Une revue de littérature a mis en évidence le rôle du mode de financement des soins sur l'accès aux TAO en France et aux Etats-Unis. L'analyse des bases de données nationales hospitalières du Programme Médicalisé des Systèmes d'Information (PMSI) a permis de quantifier l'enjeu économique de la chimiothérapie pour les établissements de soins et qui représente la deuxième activité des hôpitaux en volume après l'hémodialyse (733 millions d'Euros en 2011). L'analyse a également permis de simuler le transfert d'allocation de ressources de l'hôpital vers les soins de ville induit par l'utilisation des TAO. Un modèle comparant le coût du traitement intraveineux (trastuzumab) aux TAO (lapatinib et capécitabine) dans le cancer du sein métastatique HER2+ a confirmé des coûts moindres pour les TAO (17 165€ versus 36 077€ par an et par patient) liés à une économie sur les transports mais surtout sur les consommations hospitalières et ce, malgré un coût d'acquisition plus élevé des TAO. Malgré cet impact budgétaire négatif pour les hôpitaux, une étude de préférences (Méthode des Choix Discrets) conduite auprès d'un échantillon de 203 médecins hospitaliers et libéraux a montré que l'efficacité d'un traitement anticancéreux restait le déterminant principal de la décision thérapeutique ($\beta=2,214$, $p<0,0001$). L'étude a toutefois révélé que, aux stades avancés du cancer, la voie d'administration et son coût étaient également associés au choix du traitement ($\beta=0,612$, $p=0,035$; $\beta=0,506$, $p<0,0001$). Les résultats montrent donc que le modèle de financement de l'activité hospitalière influence le choix des modalités de traitement même si les critères d'ordre médicaux et environnementaux du patient demeurent des déterminants essentiels dans le choix du recours aux TAO (profil clinique du patient, adhésion thérapeutique, préférences du patient, environnement familial et socio-économique, conditions d'accès à l'offre de soins).

Mots-clés : tarification à l'activité, traitements anticancéreux oraux, organisation des soins, cancer du sein HER2+, thérapie ciblée, coûts, analyse d'impact budgétaire, Méthode des Choix Discrets

Abstract

Since the early 2000's, oral anticancer drugs (OADs) are increasingly available especially for the treatment of breast cancer. This route of chemotherapy administration allows patients to take oral tablets at home improving their quality-of-life. We estimate that 10 to 34% of breast tumors over-express the HER2 protein (HER2+) that increases the risk of developing metastasis. Two anti-HER2 targeted therapies are currently available: trastuzumab, a monoclonal antibody administered intravenously and lapatinib, a tyrosine kinase inhibitor administered orally. According to the recommendations of the National Agency for Accreditation and Evaluation in Health (ANAES, 2003), OADs should be administered when their efficacy is equivalent to the one of intravenous forms taken at hospital. In the current practice of oncologists, OADs seem to be underused. The medical brakes to the use of OADs (i.e. adherence, management of side effects) are well known. Nonetheless, OADs induce additional healthcare resources which are not taken into account in the hospital payment system that is based on the nature and the quantity of medical activities performed (i.e. per-case payment system (PPS)). We assume that the current model of PPS represents an economic barrier to the use of OADs and which induces a disparity of access between oral and intravenous cancer treatments. The objective of this thesis was to determine the role of the PPS on the patient access to OADs based on a medico-economic evaluation of the economical and organizational impacts of OADs on the health care system. A literature review has highlighted the role of the funding of care on the access to OADs in the French and US helthcare systems. From an analysis of the national hospital database (PMSI database), we have quantified the economic implications of chemotherapy administration that is the second hospital activity in volume after hemodialysis, representing a revenue of 733 million Euros in 2011. This analysis also allowed us to simulate the transfer of resources allocation from hospital to community setting induced by the use of OADs. A model comparing the cost of intravenous anticancer drug (trastuzumab) to OADs (lapatinib and capecitabine) in the treatment of HER2+ metastatic breast cancer confirmed the lower costs for OADs (€ 17,165 versus € 36,077 per year per patient). The higher acquisition cost of OADs was offset by the cost savings in terms of medical transportation and hospital resources. Despite this negative budget impact for hospitals, a preference study (Discrete Choice Experiment) conducted among 203 physicians showed that the efficacy of cancer treatment remained the main determinant of the therapeutic decision ($\beta=2.214$, $p<0.0001$). The study has also revealed that, in the advanced stages of cancer, the route of administration and its associated cost was also associated with the treatment choice ($\beta=0.612$, $p=0.035$; $\beta=0.506$, $p<0.0001$). Overall, the results show that the hospital payment system influences the choice of treatment modalities. Nonetheless, medical criterion related to the patient and its environment remain essential in the choice of using OADs (clinical profile of the patient, adherence, patient preferences, familial environment and socio-economic, conditions of access to health care).

Keywords: hospital payment system, oral anticancer drugs, healthcare organization, HER2-positive breast cancer, targeted therapy, cost, budget impact analysis, Discrete Choice Experiment

Affiliations et financement

Ecole doctorale

ED 420 de Santé Publique
Université Paris Sud 11 – Paris Descartes
Paris

Laboratoire de recherche

EA 4069 Epidémiologie, Evaluation et Politiques de Santé
Université Paris Descartes - Paris Sorbonne Cité
Paris

Réseau doctoral

Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP)
Rennes

Entreprise d'accueil

Laboratoire GlaxoSmithKline
Unité de Pharmaco-Epidémiologie et Economie de la Santé
Marly-le-Roi

Thèse préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé publique animé par l'EHESP

Thèse réalisée dans le cadre d'une Convention Industrielle de Formation par la Recherche en Entreprise (CIFRE) avec le soutien financier du Laboratoire GlaxoSmithKline et de l'Association Nationale pour la Recherche et la Technologie (ANRT).

Valorisation scientifique dans le cadre de la thèse

Articles publiés

Benjamin L, Cotte FE, Philippe C, Mercier F, Bachelot T, Vidal-Trecan G. *Physicians' preferences for prescribing oral and intravenous anticancer drugs: A Discrete Choice Experiment.* Eur J Cancer. 2012 Apr;48(6):912-20.

Benjamin L, Cotte FE, Mercier F, Vainchtock A, Vidal-Trecan G, Durand-Zaleski I. *Burden of breast cancer with brain metastasis: a French national hospital database analysis.* J Med Econ 2012;15(3):493-9.

Benjamin L, Buthion V, Iskedjian M, Farah B, Rioufol C, Vidal-Trécan G. Budget impact analysis of the use of oral and intravenous anticancer drugs for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. J Med Econ. 2012 Sep 12. [Epub ahead of print]

Articles en préparation

Benjamin L, Buthion V, Briot P, Vidal-Trécan G, *Impact of the healthcare payment system on the competitive patient access to oral and intravenous anticancer drugs: a comparison of the French and North American situations.* Soumission prévue début 2013 dans BMC Health Services Research (Article au format Debate).

Benjamin L. *Are we facing with a “boom” of oral anticancer drugs?* Soumission prévue début 2013. Revue de la situation des traitements anticancéreux oraux en France depuis quinze ans à partir de l'utilisation d'une base de données de prescription. Travail en cours.

Congrès nationaux et internationaux

Communication orale

Benjamin L, Cotté F-E, Philippe C, Mercier F, Bachelot T, Vidal-Trécan G. *Factors influencing physicians' therapeutic decision when prescribing chemotherapy: A Discrete Choice Experiment.* 33rd Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making, 23-26 October 2011, Chicago, USA.

Plenary presentation of top-ranked abstracts.

Communications affichées

Benjamin L, Cotté F-E, Vainchtock A, Mercier F, Vidal-Trécan G, Durand-Zaleski I, *Cost of management of breast cancer with brain metastases using the French hospital patient chaining system*, Value in Health, volume 13, number 7, nov.2010, p 262. ISPOR 13th Annual European Congress, 6-9 November 2010, Prague, Czech Republic.

Benjamin L, Cotté F-E, Vainchtock A, Mercier F, Vidal-Trécan G, Durand-Zaleski I, *Estimation de la prévalence et de l'incidence du cancer du sein HER2+ avec métastases cérébrales chez les femmes en France métropolitaine : Utilisation du chainage patient à partir des bases PMSI 2006-2009*. Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique, Volume 59, numéro S3, pages 82-83 (octobre 2011). Doi : 10.1016/j.respe.2011.08.017. 5^{ème} Forum Scientifique de Pharmaco-Épidémiologie, 26-27 mai 2011, Paris.

Benjamin L, Cotté F-E, Philippe C, Mercier F, Bachelot T, Vidal-Trécan G. *Influence of economic implications related to the prescription of oral and intravenous chemotherapy on physicians' preferences: A Discrete Choice Experiment*. ISPOR 14th Annual European Congress, 5-8 November 2011, Madrid, Spain.

Benjamin L, Valérie Buthion, Gwenaëlle Vidal-Trécan. *Role of the healthcare payment system on the patient access to oral anticancer drugs: A comparison of French and American situations*. ISPOR 15th Annual European Congress, 3-7 November 2012, Berlin, Germany.

Rencontres scientifiques

Benjamin L, Cotté F-E, Philippe C, Mercier F, Bachelot T, Vidal-Trécan G, *Economic implications of intravenous and oral anticancer drugs in cancer management: analysis of physicians' perspective*. Rencontres scientifiques EHESP, Hôtel Dieu, Paris, 12-13 mai 2011.

Benjamin L, Buthion V, Iskedjian M, Farah B, Rioufol C, Vidal-Trécan G, *Budget impact analysis of oral versus intravenous anticancer drugs for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer*. Rencontres scientifiques EHESP, Hôtel Dieu, Paris, 15-16 mai 2012.

Prix du meilleur poster.

Autres communications en lien avec la thèse

Baffert S, Cottu P, Kirova Y, Bachelot T, Mercier F, Le Rhun E, Levy C, Gutierrez M, Madranges N, Moldovan C, Coudert B, Spaeth D, Serin D, Cotté FE, **Benjamin L**, Simondi C, Maillard C, Laulhère-Vigneau S, Durand-Zaleski. *Burden of brain metastases in HER2-positive breast cancer: healthcare use and costs from a French observational retrospective multicenter study.* I. ISPOR 14th Annual European Congress, 5-8 November 2011, Madrid, Spain (poster).

Baffert S, Cottu PH, Kirova Y, Mercier F, Simondi C, Bachelot T, Le Rhun E, Levy C, Gutierrez M, Madranges N, Moldovan C, Coudert B, Spaëth D, Serin D, Cotté F-E, **Benjamin L**, Maillard C, Laulhere-Vigneau S, Durand-Zaleski I. *Treatment patterns, clinical outcomes and health care resources associated with HER2-positive breast cancer with central nervous system metastases: results of a French multicenter retrospective observational study* (article en cours).

Remerciements

Après plusieurs mois de rédaction intensive et de questionnements interminables, voici le moment des remerciements, celui de la page blanche, celui où l'on craint d'en oublier, celui où l'on se donne enfin le temps de repenser à ces trois années. Trois années qui ressemblent à une grande parenthèse ayant embrassé des moments de joie, de tristesse, de doute, d'angoisse, de satisfaction. Une parenthèse faite de rencontres extrêmement riches qui ont contribué à mon développement personnel et professionnel.

Tous mes remerciements les plus sincères et les plus chaleureux vont à ceux qui m'ont aidée à façonner le chemin vers cette aventure et à ceux qui m'ont accompagnée tout au long de ces trois années.

Un grand merci

A Gwenaëlle, ma directrice de thèse pour m'avoir accordé sa confiance en acceptant de faire partie de cette belle aventure de thèse, pour son soutien et la liberté qu'elle m'a accordée qui ont largement contribué à me donner le sentiment d'avoir exploré tout ce que je souhaitais. Les longues journées passées à modéliser des Markov à cinquante états de santé me laisseront un souvenir impérissable !

A tous les membres de mon jury pour avoir accepté d'y participer et pour l'intérêt manifesté à mes recherches.

A l'équipe de l'Unité de santé publique de l'hôpital Cochin pour avoir pris de mes nouvelles tout au long de cette thèse et pour vos encouragements sans faille. Mille mercis à Alexandra pour m'avoir autant épaulée sur la dernière ligne droite, celle des interminables dossiers administratifs de thèse ... Que c'était bon de vous retrouver les vendredis dans la joie et la bonne humeur et de fêter les bébés du service ou les repas de Noël !

A mon équipe d'accueil dont les rencontres avec les membres d'horizons différents n'ont de cesse d'enrichir nos réflexions.

A mon école doctorale pour son intérêt pour les thèses Cifre ... et à nos très chères assistantes pour leur aide si précieuse.

A l'EHESP pour son soutien scientifique et le prix décerné qui m'a donné la possibilité d'enrichir mes connaissances et mon réseau outre-Atlantique et de m'ouvrir ainsi à d'autres axes de recherche.

A l'ANRT et au laboratoire GSK d'avoir accepté de financer ma thèse et d'avoir apporté le soutien scientifique nécessaire à tous mes projets de recherches.

Un grand merci à tous ceux qui m'ont aidée à façonner le chemin jusqu'à la thèse et qui m'ont apporté une aide précieuse à des moments clés de mon cheminement personnel et professionnel : à Nicolas pour m'avoir fait confiance en me donnant ma chance à la Sorbonne et pour m'avoir suivie avec intérêt depuis toutes ces années, à Chantal pour m'avoir mis le pied à l'étrier de la reprise d'études (et oui, le pôle emploi cadre ... ça sert), à Philippe pour m'avoir donné le goût de la recherche sur le sol africain et pour m'avoir incitée à poursuivre dans cette voie, à Marc pour m'avoir interdit de baisser les bras pendant mon master de recherche et pour avoir fait un très précieux bout de chemin à mes côtés.

Un grand merci à ceux qui m'ont donné la chance de faire cette thèse dans un cadre que je souhaitais : à Anne-Françoise pour sa confiance et son soutien, à François-Emery « pour cette belle rencontre sur les bancs du KB » qui a donné lieu à des échanges très enrichissants, formateurs et stimulants. Merci pour ton amitié et ton enthousiasme pour tous les projets que nous avons mené ensemble.

Un immense merci à mon équipe PEP que j'ai toujours autant de plaisir à retrouver chaque matin avec PEPs ! A Céline P... pour m'avoir incitée à postuler, à Laurie pour son esprit contestataire largement compensé par sa bonne humeur et son sourire quotidien, merci à Céline A pour tes questions qui m'ont fait réviser le PMSI de A à Z ... et peut être qu'un jour on publiera le PMSI pour les Nuls qui sait, merci pour ta

sérénité et tes précieux conseils la veille de présentations en congrès !! Merci à Gaëlle, pour ta confiance, ta disponibilité et ta bienveillance. Merci de m'avoir épaulée dans tous mes projets et de m'avoir aidé à surmonter les résistances Et enfin, merci de m'avoir confié ces responsabilités de chef de projet qui ont largement alimenté et enrichi ma thèse. Merci à Bertrand pour l'amitié que tu m'as accordée et pour ton style direct qui a le mérite de m'avoir énormément aidée à rédiger ma thèse. Merci à notre assistante préférée, Christel, pour les perfusions de bonbons indispensables pour surmonter le stress et lutter contre ma sur-expression chronique du gène de la fatigue et de l'anxiété surtout dans les phases avancées de ma thèse !

Merci à ceux qui sont passés dans l'équipe PEP, à Sébastien et Laetitia pour leurs encouragements et à Caroline pour notre collaboration sur de nombreux sujets et pour ton amitié ! Je te remercie de m'avoir donné la possibilité de partager mes connaissances et comme disait François, « on ne perd jamais son temps à donner du temps aux autres ». Alors mille mercis pour ces riches instants partagés et ces interminables fous rires qui ont ensoleillé tes quelques mois de stage chez GSK !

Merci à mes collaborateurs GSK qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ma thèse de par leurs encouragements notamment: à Marthe, à Soizic, à Sophie (merci pour ta bonne humeur constante), à Marie-Hélène pour nos discussions très enrichissantes. Merci à Danielle pour son soutien si précieux en fin de parcours.

Merci à celles et ceux qui m'ont beaucoup épaulée dans la réalisation de mes recherches de thèse : Florence, Mohammed, Caroline, Alexandre, Baptiste et Valérie qui ont su partager leur expertise et qui m'ont donné la possibilité d'évoluer dans mes réflexions.

Un immense merci à mes proches qui me soutiennent depuis toujours. Merci à mes parents pour leur amour, leur soutien et leurs encouragements sans faille et les valeurs de travail, d'intégrité, de persévérance et de respect que vous nous avez transmises ! Merci de m'avoir incité à aller au bout de moi-même pour m'accomplir. A mon frère Vincent pour avoir supporté mes monologues de thésarde solitaire ! A ma sœur Audrey pour tes encouragements et pour cette belle leçon que tu m'as donnée

en réussissant avec brio ta soutenance d'architecte. A ma grand-mère pour son soutien indéfectible depuis toutes ces années, ses petits conseils et son écoute. A Nadine ... depuis toujours et malgré la distance. A nos chers compagnons qui ont bien tenté d'écrire certains passages de ma thèse ... mais en vain. A ma famille d'Haïti qui me donne le courage de me battre et d'aller au bout de ce que j'entreprends.

A mes amis Gaëlle, Anne-Cécile, Marilou, Estelle et Samir pour leur soutien malgré la distance ... Merci d'être tout simplement là et fidèles (ce qui n'est pas le cas de mon logiciel de gestion de références bibliographiques qui m'a accompagnée pendant trois ans pour me laisser tomber trois jours avant la remise de ma thèse ...)

Merci à toutes ces belles rencontres qui de près ou de loin ont contribué à cette belle expérience.

Si c'était à refaire

Table des matières

Résumé	2
Abstract	3
Affiliations et financement	4
Valorisation scientifique dans le cadre de la thèse	5
Remerciements	8
Liste des tableaux.....	17
Liste des figures.....	18
Abréviations et acronymes.....	20
Définitions	25
Introduction générale	38
Etat des connaissances scientifiques sur les enjeux médicaux et économiques des traitements anticancéreux oraux (TAO)	42
Les limites pharmacologiques des TAO: bioéquivalence et biodisponibilité	42
Tolérance des TAO: perceptions et notification des effets indésirables, variabilité biologique des patients, interactions médicamenteuses et alimentaires	44
Adhésion thérapeutique, acceptabilité par le patient et risques d'erreurs médicamenteuses.....	47
L'évaluation médico-économique des TAO : un champs de la recherche peu exploré	49
Partie 1 – Epidémiologie et prise en charge du cancer du sein HER2+.....	53
1.1 Définition du cancer du sein	53
1. 2 Incidence et prévalence du cancer du sein métastatique HER2+	54
1. 3 Prise en charge thérapeutique du cancer du sein	58
1.3.1 Les traitements classiques du cancer du sein.....	58
1.3.2 Rôle de la carcinogénèse dans la décision thérapeutique : de la chimiothérapie cytotoxique aux thérapies ciblées anti-HER2	60
Partie 2 – Matériaux et méthodes : justification des choix méthodologiques et présentation générale des méthodes	67
2.1 La base de données nationale hospitalière du Programme Médicalisé des Systèmes d'Information (PMSI)	70
2.1.1 Définitions et principe du PMSI.....	70

2.1.2 Principe du chainage des données	73
2.1.3 Valorisation économique des séances et séjours hospitaliers	73
2.1.4 Méthodes utilisées pour l'analyse et l'extraction des données du PMSI-MCO	75
2.2 Analyse d'impact budgétaire	79
2.2.1 Place de l'analyse d'impact budgétaire dans l'évaluation médico-économique.....	79
2.2.2 Justification de la méthodologie utilisée	79
2.3 La Méthode des Choix Discrets (ou analyse conjointe).....	82
2.3.1 Place des études de préférences dans l'évaluation médico-économique..	82
2.3.2 Les outils de mesure des préférences en sciences économiques et sociales	83
2.3.3 Définition de la Méthode des Choix Discrets	84
Partie 3 - Résultats : Enjeux économiques et organisationnels liés à l'utilisation des traitements anticancéreux oraux.....	87
3.1 Situation des traitements anticancéreux oraux sur le marché officinal et environnement réglementaire	87
3.2 Enjeux économiques de l'activité de chimiothérapie pour les établissements de santé français	91
3.2.1 Contexte : un modèle économique hospitalier basé sur la tarification à l'activité (T2A)	91
3.2.2 La place de l'activité de chimiothérapie en France.....	93
3.2.3 Valorisation économique de l'activité de chimiothérapie pour les établissements de santé et simulation de l'impact économique d'un transfert d'activité ville-hôpital.....	98
3.3 Impact organisationnel des traitements anticancéreux oraux.....	102
3.4 Accès aux traitements anticancéreux oraux : l'expérience du programme d'assurance Medicare	105
Partie 4 – Résultats : Impact budgétaire du lapatinib dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2+	112
4.1 Contexte de l'étude	112
4.2 Matériel et méthode	114
4.2.1 Objet de l'analyse.....	114
4.2.2 Perspective du modèle, horizon et regard temporels.....	114
4.2.3 Population de l'étude	115

4.2.4 Structure et paramètres généraux du modèle.....	116
4.2.5 Modalités de traitement.....	117
4.2.6 Secteur hospitalier de prise en charge	118
4.2.7 Durée des cycles et taux d'attrition du modèle.....	119
4.2.8 Consommations de soins hospitaliers et ambulatoires et valorisation économique.....	122
4.2.9 Analyses de sensibilité déterministes et univariées	126
4.2.10 Analyses de sensibilité exploratoires : coûts d'administration des anticancéreux en hospitalisation à domicile et en réseaux, impact budgétaire d'une revalorisation tarifaire de la prescription des TAO	127
4.3 Résultats.....	128
4.3.1 Analyse comparée des coûts de prise en charge	128
4.3.2 Analyse des coûts évités et des transferts de coûts ville-hôpital	130
4.3.3 Analyses de sensibilité	132
4.4 Discussion	135
4.5 Conclusion.....	142
Partie 5	144
Partie 5 – Résultats : Facteurs influençant la prescription des traitements anticancéreux : impact de la voie orale et de son coût d'administration sur la décision thérapeutique	145
5.1 Contexte et objectifs de l'étude.....	145
5.2 Hypothèses de recherche.....	146
5.3 Matériel et méthode	147
5.3.1 Population de l'étude	147
5.3.2 Construction du questionnaire de Choix Discrets	150
5.3.3 Construction du plan d'expérience	155
5.3.4 Mesure des préférences : questionnaire en ligne	156
5.3.5 Analyses statistiques	158
5.4 Résultats.....	160
5.4.1 Caractéristiques des médecins participants	160
5.4.2 Pratique médicale des médecins participants	161
5.4.3 Influence relative des attributs (approche descriptive).....	162
5.4.4 Modélisation des préférences (approche analytique).....	163

5.4.5 Modèle explicatif des préférences : influence des caractéristiques des médecins sur les préférences	165
5.4.6 Autres facteurs influençant les préférences.....	167
5.5 Discussion	168
5.6 Conclusion.....	173
Discussion générale.....	175
Annexe 1 Etudes de prévalence et d'incidence du cancer à partir du PMSI	181
Annexe 2 Méthode d'analyse des bases nationales du PMSI utilisée pour l'étude du fardeau du cancer du sein HER2+ avec métastases cérébrales.....	182
Annexe 3 Catégories majeures de diagnostics (10 ^{ème} révision de la Classification Internationale des Maladies).....	184
Annexe 4 Liste des A.L.D exonérantes (A.L.D 30)	185
Annexe 5 Liste des cinquante molécules anticancéreuses disponibles sous forme orale et commercialisées en France.....	186
Annexe 6 Grille d'entretien semi-directif avec les médecins oncologues pour l'évaluation du parcours et de la consommation de soins des patients traités par chimiothérapie	189
Annexe 7 Grille d'entretien semi-directif avec le personnel infirmier pour l'évaluation du parcours et de la consommation de soins des patients traités par chimiothérapie	190
Annexe 8 Calcul des taux d'attrition de la population cible du modèle d'impact budgétaire	193
Annexe 9 Détail des ressources unitaires consommées du modèle.....	194
Annexe 10 Détail du calcul des coûts unitaires du modèle	197
Annexe 11 Valorisation économique du coût journalier d'une séquence de chimiothérapie anti-cancéreuse réalisée en HAD	199
Annexe 12 Simulation du coût de traitement du cancer du sein métastatique HER2+ par double blocage (lapatinib en association au trastuzumab)	203
Annexe 13 Comparaison des données des études de Extra JM et Kroep JR (survie sans progression)	204
Annexe 14 Grille d'analyse des facteurs entrant en compte dans le choix d'une chimiothérapie utilisée dans le cadre des entretiens semi-directifs auprès des médecins spécialistes en oncologie	206
Annexe 15 Questionnaire de choix discrets.....	211
Annexe 16 Classement régional utilisé pour établir les classes de densité médicale	221

Annexe 17 Courbe d'inclusion des médecins participants à l'étude de préférences	223
Annexe 18 Résultats complets de l'analyse des interactions du modèle.....	224
Annexe 19 Tableau d'analyse des verbatim du questionnaire additionnel (étude de préférences).....	230
Annexe 20 Matrices de corrélation entre attributs.....	235
Articles publiés dans le cadre de la thèse	237
Benjamin L, Cotte FE, Mercier F, Vainchtock A, Vidal-Trecan G, Durand-Zaleski I. Burden of breast cancer with brain metastasis: a French national hospital database analysis. J Med Econ 2012;15(3):493-9.....	237
Benjamin L, Cotte FE, Philippe C, Mercier F, Bachelot T, Vidal-Trecan G. Physicians' preferences for prescribing oral and intravenous anticancer drugs: A Discrete Choice Experiment. Eur J Cancer. 2012 Apr;48(6):912-20.....	244
Benjamin L, Buthion V, Iskedjian M, Farah B, Rioufol C, Vidal-Trécan G. Budget impact analysis of the use of oral and intravenous anticancer drugs for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. J Med Econ. 2012 Sep 12.	253
Références bibliographiques	265

Liste des tableaux

Tableau 1 Estimation de la prévalence hospitalière du cancer du sein en France à partir des bases PMSI-MCO 2006-2009 (en nombre de patients).....	58
Tableau 2 Indications thérapeutiques du trastuzumab et du lapatinib dans le cancer du sein HER2+ en situations adjuvante et métastatique	63
Tableau 3 Informations médicales et administratives de la base PMSI-MCO	72
Tableau 4 Codes GHM utilisés dans l'analyse des bases PMSI-MCO 2006-2011	76
Tableau 5 Codes GHPC utilisés dans l'analyse de la base ENCC-HAD 2009	76
Tableau 6 Méthodes d'évaluation des préférences en sciences sociales	84
Tableau 7 Séances et séjours de chimiothérapie anticancéreuse réalisés en hôpital de jour et en hospitalisation complète en 2011.....	97
Tableau 8 Journées et séjours de chimiothérapie anticancéreuse réalisés en hospitalisation à domicile entre 2005 et 2011	97
Tableau 9 Simulation des pertes de recettes hospitalières induites par la substitution des séances de chimiothérapie anticancéreuse réalisées en hôpital de jour par l'utilisation des traitements anticancéreux oraux.....	101
Tableau 10 Dépenses de soins couvertes par le programme Medicare.....	106
Tableau 11 Evolution de la population cible du modèle sur la période 2012 – 2014.....	116
Tableau 12 Résumé des hypothèses du modèle et de leur impact sur les résultats du modèle	124
Tableau 13 Paramètres épidémiologiques et économiques du modèle	125
Tableau 14 Comparaison des coûts de traitement par trastuzumab et lapatinib sur la période 2012-2014.....	129
Tableau 15 Coûts désagrégés par type de traitement et par cycle de traitement.....	129
Tableau 16 Nombre et coûts des hospitalisations de jour et des transports médicaux évités par l'utilisation du traitement par lapatinib	130
Tableau 17 Distribution des coûts hospitaliers et ambulatoires par scenario	131
Tableau 18 Effectifs des médecins oncologues et spécialistes à tendance oncologue (Base CEDEDIM, 2008).....	149
Tableau 19 Attributs et modalités sélectionnés pour le questionnaire de choix discrets	153
Tableau 20 Estimation de la revalorisation tarifaire de la prescription des TAO utilisée dans le questionnaire de choix discrets.....	154
Tableau 21 Questionnaire de pratique médicale	158
Tableau 22 Caractéristiques des médecins participants à l'étude.....	161
Tableau 23 Résultats des modèles de régression logistique conditionnelle	164
Tableau 24 Interactions significatives entre les caractéristiques des médecins et les préférences....	166

Liste des figures

Figure 1 Démarche scientifique de la thèse	41
Figure 2 Démonstration de la bioéquivalence de la vinorelbine administrée par voie intraveineuse et par voie orale	42
Figure 3 Biodisponibilité de la chimiothérapie administrée par voie orale (per os) et par voie intraveineuse (I.V)	43
Figure 4 Pharmacocinétique des anticancéreux oraux et intraveineux.....	44
Figure 5 Publications relatives aux traitements anticancéreux oraux	51
Figure 6 Principes de la surexpression de la protéine HER2	54
Figure 7 Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux et inhibiteurs anti-HER2	61
Figure 8 Schéma générique des stratégies thérapeutiques anti-HER2 autorisées ou temporairement acceptables	62
Figure 9 Mécanismes d'action des nouveaux traitements anti-HER2 en cours d'évaluation (pertuzumab et T-DM1)	65
Figure 10 Matériaux et méthodes utilisés dans la thèse	69
Figure 11 Exemple de codage du séjour d'un patient hospitalisé pour une fracture du tibia	72
Figure 12 Exemple de tarif nominal fixé par arrêté (extrait du Journal officiel de la République française)	74
Figure 13 Algorithme d'extraction des données du PMSI-MCO utilisé dans l'analyse du fardeau du cancer du sein HER2+.....	78
Figure 14 Schéma générique d'une analyse d'impact budgétaire	81
Figure 15 Exemple de choix de scenario dans le traitement de l'ostéoporose	85
Figure 16 Evolution des ventes et du chiffre d'affaire des traitements anticancéreux en officine de ville	88
Figure 17 Evolution du nombre d'autorisation de mise sur le marché des molécules anticancéreuses orales en France (1954 - 2011).....	89
Figure 18 Répartition des indications de traitements anticancereux oraux par organes.....	89
Figure 19 Les modalités de prise en charge et de financement des thérapies anticancéreuses orale et intraveineuse.....	94
Figure 20 Evolution du nombre de séances de chimiothérapie anticancéreuse de 2006 à 2011	96
Figure 21 Schéma générique du parcours de soins d'un patient traité par un traitement anticancéreux oral.....	104
Figure 22 Schéma générique du parcours de soins d'un patient traité par un traitement anticancéreux intraveineux (hôpital de jour)	104
Figure 23 Relation entre le pourcentage de co-paiement et le nombre de demande de remboursement de traitement anticancéreux oral.....	107

Figure 24 Principe de fonctionnement du donut hole pour le remboursement des médicaments dans le cadre de la Part D du programme d'assurance Medicare.....	109
Figure 25 Relation entre le pourcentage de participation financière des assurés et le taux d'arrêt des traitements anticancéreux oraux.....	110
Figure 26 Stratégies thérapeutiques du cancer du sein métastatique HER2+	113
Figure 27 Structure générale du modèle d'impact budgétaire.....	116
Figure 28 Evolution du nombre de séances de chimiothérapies réalisées dans les secteurs public et privé entre 2006-2009 avec extrapolation linéaire des données sur 2010-2014.....	118
Figure 29 Etats de santé retenus pour l'estimation du taux d'attrition annuel de la population cible du modèle	119
Figure 30 Courbes de Kaplan Meier du temps jusqu'à progression pour les patients avec un cancer du sein métastatique HER2+ traités par un traitement à base de trastuzumab au-delà de la progression et par lapatinib en association à la capécitabine pour les patients en progression métastatique	121
Figure 31 Taux d'attrition de la population cible du modèle lié à la progression de la maladie, au décès et à la toxicité des traitements.....	121
Figure 32 Distribution des coûts par type de traitement.....	131
Figure 33 Diagramme de Tornado des analyses de sensibilité conduites sur le coût total de traitement dans chaque scenario.....	133
Figure 34 Analyse de sensibilité sur le taux de substitution des patients traités par voie intraveineuse et par voie orale.....	134
Figure 35 Etapes de construction du questionnaire de choix discrets	150
Figure 36 Schéma d'analyse de la littérature pour la sélection des attributs et des modalités du questionnaire de choix discrets	152
Figure 37 Exemple de scenario proposé dans le questionnaire de choix discrets en ligne.....	157
Figure 38 Schéma de l'étude de préférences	160
Figure 39 Présence d'une infirmière cordonatrice dans le service.....	162
Figure 40 File active de patients atteints de cancer dans le service	162
Figure 41 Importance relative des attributs et des modalités de la chimiothérapie	163
Figure 42 Autres facteurs influençant le choix d'un traitement par chimiothérapie.....	167
Figure 43 Modèle conceptuel de la décision médicale en oncologie	176
Figure 44 Modèle conceptuel des facteurs influençant le choix d'un traitement anticancéreux oral...	179

Abréviations et acronymes

ACB	Analyse coût-bénéfice
ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIB	Analyse d'impact budgétaire
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (actuelle ANSM)
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (actuelle HAS)
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ex Afssaps)
ASCPT	American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
BDM	Base de données des médicaments et informations tarifaires
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CBU	Contrat de bon usage
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CEPS	Comité économique des produits de santé
CIM	Classification internationale des maladies et des problèmes connexes
CLCC	Centre de lutte contre le cancer
CMA	Comorbidité associée
CMD	Catégorie majeure de diagnostic
CIM	Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes
CES	Collèges des économistes de la santé
CHR	Centre hospitalier régional

CHU	Centre hospitalier universitaire
CLCC	Centre de lutte contre le cancer
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNOM	Conseil national de l'ordre des médecins
CS	Consultation spécialisée
CSBM	Consommation de soins et de biens médicaux
CT	Commission de transparence
DAC	Dotation annuelle complémentaire
DAP	Disposition à payer
DCE	Discrete choice experiment
DCI	Dénomination commune internationale
DGS	Direction générale de la santé
DHOS	Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
DMS	Durée moyenne de séjour
DREES	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
DRGs	Diagnosis related groups
EAP	Expanded access program
EBM	Evidence-based medicine
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGB	Echantillon général des bénéficiaires
EMA	European medicines agency
EME	Evaluation médico-économique
ENCC	Echelle nationale des coûts complets
EQ-5D	EuroQol-5 dimensions
ETP	Education thérapeutique
EVA	Echelle visuelle analogique
Ex-DGF	Ex-Dotation globale de financement
Ex-OQN	Ex-Objectif quantifié national
FDA	Food and drug administration
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
FICQS	Fond d'intervention pour la coordination et la qualité des soins

FINESS	Fichier national des établissements sanitaires et sociaux
FOIN	Fonction d'occultation des informations nominatives
GHM	Groupe homogène de malades
GHPC	Groupe homogène de prise en charge
GHT	Groupe homogène de tarifs
GHS	Groupe homogène de séjours
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute autorité de santé (ex ANAES)
HCO	Hospitalisation complète (ou conventionnelle)
HDJ	Hospitalisation de jour
HER2	Human epidermal growth receptor type 2
HPST	Hôpital patient santé territoire
IARC	International agency for research on cancer
IDE	Infirmière diplômé d'Etat
IK	Indice de Karnofsky
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
INCa	Institut national du cancer
InVS	Institut de veille sanitaire
Irdes	Institut de recherche et de documentation en économie de la santé
ISPOR	International society for pharmacoeconomics and outcomes research
IV	Intraveineux
JORF	Journal officiel de la république française
LEEM	Les entreprises du médicament
LFSS	Loi de financement de la sécurité sociale
MA	Motif associé
MCD	Méthode des choix discrets
MCO	Médecine-Chirurgie-Obstétrique
MIB	Modèle d'impact budgétaire
MP	Motif principal
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NGAPI	Nomenclature générale des actes professionnels infirmiers
NICE	National institute for health and clinical excellence
OMEDIT	Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONDAM	Objectifs nationaux des dépenses d'assurance maladie
PH	Prescription hospitalière
PIH	Prescription initiale hospitalière
PMSI	Programme médicalisé des systèmes d'information
PPS	Plan personnalisé de soins
PROs	Patient reported outcomes
PSPH	Participant au service public hospitalier
PTT	Protocole temporaire de traitement
PUI	Pharmacie à usage intérieur
QALYs	Quality Adjusted Life Years
QDV	Qualité de vie
RBUM	Recommandations de bon usage des médicaments
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
REA	Réanimation
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RGO	Reflux gastro-œsophagien
RH	Récepteurs hormonaux
RMT	Rémunération spécifique annuelle
RPSS	Résumé par sous-séquences
RRC	Réseau régional de cancérologie
RSA	Résumé de sortie anonyme
RSS	Résumé de sortie standardisé
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
RUM	Résumé d'unité médicale
SAE	Statistique annuelle des établissements
SCM	Surface corporelle moyenne

SG	Standard gamble
SNIIRAM	Système national d'information inter-régime – Assurance maladie
SRC	Surveillance continue
SSR	Soins de suite et de réadaptation
STF	Soins intensifs
T2A	Tarification à l'activité
TAO	Thérapie anticancéreuse orale
TTO	Time trade-off
UM	Unité médicale
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Définitions

Accès au marché

Ensemble des étapes qui contribuent à la commercialisation d'un produit de santé. Les étapes successives de l'accès au marché sont : la découverte de la molécule, la recherche exploratoire, les tests pré-cliniques, la recherche clinique, les procédures administratives (autorisation de mise sur le marché, décision de remboursement, fixation du prix) et la commercialisation (1).

Adhésion thérapeutique

Traduction du terme anglais *Adherence* qui fait référence au degré avec lequel le comportement du patient coïncide avec les recommandations d'un professionnel de soins, en termes de prise de traitement, de suivi du régime alimentaire et/ou d'adaptation du style de vie (2).

Affection de longue durée (ALD)

Affection nécessitant un suivi et des soins prolongés (plus de six mois) et dont les traitements sont coûteux. L'ALD peut être « exonérante » c'est-à-dire que la gravité et/ou le caractère chronique de la maladie peuvent nécessiter un traitement prolongé et coûteux ouvrant droit à la prise en charge à 100% pour les soins liés à la maladie (3).

Ambulatoire

« Les soins ambulatoires (ou soins de ville) comprennent les soins effectués en cabinet de ville, en dispensaire, centres de soins ou lors de consultations externes d'établissements hospitaliers publics ou privés. Ils se composent des soins dispensés au titre de l'activité libérale par les médecins, les dentistes et les auxiliaires médicaux (les infirmiers, les kinésithérapeutes, les orthophonistes, les orthoptistes), des actes d'analyse effectués en laboratoire et des soins dispensés en cures thermales » (4). Dans le cadre hospitalier, le terme « ambulatoire » désigne aussi un traitement ou un soin nécessitant une hospitalisation de courte durée sans prise en charge d'une nuitée, (hospitalisation de jour (HDJ)) ou un patient admis en HDJ.

Analyse coût-efficacité (ACE)

Modalité de l'évaluation médico-économique dans laquelle le coût des ressources consommées par une stratégie de santé est mis en relation avec l'efficacité qu'elle apporte (indicateur de résultat clinique). L'indicateur de résultat clinique peut être la survie ou encore la morbidité. Le résultat de l'analyse est exprimé par un ratio coût/efficacité. L'ACE est considérée comme un outil d'aide à la décision en ce qu'elle permet d'identifier la stratégie de santé à la fois la plus efficace et la moins coûteuse (5).

Analyse coût-bénéfice (ACB)

Modalité de l'évaluation médico-économique qui permet de déterminer le niveau des ressources que les individus sont prêts à engager pour bénéficier des interventions de santé évaluées. La valeur monétaire attribuée aux interventions de santé étudiées est souvent évaluée par la détermination de la disposition à payer (DAP) des individus et qui est obtenue par des méthodes de révélation des préférences. Le résultat de l'analyse est exprimé par un ratio coûts escomptés/bénéfices escomptés (5).

Analyse coût-utilité (ACU)

Modalité de l'évaluation médico-économique dans laquelle le coût des ressources consommées par une stratégie de santé est mis en relation avec l'utilité qu'elle apporte c'est-à-dire l'efficacité ajustée sur la qualité de vie des personnes soumises à l'intervention de santé. La mesure du résultat clinique est exprimée en QALYs (Quality-Adjusted Life Years). L'ACU est considérée comme un outil d'aide à la décision et est recommandée dans les pathologies où la dimension de qualité de vie est considérée comme une conséquence importante des stratégies de santé étudiées (5) (6).

Analyse d'impact budgétaire (AIB) ou Modèle d'impact budgétaire (MIB)

Analyse visant à mesurer les incidences positives ou négatives d'une intervention de santé sur le budget d'une institution (7).

Analyse de minimisation des coûts

Analyse permettant de déterminer quelle est l'intervention de santé la moins coûteuse. Elle suppose que les interventions de santé évaluées soient identiques en termes de gains cliniques (efficacité et tolérance). De ce fait, les analyses de minimisation de coûts sont rarement mises en œuvre (8).

Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC)

Système de classification internationale recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour classer et étudier les principes actifs. La classification repose sur la définition de groupes en fonction des organes sur lesquels les principes actifs agissent, de leur thérapeutique et de leurs propriétés chimiques et biologiques. Les molécules sont classées en cinq niveaux : A (groupe anatomique), A10 (sous-groupe thérapeutique), A10B (sous-groupe pharmacologique), A10BA (sous-groupe chimique), A10BA02 (sous-groupe pour la substance chimique) (9).

Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Autorisation délivrée par les autorités de santé compétentes en vue de commercialiser un nouveau médicament (1).

Biodisponibilité

La biodisponibilité est la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Ce paramètre varie notamment en fonction de la voie d'administration de la chimiothérapie.

Carcinogénèse

Désigne la naissance d'un cancer à partir d'une cellule transformée par plusieurs mutations génétiques (modifications survenant dans la séquence de l'acide désoxyribonucléique (ADN) d'une cellule) (10).

Catégorie majeure de diagnostic (CMD)

Correspond au premier niveau de classement des résumés de sorties standardisés (RSS) dans un groupe homogène de malades (GHM). Les RSS comportent les informations médicales et administratives des patients hospitalisés. La CMD correspond le plus souvent à un système fonctionnel (ex : affections du système nerveux, de l'œil, de l'appareil respiratoire ...). Le diagnostic principal (DP) détermine ainsi le classement du RSS (11).

Chimiothérapie cytotoxique

TraITEMENT anticancéreux dont le mode d'action vise à bloquer le processus de division des cellules (la mitose) afin de ralentir la prolifération des cellules tumorales. L'action des cytotoxiques n'est pas sélective c'est-à-dire qu'elles agissent indistinctement sur les cellules saines et les cellules tumorales ce qui engendre davantage d'effets secondaires (ex : nausées, vomissements, alopecie, fatigue, troubles digestifs ...) (12).

Classification internationale des maladies et des problèmes connexes (CIM)

Classification médicale internationale codifiée publiée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et permettant le classement standardisé des maladies et des problèmes de santé connexes. La version actuellement retenue est la 10^{ème} Révision (CIM-10) (13).

Co-morbidité associée (CMA)

Complications ou morbidités (maladie) associées à un diagnostic principal (DP) et qui permettent de prendre en compte la gravité des cas pour le classement des résumés de sorties standardisés (RSS) dans des groupes homogènes de malades (GHM) (11).

Consommation de soins et de biens médicaux (CSBM)

Comptabilisation des dépenses de soins reçus par les malades et qui se divisent en quatre catégories : soins hospitaliers, soins de ville, transports sanitaires et biens médicaux (14).

Dénomination commune internationale (DCI)

Nom de la substance active pharmacologique d'un médicament conçu par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) afin d'harmoniser internationalement le langage relatif aux médicaments. La DCI se distingue du nom commercial du médicament (15).

Diagnostic associé significatif (DAS)

Désigne un diagnostic ou tout autre problème de santé significatif ayant induit un effort supplémentaire dans les soins réalisés et les moyens utilisés par rapport à la morbidité principale (DP). Le DAS est susceptible d'influencer le classement dans un groupe homogène de malades (GHM) (16).

Diagnostic principal (DP)

D'après les règles de codage de la base du Programme Médicalisé des Systèmes d'Information (PMSI), jusqu'en 2008, le DP désignait le motif d'hospitalisation ayant mobilisé l'essentiel de l'effort médical et soignant. Depuis 2009, le DP est le problème de santé ayant motivé l'admission du patient. Le DP est codé à partir de la Classification internationale des maladies (CIM) et ait déterminé à la fin du séjour du patient lors de la production du résumé de sortie standardisé (RSS) (16).

Diagnosis related groups (DRGs)

Désigne un système de classification des séjours hospitaliers « en un nombre volontairement limité de groupes caractérisés par une double homogénéité médicale et économique ». La classification en *Diagnosis Related Groups (DRGs)* a été élaborée dans les années 1970 aux États-Unis (Professeur Robert Fetter, Université de Yale). La classification des groupes homogènes de malades (GHM) qui s'applique en France est dérivée du système de DRGs (16).

Diagnostic relié (DR)

« Le diagnostic relié (DR) a pour rôle, en association avec le diagnostic principal et lorsque celui-ci ne suffit pas, de rendre compte de la prise en charge du patient en termes médicoéconomiques. Le DR est une information complétant et précisant le diagnostic principal » (16).

Discrete choice experiment (DCE)

Equivalent français de *Méthode des Choix Discrets* (MCD) qui désigne une méthode de révélation des préférences individuelles consistant à demander aux individus interrogés d'indiquer le scénario qu'ils préfèrent. Cette méthode permet de rendre compte des arbitrages opérés par les individus, en situation de choix, entre les différents attributs du bien évalué, notamment entre le coût de ce bien et ses autres attributs (17).

Disposition à payer ou propension à payer (DAP)

Equivalent français de *Willingness-to-Pay* (WTP) qui est un concept issu de la microéconomie et qui représente la somme maximale qu'un individu accepterait de payer pour un bien ou un service. La DAP est un indicateur de l'utilité ou de la satisfaction que l'individu tire de ce bien (18).

Durée moyenne de séjour (DMS)

« La durée moyenne de séjour est le nombre de journées d'hospitalisation dans l'année (pour une pathologie donnée) rapporté au nombre de séjours (pour cette pathologie). La durée moyenne de séjour est calculée en excluant les hospitalisations inférieures à 24h programmées » (19). L'information sur la DMS est généralement disponible pour chaque groupe homogène de malades (GHM).

Echelle de Likert

Questionnaire psychométrique permettant de mesurer le degré d'accord ou de désaccord par rapport à une question posée. Exemple : Votre traitement est-il efficace ? Réponses possibles : pas du tout d'accord, pas d'accord, ni d'accord ni en désaccord, d'accord, tout à fait d'accord.

Echelle nationale des coûts complets (ENCC)

Outil issu d'une étude ayant débuté en 1993 dans le secteur public et en 2005 dans le secteur privé au sein d'un échantillon d'établissements hospitaliers volontaires et dont l'objectif était la construction d'une échelle de tarifs utilisée pour le financement des établissements. L'ENCC présente l'ensemble des coûts moyens par groupes homogènes de malades (GHM) par grands postes de charges. Elle permet aux établissements de comparer leurs propres coûts et de réaliser la valorisation économique des séances et séjours hospitaliers (11).

Education thérapeutique (ETP)

« L'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie » (Article L.1161-1 du code de santé publique) (20).

Etudes post-inscription

Etudes complémentaires demandées par les autorités de santé (Direction Générale de la Santé, DGS ; Comité Economique des Produits de Santé, CEPS ; Haute Autorité de Santé, HAS) aux industriels ou conduites à l'initiative des industriels après la commercialisation des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux). Ces études visent à fournir des données sur les conditions réelles d'utilisation des produits de santé (21).

EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D)

Echelle validée mesurant l'état de santé général d'un individu au regard de cinq dimensions (mobilité, autonomie, activité, douleur, anxiété/dépression) et dont les utilités estimées sont généralement utilisées dans des modèles coût-efficacité afin d'ajuster l'efficacité d'une intervention de santé sur la qualité de vie des personnes bénéficiaires de l'intervention (22).

Evaluation médico-économique (EME)

L'EME s'inscrit dans le cadre de l'économie de la santé dont l' « objectif est d'aider les acteurs du système de santé à optimiser l'utilisation des ressources financières,

technologiques et humaines disponibles en fonction des contraintes de l'environnement socio-économique ». Les analyses produites par l'EME visent à « évaluer le retentissement économique d'une situation ou d'une action de santé (coût de la maladie, coût de sa (non) prise en charge, impact budgétaire, etc.) » et à « éclairer la prise de décision en intégrant une dimension économique (analyses coûts/résultats ou minimisation de coût) » (23).

Evidence-based medicine (EBM)

Le concept d'EBM consiste à baser les décisions cliniques sur les connaissances théoriques, les preuves scientifiques issues des recherches cliniques, le jugement, l'expérience du praticien et les préférences du patient (24).

Ex-Dotation globale de financement (Ex-DGF)

Fait référence aux établissements publics et aux établissements privés à but non lucratif dont le financement était basé sur un système d'enveloppe globale annuelle de dépenses (dotation globale de financement) fixée a priori pour chaque hôpital. Ce système a été institué en 1983 pour remplacer le système de tarification au prix de journée jugé inflationniste. La dotation globale de financement obligeait chaque hôpital à ne pas dépasser cette dotation. Ce système a ensuite été remplacé par le système de tarification à l'activité (T2A). L'appellation ex-DGF fait désormais référence au secteur public hospitalier (25).

Ex-Objectif quantifié national (Ex-OQN)

Fait référence aux établissements hospitaliers privés à but lucratif dont le financement a été réformé au début des années 1990 avec l'introduction d'un objectif annuel de dépenses exprimé en taux d'évolution (objectif quantifié national). Les écarts faisaient l'objet d'une régularisation sur l'année suivante. Cette mesure a été adoptée pour réguler les dépenses de santé. Elle a ensuite été remplacée par le système de tarification à l'activité (T2A). L'appellation ex-OQN fait désormais référence au secteur privé hospitalier (25).

Extension d'indication

Modification règlementaire (ou procédure de variation) correspondant à l'ajout d'une nouvelle indication thérapeutique d'un médicament (1).

Extravasation

Incident de perfusion se caractérisant par le passage anormal d'un produit médicamenteux dans les tissus environnant le vaisseau sanguin par lequel il a été injecté.

Fonction d'occultation des informations nominatives (FOIN)

Procédé qui permet d'anonymiser les identifiants personnels des patients afin d'éviter tout retour possible au dossier médical du patient. Cette procédure intervient lors de la classification des résumés de sorties standardisés (RSS) qui permet de les traduire en résumés de sorties anonymes (RSA) (26).

Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)

Examen clinique utilisé pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque basé sur une échocardiographie.

Groupe homogène de malades (GHM)

Représente la typologie utilisée pour classer l'éventail des cas pris en charge par un établissement de santé (*case-mix* en anglais). La classification en GHM repose sur un classement de l'ensemble des séances et séjours hospitaliers en un nombre limité de catégories. Elle est propre au Programme médicale des systèmes d'information (PMSI) en Médecine-Chirurgie et Obstétrique (MCO) (16).

Groupe homogène de prise en charge (GHPC)

Représente la typologie utilisée pour classer l'éventail des cas pris en charge en hospitalisation à domicile (16).

Groupe homogène de tarifs (GHT)

« Dans le cadre de la tarification à l'activité en hospitalisation à domicile, le groupe homogène de tarifs indique le tarif journalier facturable » (16).

Groupe homogène de séjours (GHS)

Correspond à la traduction de groupes homogènes de malades (GHM) en termes monétaires. La grande majorité des GHM n'ont qu'un tarif. Certains GHM peuvent avoir plusieurs tarifs notamment en fonction du degré de sévérité de la maladie (16).

Hôpital patient santé territoire (HPST)

Loi portant réforme de l'hôpital relative aux patients, à la santé et aux territoires (Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009). Son objectif est de réformer l'organisation sanitaire (territorialisation des politiques de santé) afin de mettre en place une offre de soins gradués de qualité, accessibles à tous, satisfaisant à l'ensemble des besoins de santé (27).

Hospitalisation à domicile (HAD)

« L'hospitalisation à domicile est une structure alternative à l'hospitalisation. Elle permet d'assurer au domicile du patient des soins médicaux et paramédicaux importants pour une période limitée mais renouvelable en fonction de son état de santé. Elle a pour finalité de raccourcir ou d'éviter une hospitalisation en établissement. Elle se fait sur demande du médecin traitant, en accord avec le médecin coordinateur du service d'HAD, si les conditions sont réunies ». La HAD concerne principalement les malades atteints de pathologies graves, aigües ou chroniques, évolutives ou instables (16) (28).

Hospitalisation complète (HCO)

Hospitalisation nécessitant la prise en charge de nuitées. Le patient séjourne à l'hôpital jours et nuits selon la durée nécessaire à son rétablissement. L'HCO est aussi appelée hospitalisation conventionnelle ou traditionnelle (29).

Hospitalisation de jour (HDJ)

Hospitalisation de moins de 24 heures ne nécessitant pas la prise en charge de nuitées. Le patient entre et sort de l'hôpital le même jour. Le terme ambulatoire est souvent utilisé pour désigner l'HDJ (29).

Human epidermal growth receptor type 2 (HER2)

Protéine située dans la membrane de nombreuses cellules (protéine membranaire). Elle peut être présente en très grande quantité dans certains cancers. On parle alors de « surexpression de HER2 ». Cette surexpression rend la tumeur plus agressive qui devient sensible aux traitements capables d'empêcher le fonctionnement de la protéine (traitements ou thérapies anti-HER2) (30).

Incidence

Terme utilisé en épidémiologie pour désigner le nombre de nouveaux cas d'une pathologie donnée qui apparaissent sur une période de temps donnée au sein d'une population déterminée (4).

Indice de Karnofsky (IK)

Score fonctionnel permettant d'apprecier l'état général du malade. L'IK comprend dix niveaux allant de 10% (« moribond ») à 100% (« Etat général normal, aucune symptomatologie »). Un second outil proposé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) permet également d'apprecier l'état général du patient : le *performance status* qui comporte quatre niveaux allant de 0 (« Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction ») à 4 (« Incapable de prendre soins de soi-même. Alité ou en chaise en permanence »). Les scores fonctionnels ont une valeur pronostique en cancérologie (capacité à prédire l'évolution de la maladie) (31).

Ligne de chimiothérapie

Terme employé pour désigner l'emploi successif de protocole de chimiothérapie. Les premiers traitements administrés sont appelés traitements de première ligne. En cas d'échec ou de résistance à ces traitements, d'autres traitements peuvent être proposés. On parle alors de traitement de deuxième ligne et ainsi de suite. Exemple : Une 2^{ème} ligne de traitement métastatique désigne le 2^{ème} protocole de traitement anticancéreux reçu par un patient pour le traitement de sa maladie métastatique.

Loi de financement de la sécurité sociale (LFSS)

Loi visant à maîtriser les dépenses sociales et de santé instaurée par la révision de la Constitution du 22 février 1996. Elle détermine les conditions nécessaires à l'équilibre financier de la Sécurité sociale et fixe annuellement les objectifs de dépenses en fonction des prévisions des recettes par le biais du vote de l'Objectif national des dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) (32).

Médecine-Chirurgie-Obstétrique (MCO)

« Soins de courte durée, avec ou sans hébergement, ou concernant des affections graves pendant leur phase aiguë, en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (médecine dentaire) » (16).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Réseau à but lucratif constitué de 21 centres internationaux de références dans la prise en charge du cancer dédiés à l'amélioration de la qualité et de l'efficacité de la prise en charge du cancer.

Objectifs nationaux des dépenses d'assurance maladie (ONDAM)

Instauré dans le cadre des lois de financement de la sécurité sociale (1996) afin de faire voter annuellement par le Parlement le montant prévisionnel des dépenses d'Assurance Maladie (taux d'évolution des dépenses) (33).

Observance

Traduction du terme anglais *compliance* qui désigne la proximité aux recommandations d'administration du traitement tel que donnée dans le résumé des caractéristiques du produit (dose, fréquence...)

Parcours de soins

Trajectoire de soins composée d'étapes variant selon le lieu d'habitation, l'histoire médicale, les médecins et les établissements hospitaliers qui ont pris en charge le patient tout au long de sa maladie (34).

Participant au service public hospitalier (PSPH)

Désigne une sous-catégorie des établissements du secteur privé non lucratif (PNL) qui participe au service public hospitalier ou qui remplit des missions d'intérêt général et d'utilité sociale. Les établissements PSPH sont soumis aux mêmes obligations que celles du secteur public (garantir l'accès aux soins pour tous, permanence et continuité des soins, assurer la prise en charge tout au long de la vie) (35).

Patient Reported Outcomes (PROs)

Regroupe l'ensemble des évaluations faites par les patients de leur état de santé et des traitements qu'ils reçoivent. Le champ d'application des PROs est vaste (bien être, statut fonctionnel, symptômes, qualité de vie liée à la santé, satisfaction par rapport aux traitements, adhésion thérapeutique) (36).

Persistante

Traduction du terme anglais *persistence* qui traduit la durée pendant laquelle le traitement est pris.

Pharmacie à usage intérieur (PUI)

Désigne les pharmacies dites « hospitalières » par opposition aux officines de ville. Les PUI sont intégrées à l'hôpital. Les activités des PUI sont : l'approvisionnement et la détention des produits de santé ; la préparation de certains médicaments ; la dispensation des traitements aux patients hospitalisés et ambulatoires ; le dosage, le suivi et contrôle de certains médicaments ; la pharmacovigilance et la sécurisation du circuit du médicament ; la formation et l'information des patients et du personnel médical (37).

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique étudie le devenir d'un médicament dans l'organisme. Elle comporte quatre étapes que sont l'absorption (modalités d'administration du médicament : voie orale, voie intraveineuse, voie sub-linguale, voie rectale, voie sous-cutanée, voie cutanée, voie intramusculaire, in situ, voie nasale, oculaire, inhalée), la distribution par laquelle le médicament est transporté par le sang jusqu'à son site d'action et le métabolisme par lequel un organe (généralement le foie) transforme le médicament en un ou plusieurs composés actifs ou inactifs par le biais d'une réaction enzymatique (mécanismes de biotransformations) et enfin l'élimination du médicament en dehors de l'organisme et à laquelle le foie (par le système biliaire) et les reins (par les urines) participent majoritairement.

Prévalence

Terme utilisé en épidémiologie pour désigner l'ensemble des cas d'une pathologie observés à un moment donné au sein d'une population donnée (4).

Prévalence partielle

Désigne le nombre de personnes atteintes d'une pathologie depuis une période donnée (ex : 3 ans, 5 ans) et qui sont toujours vivantes à une date déterminée. Exemple : La prévalence partielle à 5 ans au 31 décembre 2002 correspond à l'estimation du nombre de personnes en vie en 2002 et ayant eu un diagnostic de cancer dans les 5 dernières années (1998-2002). La prévalence partielle est estimée à partir des taux de prévalence spécifiques (fonction de l'âge), des taux de survie brute par pathologie et des cas incidents diagnostiqués.

Produits de santé

Désignent les médicaments et les dispositifs médicaux (« instrument, appareil, équipement ou encore logiciel destiné, par son fabricant à être utilisé chez l'homme, à des fins, notamment de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement, d'atténuation d'une maladie ou d'une blessure ») (38).

Programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI)

Le PMSI « permet une description synthétique standardisée de l'activité médicale des établissement de santé. Il repose sur l'enregistrement systématique minimal des données médicoadministratives normalisées dans un recueil standard d'information et sur le traitement automatisé » (16).

Réseaux régionaux de cancérologie (RRC)

Les réseaux régionaux de cancérologie trouvent leur fondement dans les ordonnances du 24 avril 1996 (Plan Juppé). Elles ont donné naissance aux « réseaux de soins » dont l'objectif était de promouvoir des formes alternatives de prise en charge des patients et de rationaliser l'accès aux soins. La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé a fait évoluer ces premières expérimentations avec la naissance des « réseaux de santé » dont l'objectif est de favoriser l'accès aux soins et leur coordination entre la ville et l'hôpital (« réseau ville-hôpital »). Les missions du réseau de santé intègrent l'éducation thérapeutique, la prévention, le diagnostic et le soin (diabète, VIH, handicap, soins palliatifs, périnatalité). Pour accompagner le développement de ce mode de prise en charge alternatif, un fond de financement dédié a été créé : le Fond d'Intervention pour la Qualité et la Coordination des Soins (FIQCS) (39).

Résumé de sortie anonyme (RSA)

« La production du résumé de sortie anonyme (RSA) est effectuée à partir du résumé de sortie standardisé ; elle est le résultat d'un processus automatique réalisé par un module fourni par les services de l'Etat » (16).

Résumé de sortie standardisé (RSS)

« Recueil de l'ensemble des informations standard relatives à un séjour hospitalier en médecine, chirurgie, obstétrique ou odontologie. Le résumé de sortie standardisé est constitué d'un ou plusieurs résumé(s) d'unité médicale, selon le nombre d'unités médicales fréquentées par le malade pendant le séjour concerné » (16).

Rétrocession

Autorisation délivrée aux pharmacies à usage intérieur (PUI) à titre dérogatoire et sous certaines conditions, de mettre à disposition des patients (rétrécéder) des médicaments achetés par l'établissement de santé à des patients ambulatoires (article L.5126-4 du Code de Santé Publique). Les médicaments rétrocédés doivent être inscrits sur une liste de spécialités agréées (38).

Réunion de concertation pluridisciplinaire en cancérologie (RCP)

Mesure qui s'inscrit dans le cadre de l'obligation d'évaluation des pratiques professionnelles. La RCP est définie comme « un lieu d'échanges entre spécialistes de plusieurs disciplines sur les stratégies diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie ». Elle est « organisée par un établissement, un groupe d'établissements ou un réseau de cancérologie, dans le cadre des centres de coordination en cancérologie (3C). La RCP constitue un élément essentiel de l'organisation des soins en cancérologie ». Le dossier médical de tout nouveau patient atteint de cancer dont la situation ne relève pas d'une prise en charge standard doit être évalué en RCP. A l'issu du RCP et après information du patient, un plan personnalisé de soins (PPS) sera établi (40).

Secteur privé hospitalier

Secteur regroupant les établissements à but lucratif (ex : cliniques) et les établissements à but non lucratif participant au service public (PSPH) comme les centres de lutte contre le cancer (CLCC) (41).

Secteur public hospitalier

Secteur regroupant les centres hospitaliers (centres hospitaliers régionaux (CHR), centres hospitaliers universitaires (CHU), les hôpitaux locaux (HL) et les centres assurant l'hospitalisation des patients en psychiatrie (41).

Soins de ville (ou soins ambulatoires)

Soins préventifs ou curatifs dispensés à un patient non hospitalisé.

Stratégie dominante

Dans une analyse coût-efficacité ou coût-utilité, correspond à la stratégie de santé la plus efficace et la moins coûteuse par rapport aux autres stratégies évaluées.

Survie sans progression

Traduction de *progression-free survival* (PFS) qui désigne l'intervalle de temps entre la date de début d'un traitement et la date de la première progression de la maladie ou du décès.

Système national d'information inter-régime – Assurance maladie (SNIIRAM)

Base de données nationales anonymes de l'Assurance Maladie contenant un ensemble de données médicales et administratives sur les assurés et bénéficiaires du régime général d'Assurance Maladie (caractéristiques des patients, consommation de soins en ville, consommation de soins en établissement et les pathologies traitées). L'échantillon général de bénéficiaires (EGB) constitue un échantillon de la base SNIIRAM avec taux de sondage au 1/97^{ème} (42).

Tarification à l'activité (T2A ou TAA)

La T2A est « un système de financement des établissements de santé ayant une activité de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (MCO) et d'hospitalisation à domicile (HAD). La T2A est notamment fondée sur une rémunération forfaitaire de l'activité de soins au moyen de groupes homogènes de séjours ou groupes homogènes de tarifs » (16).

Thérapie ciblée

En cancérologie, traitement dirigé spécifiquement contre une étape du développement de la cellule cancéreuse (action spécifique) par opposition à la chimiothérapie cytotoxique. Le mode d'action spécifique des thérapies ciblées induit généralement une meilleure tolérance du traitement (43).

Note : Définitions adaptées ou extraites des références indiquées entre parenthèses et qui figurent dans la liste des références bibliographiques. Les termes définis sont indiqués en italique dans le manuscrit.

Introduction générale

Depuis le début des années 2000, le développement des traitements anticancéreux sous forme orale est croissant. Ces innovations thérapeutiques permettent de mettre à disposition des patients une alternative à l'administration intraveineuse des anticancéreux souvent considérée comme contraignante au regard du temps passé en hospitalisation et des désagréments liés à la voie veineuse (douleur au site d'injection, risque infectieux, risque d'extravasation des produits) (44). Depuis 1954, cinquante molécules anticancéreuses par voie orale ont reçu une *autorisation de mise sur le marché* (AMM) en France avec une accentuation de la tendance sur la période 1996-2006 pendant laquelle près de la moitié des traitements anticancéreux oraux (TAO)¹ disponibles à ce jour ont été autorisées. Cette tendance devrait se confirmer puisque les experts du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) ont estimé que 25% des molécules anticancéreuses actuellement en développement seront disponibles sous forme orale (45). De nombreuses maladies sont désormais concernées par les TAO parmi lesquelles le cancer du sein, la leucémie, le cancer du poumon et le cancer de la prostate sont les plus représentés. En 2003, des recommandations ont été émises sur les critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile par l'Agence Nationale de l'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) à la demande de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS). D'après ces recommandations, à efficacité équivalente, les TAO devraient être privilégiées par rapport aux formes intraveineuses (46). Pourtant, en pratique courante les TAO semblent sous-utilisées dans certains cas. Les données montrent en effet que le nombre d'unités d'anticancéreux vendues en officine de ville et disponibles sous forme orale reste stable sur la période 1999-2009 (environ 2 millions d'unités) alors même que l'*incidence* de la plupart des cancers pouvant être traités par des TAO et

¹ Le terme de « traitements anticancéreux oraux » a été choisi pour désigner à la fois la chimiothérapie cytotoxique et la thérapie ciblée disponibles sous forme orale. Dans la littérature, il est fréquent d'utiliser indistinctement le terme de « chimiothérapie orale » pour faire référence à la chimiothérapie cytotoxique (action non sélective sur les cellules tumorales) et à la thérapie ciblée (action inhibitrice spécifique) bien que le mécanisme d'action de ces traitements soit différent. Par convention, le terme « traitements anticancéreux oraux » a été privilégié dans le manuscrit et fait référence à la fois aux chimiothérapies cytotoxiques et aux thérapies ciblées.

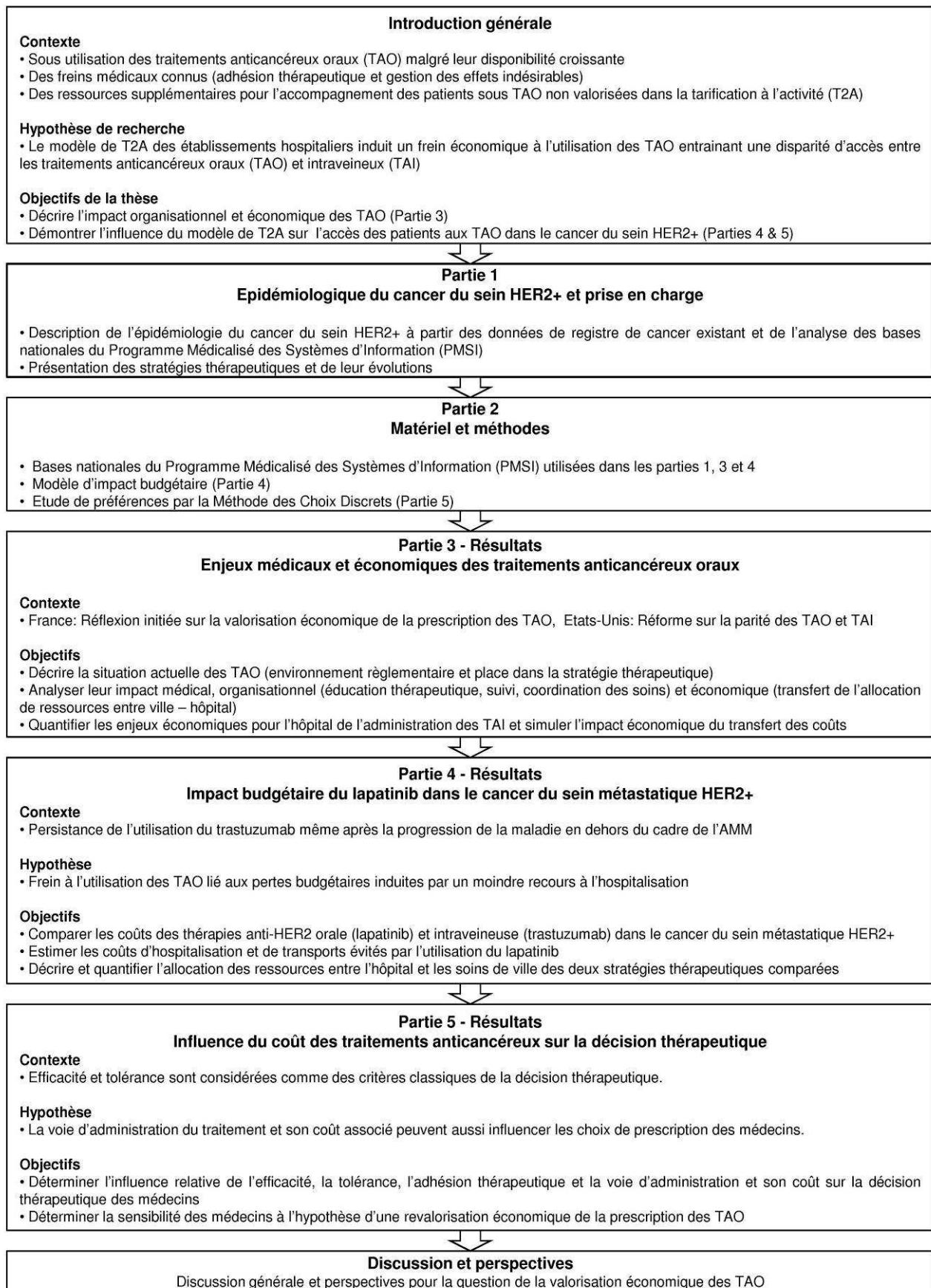
que le nombre de séances de chimiothérapies intraveineuses réalisées à l'hôpital continuent de croître (47).

Alors que les principaux freins médicaux liés à l'utilisation des TAO sont bien connus (*adhésion thérapeutique*, gestion des effets indésirables), il semblerait que des freins d'ordre économique et organisationnel contribuent aussi à expliquer la sous-utilisation des TAO (48). Les TAO favorisent la redistribution du rôle des acteurs du système de soins et leur coordination (impact organisationnel) et induit des ressources supplémentaires qui ne sont pas prises en compte dans le système de *tarification à l'activité* (T2A) des établissements de santé. Le passage de la chimiothérapie intraveineuse essentiellement administrée en *hôpital de jour* à un traitement auto-administré par le patient entraîne également des transferts de coûts de l'enveloppe hospitalière vers l'enveloppe de *soins de ville*. Ces modifications remettent donc en question le modèle économique hospitalier actuel qui repose sur la T2A, mode de facturation et de paiement des activités hospitalières fondé à la fois sur la nature et le volume des activités réalisées. En 2008, une table ronde présidée par le Pr Vergnenègre a été organisée en France sous l'égide de la revue *Le nouveau Cancérologue* (48). Plusieurs acteurs étaient réunis (oncologues, infirmières, économistes, industriels, pharmaciens, payeur) pour analyser le rôle du système de T2A dans l'accès aux soins et identifier des pistes d'amélioration de la rémunération liée à la prescription des TAO. Ces travaux ont permis de mettre en perspective l'enjeu de l'accès au marché des TAO sans toutefois développer d'approche comparative à la voie intraveineuse, ni fournir de valorisation économique aux enjeux de l'utilisation des TAO. En juin 2005, un rapport d'analyse comparée des coûts de prise en charge de la chimiothérapie anticancéreuse administrée à l'hôpital ou réalisée à domicile a été publié par le Service évaluation médico-économique et santé publique de la Haute Autorité de Santé (HAS) (49). Celui-ci a mis en évidence certains enjeux du modèle économique hospitalier mais les coûts liés à la voie d'administration de la chimiothérapie n'y sont pas spécifiquement documentés. A la lumière de ces recherches, l'analyse médico-économique proposée ici repose essentiellement sur l'hypothèse que l'utilisation des TAO est conditionnée par des contraintes financières et organisationnelles, issues pour une large part du système de T2A, auxquelles les individus peuvent être sensibles et qui peuvent influencer leur décision thérapeutique. Ce travail de thèse a donc pour objectifs de décrire la place

actuelle des TAO et leur impact sur l'organisation et le financement des soins, d'analyser le rôle du modèle de T2A dans l'accès des patients aux TAO, de quantifier l'impact budgétaire des TAO dans le cancer du sein HER2+ et de déterminer l'influence du coût des traitements anticancéreux dans la décision thérapeutique des médecins.

Le plan général du manuscrit s'articule autour de cinq parties (**Figure 1**). La première partie présente des données épidémiologiques générales sur le cancer du sein HER2+, ses stratégies thérapeutiques et leurs évolutions. La deuxième partie présente les données et méthodes utilisées dans les travaux de recherche en particulier la base de données nationale hospitalière du Programme Médicalisé des Systèmes d'Information (PMSI) qui a été utilisée dans plusieurs travaux de recherches. Les parties 3, 4 et 5 présentent les résultats des études réalisées. La troisième partie expose les impacts médico-économiques et organisationnels des TAO. Afin d'illustrer les enjeux de l'accès au marché des TAO, une comparaison des contextes français et américain y est exposée ainsi que les résultats d'une simulation de l'impact économique pour l'hôpital du transfert de ressources induit par l'utilisation des TAO. La quatrième partie aborde l'impact de l'utilisation des TAO du point de vue du financeur en présentant les résultats d'une analyse d'impact budgétaire sur l'utilisation du lapatinib, thérapie ciblée par voie orale indiquée dans le traitement du cancer du sein HER2+. Cette partie met en perspective l'enjeu économique lié à l'utilisation des TAO pour l'Assurance Maladie mais également pour l'hôpital par le biais d'une approche comparative. Il permet d'illustrer le modèle économique hospitalier et les logiques d'acteurs qui l'accompagnent. La cinquième partie expose l'analyse de l'influence des considérations économiques dans la décision thérapeutique du point de vue des médecins. Elle présente les résultats d'une étude de préférences qui a été conduite auprès de 203 médecins français afin de déterminer les facteurs influençant le choix de prescription d'une chimiothérapie parmi lesquels l'efficacité, la tolérance, l'adhésion thérapeutique, la voie d'administration et son coût associé. Enfin, la discussion générale met en perspective les enjeux économiques des TAO par rapport aux enjeux médicaux afin de proposer un modèle conceptuel de l'ensemble des déterminants économiques et médicaux influençant l'accès des patients aux TAO.

Figure 1 Démarche scientifique de la thèse

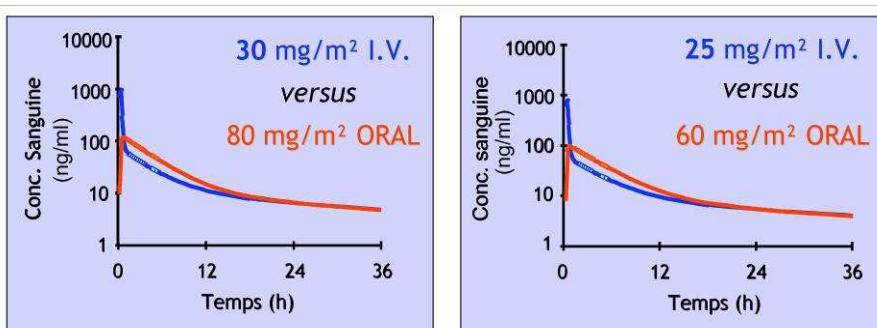


Etat des connaissances scientifiques sur les enjeux médicaux et économiques des traitements anticancéreux oraux (TAO)

Les limites pharmacologiques des TAO: bioéquivalence et biodisponibilité

Quelle que soit la voie d'administration choisie, la prescription des traitements anticancéreux requiert des mesures de précaution pour optimiser le rapport efficacité/tolérance des molécules. Ces mesures sont d'autant plus importantes qu'un manque d'efficacité peut conduire à une progression de la maladie et qu'un problème de tolérance peut être létal. L'efficacité est donc un élément important qui oriente la décision thérapeutique du médecin. Pour les patients, ce critère entre également fortement en compte puisque dans une étude de préférence de Liu G (50), les patients ont indiqué préférer la voie orale sous condition d'efficacité équivalente avec la voie intraveineuse. Pour éclairer le choix thérapeutique des médecins, il est donc nécessaire de disposer de données cliniques sur la bioéquivalence entre traitements anticancéreux oraux et intraveineux. Les études de bioéquivalence permettent d'établir la dose de molécule par voie orale correspondante à la dose par voie intraveineuse² (**Figure 2**). Dans le système d'assurance Medicare (Etats-Unis), la biodisponibilité de la chimiothérapie est un critère utilisé pour déterminer l'éligibilité d'un TAO au remboursement.

Figure 2 Démonstration de la bioéquivalence de la vinorelbine administrée par voie intraveineuse et par voie orale

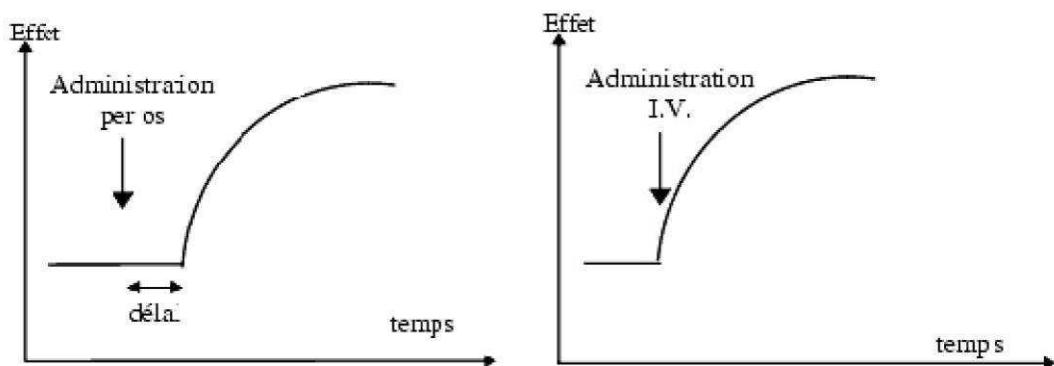


Source: Les thérapies orales: Quels bénéfices ? Quels freins ? – Présentation de Jean-Pierre Lotz (Hôpital Tenon) – RCFr - 15-16 décembre 2009 (51)

² Dans essai de Phase I conduit chez 48 sujets, Bourgeois H. et al ont par exemple confirmé que la dose correspondante de vinorelbine par voie intraveineuse (80 mg/m²) était de 30 mg/m² par voie orale pour le traitement des tumeurs solides et des lymphomes (52).

La voie d'administration des anticancéreux influence la *pharmacocinétique* du médicament, c'est-à-dire son devenir dans l'organisme. Dans le cas des traitements anticancéreux intraveineux, la substance est directement délivrée dans la circulation systémique qui va assurer la distribution des substances actives vers les tissus et organes de l'organisme. L'élimination des déchets se fait par voie rénale. Ce mode d'administration garantit une diffusion rapide de la substance dans l'organisme et donc un effet immédiat (**Figure 3**). L'administration par voie veineuse assure ainsi une bonne *biodisponibilité* du médicament c'est-à-dire la délivrance d'une dose maximale dans un temps réduit.

Figure 3 Biodisponibilité de la chimiothérapie administrée par voie orale (per os) et par voie intraveineuse (I.V)

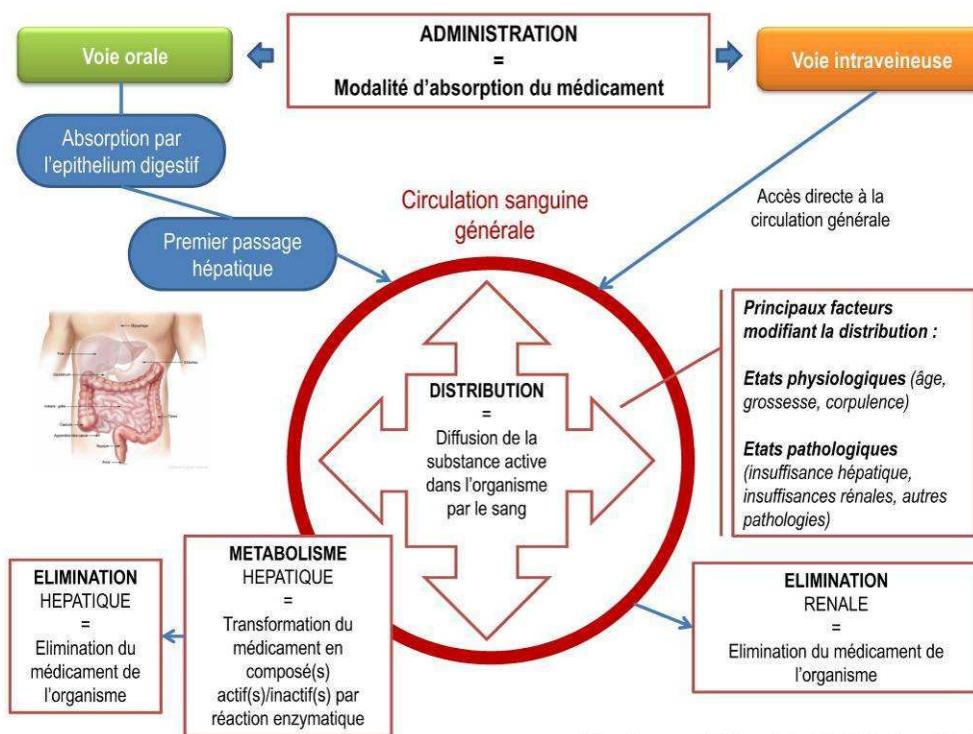


Source: Pharmacorama - http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Caracteristiques_generalesa2.php

Par opposition, les TAO doivent passer la barrière de l'épithélium digestif (absorption intestinale et hépatique) avant d'atteindre la circulation générale. Or l'absorption gastro-intestinale est un paramètre qui peut plus ou moins fortement varier avec l'âge. Une fois distribuée vers les tissus et organes, le médicament subit un métabolisme (une transformation) le plus souvent hépatique avant d'être éliminé de façon hépatique (**Figure 4**). Le métabolisme hépatique peut être affecté par les interactions médicamenteuses que l'on rencontre particulièrement chez le sujet âgé du fait de comorbidités plus importantes qui s'accompagnent d'une poly-médication. L'évaluation pré-thérapeutique et au cours du suivi des fonctions hépatiques est donc un élément important de la prise en charge des patients sous TAO. La différence de biodisponibilité entre traitements anticancéreux oraux et intraveineux peut influencer la décision thérapeutique notamment chez le sujet âgé. D'autre part,

le temps de diffusion des TAO dans l'organisme étant plus long avec un effet retardé (**Figure 3**), le contrôle de l'adhésion au traitement est d'autant plus important pour pouvoir contrôler au maximum la pharmacocinétique du produit et donc son efficacité et sa tolérance.

Figure 4 Pharmacocinétique des anticancéreux oraux et intraveineux



Source: Production personnelle inspirée de Saint-Pierre C et Lemare F (2011) (53)

Tolérance des TAO: perceptions et notification des effets indésirables, variabilité biologique des patients, interactions médicamenteuses et alimentaires

Avec l'adhésion thérapeutique, la tolérance constitue l'enjeu central de la sécurité des TAO. Un des problèmes majeurs rencontrés est lié au phénomène de sous-notification des effets indésirables du traitement par le patient et qui trouve des sources d'explications différentes (peur de déranger le médecin, difficulté à l'autodiagnostic) (54). La sous-notification de ces effets peut entraîner l'aggravation des effets indésirables et altérer fortement la qualité de vie du patient. Elle peut aussi

avoir des conséquences économiques liées à l'utilisation de ressources de soins supplémentaires (ex : admission aux urgences, consultations médicales, changement de protocole thérapeutique ...). De plus, les TAO sont souvent perçues par le patient comme étant moins toxique alors que les données cliniques montrent que la tolérance de la voie orale n'est pas supérieure à celle de la voie intraveineuse (aplasie médullaire, mucites, nausées et vomissements, dénutrition, déshydratation, alopecie, troubles neurologiques, auditifs, cutanés et cardiaques) (55) (56) (57). Ce défaut de perception sur les effets indésirables peut contribuer à expliquer le risque de banalisation du traitement et une moindre vigilance quant à l'autogestion de la toxicité. Ces conceptions erronées des patients doivent être rectifiées par les professionnels de santé afin de permettre au patient de prendre une décision éclairée quand au choix du mode d'administration de la chimiothérapie. La fréquence des visites à l'hôpital étant réduite, le suivi de la tolérance des molécules administrées par voie orale doit donc être renforcé et soulève la question des moyens dont disposent les établissements de santé pour la mise à disposition d'un personnel dédié à l'accompagnement et au suivi des patients.

La tolérance des anticancéreux est également liée à des paramètres cliniques et biologiques du patient. Les propriétés pharmacocinétiques des médicaments sont vérifiées dans des conditions expérimentales très contrôlées qui varient des conditions réelles d'utilisation des médicaments. Ainsi, la variabilité intra-individuelle (variations aléatoires chez un même sujet), interindividuelle (variabilité entre individus) et inter-populationnelle (variabilité entre populations différentes) qui caractérise les populations traitées en pratique clinique courante peut remettre plus ou moins fortement en question les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques théoriques des médicaments. Les caractéristiques de la population traitée en pratique courante différent de celles de la population traitée en conditions expérimentales (ex: sujets plus âgés et poly-médicamentés, comorbidités). L'évaluation pré-clinique et la surveillance régulière des fonctions hépatiques et rénales sont des éléments incontournables de la tolérance des TAO. Une insuffisance rénale ou hépatique peuvent donc impacter la pharmacocinétique des

médicaments et donc leur rapport efficacité/tolérance³. L'état général du patient est également associé à un risque plus élevé de toxicité grave. Enfin, l'âge est également un facteur non négligeable associé à la tolérance des anticancéreux. Il interagit en effet avec l'absorption gastro-intestinale qui tend à diminuer avec l'accroissement de l'âge. Les problèmes de tolérance des TAO peuvent être eux même liés à la réduction volontaire des doses par le patient du fait des effets indésirables du produit ou de l'oubli de prises médicamenteuses (défaut d'observance thérapeutique) et qui impactent le rapport efficacité/tolérance des traitements. Enfin, les problèmes de tolérance s'expliquent aussi par les interactions médicamenteuses et alimentaires qu'il est plus difficile de contrôler avec la prise d'anticancéreux oraux. Les interactions médicamenteuses concernent surtout les patients âgés du fait de comorbidités plus fréquentes associées à un risque de polymédication plus important. Les interactions médicamenteuses peuvent ainsi altérer l'efficacité et exacerber les problèmes de tolérance.

Une étude américaine récente (étude MEDCO) dont les résultats ont été présentés au congrès annuel de l'American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (ASCPT, mars 2012) a montré que 23 à 74% des patients de l'étude prenaient l'une des neuf molécules anticancéreuses par voie orale avec un autre médicament interagissant avec cette molécule anticancéreuse (58). Cette recherche a porté sur les inhibiteurs de tyrosine kinase incluant Imatinib (Glivec®), Erlotinib (Tarceva®), Dasatinib (Sprycel®), Everolimus (Afinitor®), Lapatinib (Tykerb®⁴), Nilotinib (Tasigna®), Pazopanib (Votrient®), Sorafenib (Nexavar®) et Sunitinib (Sutent®) et a été conduite à partir de l'analyse des bases de données de pharmacie sur 11 600 patients. Les médicaments qui interagissent avec ces molécules sont principalement les inhibiteurs calciques, certains antibiotiques, les médicaments antifongiques, certains stéroïdes et les inhibiteurs de la pompe à protons. Le risque d'interactions médicamenteuses peut donc s'avérer important chez des sujets particulièrement âgés ou à risque notamment au vu de l'indication de ces médicaments prescrits concomitamment (ex : les inhibiteurs calciques pour le traitement des troubles cardiaques auquel les personnes âgées ou à risque sont particulièrement

³ L'insuffisance hépatique peut provoquer: un défaut d'élimination => une accumulation systémique de la substance active => une toxicité et une diminution du métabolisme hépatique => une baisse de la biotransformation => une inefficacité.

⁴ Tykerb® est le nom commercial américain du lapatinib.

surexposés). Ce risque est d'autant plus élevé que certains de ces médicaments sont accessibles sans prescription et sont assez largement utilisés comme les inhibiteurs de la pompe à protons pour le traitement des reflux gastro-œsophagien (RGO), la prévention et le traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ou le traitement d'ulcères gastroduodénaux. L'automédication, y compris à base de plantes, peut favoriser le risque d'interactions médicamenteuses et semble d'autant plus difficile à identifier et à encadrer par les professionnels de santé. Dans ce cadre, le rôle du pharmacien peut s'avérer pertinent pour aider à encadrer le bon usage des médicaments. L'étude a également révélé que les médicaments qui interagissaient avec les anticancéreux étaient prescrits par d'autres médecins. Les oncologues ne sont donc pas forcément informés des traitements prescrits par les médecins traitants et inversement. Ce point soulève donc un élément crucial qu'est celui de la coordination et de la continuité des soins ville-hôpital. Dans cette étude, 43% des 4 617 patients recevant de l'imatinib se voyait prescrire une molécule diminuant l'efficacité du traitement et 68% une molécule augmentant la toxicité. Les interactions alimentaires peuvent aussi influencer la pharmacocinétique des produits administrés par voie orale. Certains aliments comme le pamplemousse peuvent interagir avec les anticancéreux et sont déconseillés lors de la prise du traitement. Le moment de la prise des repas est un paramètre également important à prendre en compte car la prise concomitante avec les repas peut retarder le pic de concentration maximale. Enfin, le respect par le patient des modalités de conservation de son traitement (température, conditionnement ...) est également un maillon de la sécurité important des TAO. Le non-respect de ces mesures peut modifier les propriétés du médicament et donc leur profil d'efficacité et de tolérance. De même, la gestion des déchets toxiques, la manipulation des exécras et des vomissures participent de la sécurité du patient (gestion des emballages vides ou non dans un circuit dédié aux déchets toxiques) et de son entourage.

Adhésion thérapeutique, acceptabilité par le patient et risques d'erreurs médicamenteuses

La démonstration expérimentale de la bioéquivalence des traitements anticancéreux oraux et intraveineux n'est valide que si, en conditions réelles d'utilisation, les patients ont une bonne adhésion au traitement (59). Avec la prise de traitements

oraux, les modifications de dose liées à un défaut d'adhésion du patient peuvent faire varier la pharmacocinétique des produits et donc leur efficacité. Bien qu'il soit difficile d'évaluer objectivement l'observance des TAO en conditions réelles d'utilisation, celle-ci varie de 20 à 100% selon les études (60). Dans le cancer du sein, le taux d'observance rapporté par les patients est de 53% environ. Avec les TAO, la responsabilité de l'administration des traitements passe des professionnels de santé au patient ce qui a tendance à induire naturellement un moindre contrôle de l'adhésion, de la persistance et des effets secondaires. L'observance et la persistance aux traitements est en partie conditionnée par le niveau d'acceptabilité du patient. Plus sa préférence et son acceptation (acceptance) aux traitements proposés est forte, plus il y a de chance que l'adhésion soient optimisée. Cette adhésion est elle-même conditionnée par la qualité de la relation médecin-malade (écoute, confiance ...). Dans le cadre des traitements oraux administrés chez les enfants, l'adhésion peut être problématique car elle est conditionnée par l'implication et le rôle des parents et des aidants familiaux qui doivent s'assurer de la bonne prise du traitement par l'enfant. Chez le sujet âgé, le risque d'oubli des prises est augmenté tout comme le risque d'erreurs médicamenteuses et de fausse route. Le manque d'adhésion peut donc avoir des conséquences sur l'efficacité et la tolérance des médicaments mais cette démonstration est encore peu renseignée dans la littérature (61) (62). Une adhésion non optimale aux traitements anticancéreux peut impacter les bénéfices cliniques du traitement en induisant une perte d'efficacité, des phénomènes de résistances, une progression de la maladie voir des décès. Les surdosages peuvent par exemple être à l'origine d'une toxicité importante et non contrôlée. Le coût de la non-adhésion aux traitements est une réalité qui nécessiterait par ailleurs d'être mieux évaluée.

La complexité des protocoles thérapeutiques peut également être un élément important conditionnant l'adhésion au traitement. Dans le cas du traitement du cancer du sein métastatique HER2+ par exemple, la prise combinée de deux molécules (lapatinib et capecitabine), avec des séquençages différents (prise en continu du lapatinib et prise en alternance de la capécitabine) peut favoriser le risque d'oubli et/ou d'erreurs de prise médicamenteuse. En revanche, dans le cas d'une association de traitements intraveineux et oraux, on peut supposer que la fréquence des visites à l'hôpital induites par les séances d'administration des traitements

intraveineux peut faciliter le rappel de la prise des traitements oraux et minimiser les défauts d'adhésion qui sont plus fréquents dans le cas d'un traitement « tout oral ». L'acceptabilité par le patient conditionnant son niveau d'adhésion, il est donc important de l'obtenir et de vérifier son niveau de compréhension et d'appropriation du traitement. L'adhésion est donc un réel enjeu pour des traitements oraux (sur ou sous dosage). On comprend donc que la question de la sélection des populations pouvant en être bénéficiaires est centrale.

L'évaluation médico-économique des TAO : un champs de la recherche peu exploré

Une recherche à partir de la base de données Medline met en évidence une publication limitée sur l'impact médico-économique des TAO (environ 370 publications recensées⁵). On note cependant une augmentation plus importante et soutenue des publications depuis le début des années 2000 qui correspond à l'accélération de la disponibilité des TAO sur la période 1996-2006 (**Figure 5**).

Sur la période 1950-1970, les thématiques ont d'abord été orientées sur la recherche expérimentale dans le traitement de maladies chroniques et infectieuses (ex : dépression, diabète, hypertension, tuberculose, infections vaginales, calculs urinaires) puis dans les maladies cancéreuses (cancer de l'estomac, cancer colorectal, leucémie lymphoïde chronique, leucémie myéloïde chronique, cancer de la vessie, cancer du poumon, cancer du sein). Avec l'émergence de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) au début des années 1980, de nombreux travaux de recherche ont porté sur le traitement du lymphome de Hodgkin, une comorbidité importante du VIH pouvant être traitée par chimiothérapie notamment par voie orale. La problématique de l'*adhésion thérapeutique* aux TAO a commencé à émerger dans les années 1990 et a été identifiée comme un facteur important de succès des traitements surtout dans le cas des maladies multi-thérapies comme le VIH. Avec un développement important des TAO dans le traitement des leucémies, dont certaines formes touchent plus particulièrement les enfants, les recherches sur l'adhésion aux traitements ont ainsi pris tous leur sens. Dans le

⁵ Termes MeSH [oral chemotherapy] OR [oral anticancer drugs] AND [cost]. Interrogation mise à jour en Avril 2012.

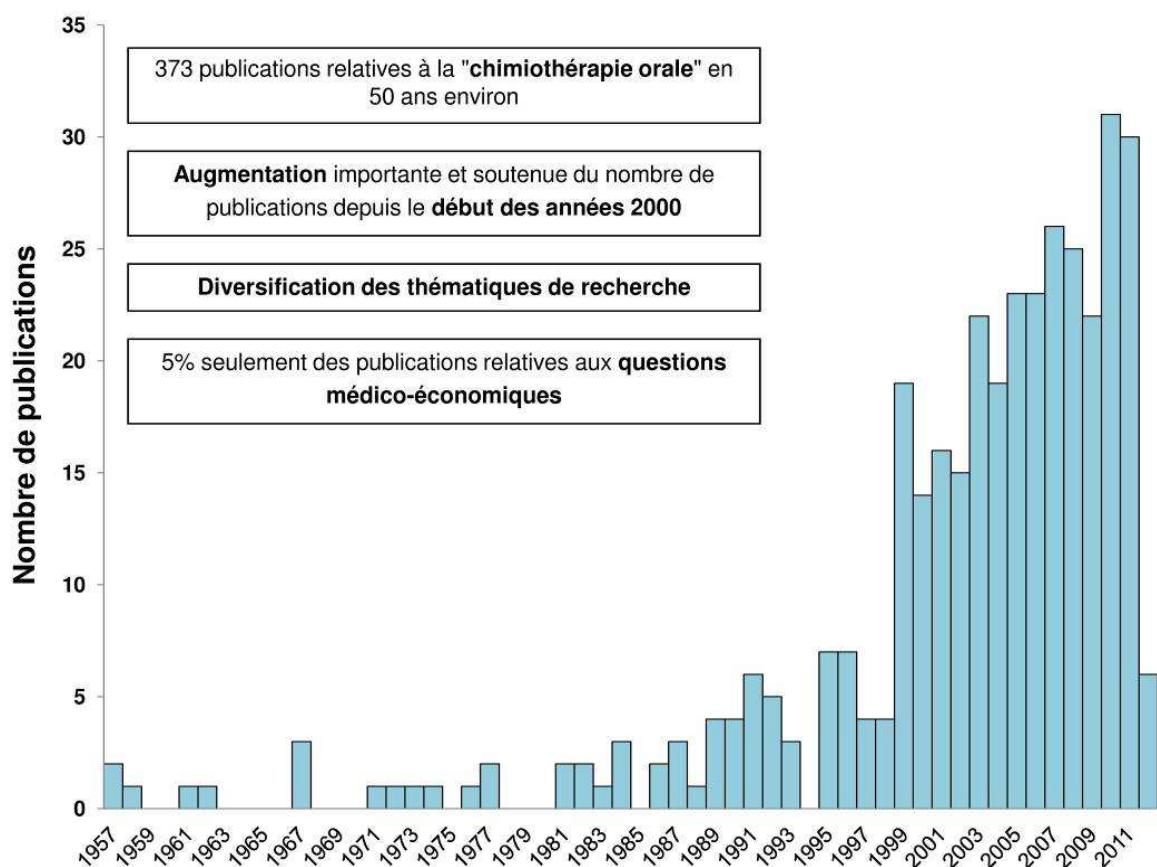
même temps, la recherche de nouvelles maladies cancéreuses relevant des TAO s'est poursuivie (cancer de la tête et du cou, cancer de la prostate, cancer gastrique, mélanome). Le cancer colorectal et le cancer du sein ont fait l'objet d'un intérêt particulier avec l'étude de la capécitabine (anticancéreux oral de la classe des fluoropyrimides).

Au début des années 2000, les thématiques de recherche ont été axées sur la sécurité d'emploi des TAO, leur perception et leur acceptabilité par les patients et les mesures d'accompagnement telles que le suivi du patient, la coordination des soins et l'*éducation thérapeutique* (ETP). Parmi ces publications, un nombre très restreint concerne le sujet âgé pour lequel se posent pourtant les problèmes de changements physiologiques, de multi-thérapie et de fausse route compliquant la prise de traitements oraux. Un nombre important de ces travaux de recherche ont été publiés dans des revues de sciences infirmières, spécialité qui a vu son domaine de compétence élargi avec l'ETP et la coordination des soins entre l'hôpital et la ville dans le cadre des TAO.

Les publications relatives aux problématiques médico-économiques des TAO ne représentent que 5% de l'ensemble des publications recensées. Parmi elles, on peut noter celle de Khandelwal et al. (2011) (63) qui a démontré l'impact positif d'un programme d'accompagnement de la chimiothérapie orale sur le gaspillage lié aux arrêts de traitement et sur le recours aux hospitalisations dans une étude rétrospective comparative. Curtiss FR (2006) (64) s'est intéressé à l'impact des TAO sur le chiffre d'affaire des pharmacies d'officine aux Etats-Unis après la mise sur le marché de la capécitabine et de l'imatinib. D'autres travaux, notamment américains, ont analysés les disparités de remboursement entre les chimiothérapies intraveineuses et orales dans le cadre du programme d'assurance Medicare. Un rapport du NCCN publié en 2008 a permis de dresser une vue d'ensemble des problématiques de la voie orale dont les questions d'ordre économique comme le temps requis pour l'initiation du traitement par voie orale et le suivi téléphonique qui mobilisent des ressources en soins infirmiers et qui ne sont pas valorisés économiquement dans le coût des soins (45). En France, les travaux médico-économiques publiés sur les TAO se limitent aux réflexions de la table ronde sur les pistes d'amélioration de la rémunération liée à la prescription des TAO (48) et au

rapport de la HAS sur l'analyse comparée de la chimiothérapie anticancéreuse administrée à l'hôpital ou réalisée à domicile (49). Dans ce rapport, les aspects économiques et organisationnels liés spécifiquement à la voie d'administration orale des anticancéreux n'y sont pas documentés alors que le modèle de T2A qui prévaut peut être identifié comme un facteur explicatif important du développement des TAO.

Figure 5 Publications relatives aux traitements anticancéreux oraux



Source: Production personnelle

Partie 1

Partie 1 – Epidémiologie et prise en charge du cancer du sein HER2+

1.1 Définition du cancer du sein

Le cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe au niveau des cellules de la glande mammaire et qui se traduit par une multiplication incontrôlée de cellules anormales. La tumeur peut se développer au niveau des canaux galactophores (cancer canalaire) responsables de l'acheminement du lait maternel vers le mamelon ou au niveau des lobes responsables de la sécrétion du lait (cancer lobulaire). Le cancer du sein apparaît essentiellement chez la femme (99% des cas) et augmente significativement avec l'âge. Quatre vingt pour cent des cas de cancer surviennent chez des femmes âgées de 50 ans et plus (65).

Il existe différents types de cancers du sein dont l'appellation varie selon l'étendue de la tumeur et qui contribue à déterminer la stratégie thérapeutique à adopter. Les cancers qui se développent au niveau des canaux galactophores ou des lobes sans envahissement des tissus voisins sont appelés cancers *in situ* et représentent 25% des cas de cancer du sein. Leur traitement se limite généralement à une intervention chirurgicale. Dans 75% des cas, le cancer du sein a envahi les tissus voisins (cancer dit « invasif » ou « infiltrant »). Les localisations métastatiques du cancer du sein sont essentiellement osseuses (49%), hépatiques (35%), loco-régionales (25%) et pulmonaires (25%) (66). Leur prise en charge doit être adaptée au stade d'évolution de la tumeur, à son type histologique et aux caractéristiques cliniques de la patiente.

Parmi les principaux facteurs de risque connus de cancer du sein (sexe, âge, antécédents personnels et familiaux de cancer du sein, histoire reproductive, tabac, alcool, obésité) (67), les prédispositions génétiques sont retrouvées dans 5 à 10% des cas de cancer du sein. Elles signifient la présence d'une mutation génétique prédisposant au cancer du sein. Les avancées de la génétique humaine ont ainsi permis de découvrir à la fin des années 1980 qu'environ 25% à 30% des cancers du sein au stade précoce présentaient une sur-production anormale de la protéïne HER2 (Human epidermal growth receptor type 2) appelée « sur-expression »

(68)(69) (**Figure 6**). Ces tumeurs sont appelées « tumeur HER2-positive » ou « tumeur HER2+ ». La protéïne HER2 constitue l'une des quatres sous-familles (HER1, HER2, HER3, HER4) de récepteurs de facteurs de croissance épidermiques (ErbB) qui sont impliqués dans les mécanismes de signalisation intracellulaire contrôlant notamment la croissance de la cellule tumorale. La protéïne HER2 est ainsi à l'origine de l'accélération de la croissance cellulaire, elle-même issue d'une mutation, et qui augmente le potentiel métastatique de la tumeur. La présence d'une sur-expression de la protéïne HER2 à la surface des cellules est donc synonyme de mauvais pronostic. Le cancer du sein HER2+ croît plus rapidement que les autres types de tumeur et est moins sensible aux traitements classiques de chimiothérapie et d'hormonothérapie. Il requiert l'utilisation de thérapies dites « ciblées ».

Figure 6 Principes de la surexpression de la protéine HER2

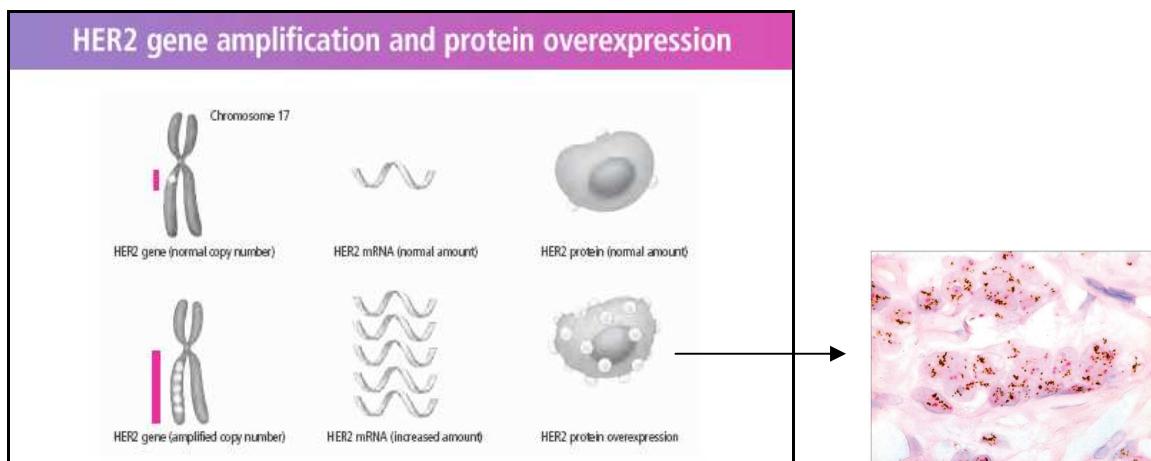


Photo de droite : spécimen histologique montrant un phénomène d'amplification du gène HER2 à la surface de chaque cellule (tâches sombres).

Source : Photo Beraki E, Sauer T - Cytojournal (2010)

1. 2 Incidence et prévalence du cancer du sein métastatique HER2+

Dans le monde, le cancer du sein représente le deuxième cancer le plus fréquent après le cancer du poumon tous sexes confondus. L'Europe et l'Amérique du Nord sont les régions où l'incidence du cancer du sein est la plus élevée (70). Avec plus de 330 000 cas de cancer par an, la France enregistre l'une des incidences les plus élevées d'Europe. Le cancer du sein se situe au deuxième rang des cancers les plus fréquents tous sexes confondus après le cancer de la prostate (70). C'est aussi le

plus fréquent des cancers féminins avec près de 50 000 nouveaux cas par an en France (70) et son incidence continue d'augmenter du fait de l'augmentation de la démographie, du vieillissement de la population, de l'amélioration et de la généralisation des techniques diagnostiques (71). D'après l'étude de Belot A. et al, l'incidence du cancer du sein a plus que doublé en 25 ans passant de 21 704 à 49 814 nouveaux cas entre 1980 et 2005 en France (72).

L'estimation de la *prévalence* du cancer du sein ou de tout autre cancer reste difficile à évaluer. Seules des données de prévalence partielle à 1, 3 et 5 ans ont été publiées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans le cadre du projet Globocan visant à fournir des estimations d'incidence, de prévalence et de mortalité des cancers au niveau international. L'OMS a estimé que la prévalence à 1, 3 et 5 ans était respectivement de 47 289, 136 021 et 216 654 patients vivants avec un cancer du sein de cancer diagnostiqués respectivement entre 2007-2008, 2006-2008 et 2004-2008 en France (70). Une autre méthode consiste à utiliser les données *d'affections de longue durée* (ALD) publiées par la Caisse Nationale d'Assurance maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) mais qui couvrent uniquement le régime général et qui donne une estimation de la fréquence des patients bénéficiant du statut ALD leur ouvrant droit à l'exonération du *ticket modérateur* pour le traitement et/ou le suivi de leur pathologie. Le nombre de patients en ALD avec un diagnostic de cancer du sein⁶ était de 531 853 au 31/10/2010 (73). Enfin, bien que traditionnellement utilisés pour la surveillance épidémiologique des cancers, les registres de cancers, qui couvrent environ 20% de la population française, ne permettent pas de fournir de données de prévalence du cancer⁷.

Les données de registres ne permettent pas non plus d'assurer la surveillance épidémiologique nationale de sous-type particulier de cancer comme le cancer du sein HER2+. La nécessité de recourir à des méthodes plus exhaustives d'estimation des cancers et d'améliorer leur description épidémiologique justifie donc que d'autres sources d'informations, comme les bases médico-administratives, soient utilisées

⁶ Recherche à partir du code de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) C50 correspondant au diagnostic de cancer du sein.

⁷ Données publiées par l'Institut de veille sanitaire (InVS) qui produit des données de surveillance épidémiologique issues des données du réseau des registres des cancers (Francim), du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc-Inserm) et de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee).

tout en prenant en compte leurs limites intrinsèques. Plusieurs travaux conduits sous l'égide de l'Institut de veille sanitaire (InVS) ont montré la pertinence de l'utilisation des données médico-administratives en tant que source complémentaire de surveillance des cancers. L'exploitation des bases de la CNAMTS a permis d'exploiter les données d'ALD comme indicateur pour la surveillance de l'incidence du cancer. L'intérêt des données hospitalières du *Programme Médicalisé des Systèmes d'Information* (PMSI) a également été mis en évidence dans plusieurs études (**Annexe 1**). Dans 97% des cas, les informations médico-administratives renseignées dans le PMSI concordent avec le diagnostic établi (74). Le PMSI recueille de façon exhaustive l'ensemble des hospitalisations effectuées dans les établissements publics et privés de court séjour en *Médecine, Chirurgie, Obstétrique et Odontologie* (MCO) et est utilisé par l'Assurance maladie à des fins de financement de l'activité hospitalière. Chaque hospitalisation fait l'objet d'un *résumé de sortie standardisé* (RSS) qui comporte des informations démographiques (âge, sexe, lieu de résidence) et médicales (diagnostic et actes médicaux réalisés). Depuis 2005, un numéro de chainage anonyme unique permet de relier les données de séjours afin de reconstituer les épisodes de soins d'un même patient sur plusieurs années et qui sont réalisés dans un ou plusieurs établissements de soins. L'exploitation de la base de données nationale du PMSI peut donc permettre de fournir des données de prévalence hospitalière des maladies. Son utilisation est particulièrement pertinente pour des maladies comme le cancer du sein dont le diagnostic et la prise en charge sont exclusivement réalisés à l'hôpital ce qui permet d'assurer l'exhaustivité des données collectées en termes d'incidence, de prévalence et de prise en charge médicale (actes diagnostiques et thérapeutiques, traitements reçus). Depuis 2008, il est possible d'analyser les traitements innovants et coûteux reçus par les patients à l'hôpital et de relier ces informations aux données d'hospitalisation de chaque patient. Le trastuzumab (Herceptin®) fait partie des traitements inscrits sur la liste des molécules onéreuses définie par arrêté. Il s'agit d'une thérapie ciblée anti-HER2 spécifiquement indiquée dans le traitement du cancer du sein HER2+.

Dans le cadre de ces travaux de recherche, une étude exploratoire a été conduite à partir des bases de données nationales du PMSI-MCO (2006-2009) pour estimer le fardeau du cancer du sein HER2+ avec métastases cérébrales en utilisant le trastuzumab comme molécule traceuse du statut HER2+ des tumeurs du sein (75). A

partir des données obtenues dans cette sous-population atteintes de métastases cérébrales⁸, nous avons extrapolé les données à l'ensemble des cas de cancer du sein métastatique HER2+ afin d'approcher une estimation de l'incidence du cancer du sein HER2+ en France (**Annexe 2**). Cette méthode d'estimation de la population du cancer du sein HER2+ a été retenue pour l'estimation de la population cible du modèle d'impact budgétaire présentée en quatrième partie de la thèse. Au total, 2 099 patientes présentant un cancer du sein avec métastases cérébrales ont été identifiées en 2008. Parmi elles, 12,2% (N=256) ont reçu du trastuzumab au moins une fois en 2008. Ce taux se situe dans l'intervalle des taux de surexpression de HER2 publiées dans la littérature c'est-à-dire entre 10-34% (76). En supposant que ce taux soit identique quel que soit la localisation métastatique, nous avons appliqué ce taux de 12,2% de sur-expression de HER2 à l'ensemble des 39 291 patientes atteintes de cancer du sein avec métastases recensées en 2008 dans la base du PMSI (**Tableau 1**). La prévalence des patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2+ pourrait donc être estimée à 4 793 patientes.

Cette extrapolation simple donne une estimation cohérente avec celle de la population cible référencée dans l'avis de la Commission de Transparence (CT) de la HAS du trastuzumab dans le cadre du traitement adjuvant du cancer du sein (entre 6 000 et 10 000 cas par an) (77). En effet, cet avis donne une estimation de la population pouvant être traitée par trastuzumab au stade adjuvant et dont la taille est supérieure à celle de la population traitée au stade métastatique où le taux de survie des patients est moins élevé. Notre estimation semble également cohérente avec celle de l'avis de la CT sur la population cible du lapatinib (Tyverb®), autre thérapie ciblée anti-HER2 indiquée au stade métastatique de la maladie (entre 4 000 et 4 800 patientes par an) (78). Enfin, compte tenu de la très faible espérance de vie des patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2+, on peut supposer que la prévalence n'est pas très éloignée de celle de l'incidence qui est documentée. En effet, dans l'essai clinique de Phase III EGF100151 évaluant l'efficacité du lapatinib au stade métastatique, la survie globale médiane rapportée dans le bras des patients traités par lapatinib et capécitabine était d'environ 60 semaines (soit 1 an et 1 mois).

⁸ Sous-population faisant l'objet de recherche notamment pour démontrer l'intérêt de l'utilisation des traitements anticancéreux oraux dont le poids moléculaire est moins élevé que celui des traitements anticancéreux intraveineux. Ce faible poids moléculaire permet à la substance active de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) et d'être délivrée au niveau cérébral. L'application des TAO aurait donc un intérêt en termes de prévention ou traitement des métastases cérébrales.

A 80 semaines (soit 1 an et 5 mois), seule une patiente était toujours en vie (79). On peut considérer que ces estimations sont proches de l'exhaustivité pour deux raisons : d'une part, les maladies cancéreuses en particulier métastatiques sont le plus souvent prises en charge à l'hôpital et d'autre part, du fait de la lourdeur des soins induite par la maladie, une incitation à un codage précis du diagnostic et des consommations de soins est très probable. Nos estimations ne prennent toutefois pas en compte les cas de patientes ayant un cancer du sein HER2+ non traitées par trastuzumab du fait de contre-indication. D'après l'étude de Horiguchi H et al. conduite sur 3 181 patientes avec un cancer du sein métastatique HER2+, seulement 0,24% des patientes ont arrêté leur traitement pour effet indésirable grave (80).

Tableau 1 Estimation de la prévalence hospitalière du cancer du sein en France à partir des bases PMSI-MCO 2006-2009 (en nombre de patients)

Années ⁹	2006	2007	2008	2009
Cancer du sein, N	126 352	131 296	131 386	139 354
Dont cancer du sein métastatique, N (%)	36 755 (29%)	39 284 (30%)	39 291 (30%)	39 981 (28%)

Note: L'algorithme de sélection utilisé dans l'analyse des bases PMSI-MCO est décrit dans la partie Matériel et Méthodes (Figure 13).

1. 3 Prise en charge thérapeutique du cancer du sein

1.3.1 Les traitements classiques du cancer du sein

⁹ L'analyse a porté sur l'ensemble des séjours hospitaliers publics et privés comportant un diagnostic de cancer du sein (Code CIM-10 : C50). Le chainage des données de séjours a permis d'estimer le nombre de patients concernés par ces séjours. On observe une augmentation importante de la prévalence hospitalière du cancer du sein entre 2006 et 2007 qui peut s'expliquer par la montée en charge de la tarification à l'activité (T2A). La T2A a fait évoluer le mode de financement des établissements publics d'une dotation globale à une dotation à l'activité. La montée en charge de ce nouveau mode de financement des hôpitaux a été progressive et elle correspond à une augmentation graduelle de la part du budget des établissements indexé sur l'activité médicale (10% en 2004, 25% en 2005, 35% en 2006, 50% en 2007 et 100% en 2008). L'analyse ayant été conduite sur la période 2006-2009, on peut supposer que les données de prévalence 2008 et 2009 ne sont pas impactées par la montée en charge de la T2A contrairement à celles de la période 2006-2007.

Les traitements du cancer du sein dépendent essentiellement du type et du stade de la tumeur ainsi que des caractéristiques du patient. En phase précoce, le traitement repose essentiellement sur un traitement localisé par chirurgie afin de supprimer l'atteinte tumorale ou à défaut de la réduire. Elle est souvent complétée par de la radiothérapie, de la chimiothérapie ou de l'hormonothérapie. La chirurgie consiste en l'exérèse de la tumeur avec conservation du sein sauf en cas d'exérèse plus large (mastectomie). La radiothérapie a une action également localisée sur la destruction de cellules résiduelles. La chimiothérapie est utilisée en tant que traitement systémique de la maladie c'est-à-dire que son action porte sur l'ensemble des cellules cancéreuses mais également sur les cellules saines. Elle peut être administrée avant la chirurgie (chimiothérapie néo-adjuvante) pour réduire la taille de la tumeur et optimiser la chirurgie ou après la chirurgie (chimiothérapie adjuvante) pour optimiser le pronostic. Enfin, l'hormonothérapie est utilisée dans le cas de cancers du sein hormono-sensibles c'est-à-dire des cancers ayant des récepteurs hormonaux positifs (RH+). Les soins de support ont aussi une place importante dans la prise en charge du cancer du sein. Ils consistent en des soins complémentaires aux traitements spécifiques pour la prise en charge de la douleur, la fatigue, les troubles alimentaires et sexuels, et en un soutien psychologique et social. Ils sont assurés par l'établissement hospitalier, en ville ou dans le cadre du *réseau de soins* (médecins spécialiste de la douleur, diététicien, kinésithérapeute, psychologue, assistante sociale). Au stade métastatique, le recours à la chimiothérapie et à l'hormonothérapie est généralement indiqué. Avec l'augmentation de l'incidence des métastases, la chimiothérapie s'est donc imposée comme un traitement de référence du cancer y compris dans des stades précoces de la maladie. Elle peut être utilisée en phase précoce (chimiothérapie néo-adjuvante) pour réduire la taille tumorale avant un traitement locorégional et optimiser ainsi les chances de guérison, après un traitement localisé (chimiothérapie adjuvante) ou en phase avancée. Découverte à la fin des années 1940, la chimiothérapie cytotoxique a permis d'améliorer de façon substantielle l'espérance de vie des patients atteints de cancer mais son action sur l'ensemble des cellules cancéreuses est à l'origine d'une toxicité importante qui impacte la qualité de vie des patients. Les effets secondaires les plus fréquents et communs à beaucoup de ces médicaments sont la nausée, les vomissements, l'alopécie, la fatigue, l'anémie et une baisse des globules blancs (81).

1.3.2 Rôle de la carcinogénèse dans la décision thérapeutique : de la chimiothérapie cytotoxique aux thérapies ciblées anti-HER2

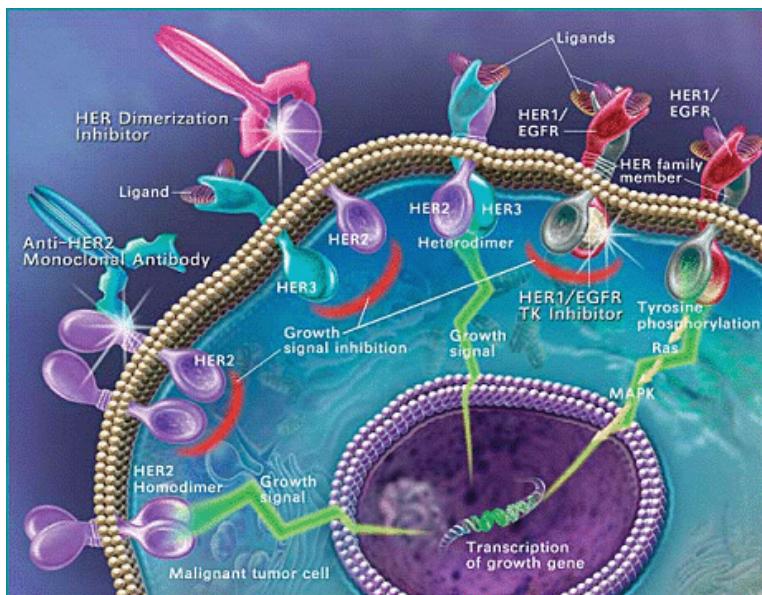
L'amélioration continue des connaissances génétiques et biologiques du cancer a permis d'améliorer la prise en charge thérapeutique à double titre. Les avancées dans la compréhension de la *carcinogénèse* ont permis d'identifier plusieurs sous-types de cancer et de préciser ainsi la cible des traitements. L'amélioration des cibles des traitements a elle-même contribué à améliorer la tolérance des traitements anticancéreux (43).

La connaissance de la carcinogénèse est ainsi devenue un élément déterminant dans le choix des traitements du cancer. Elle représente un processus conduisant à la transformation progressive des cellules normales en cellules malignes. Ces transformations malignes sont le plus souvent liées à des modifications génétiques (ex : mutations génétiques dans le cas des oncogènes ou pertes de fonction de certains gènes dans le cas des gènes suppresseurs de tumeurs). Ces gènes constituent donc des marqueurs biologiques et moléculaires qui sont utilisés en routine pour le diagnostic (ex : HER2, protéine membranaire). Ces avancées sont déterminantes car elles contribuent fortement à aider la décision thérapeutique et à améliorer la prise en charge du cancer avec le développement d'agents de chimiothérapie ayant une action plus ciblée sur le développement de la cellule cancéreuse tout en préservant au mieux les cellules saines. C'est l'avènement des thérapies dites « ciblées » ou « biothérapies » qui sont adaptées au profil génétique des patients et pour lesquelles un test spécifique permet d'identifier une population cible (82). Elles ont pour corollaire une meilleure efficacité thérapeutique mais également une meilleure tolérance. Elles peuvent être administrées seules ou être associées à une chimiothérapie cytotoxique afin de potentialiser l'effet des drogues avec une action systémique (chimiothérapie cytotoxique) combinée à une action spécifique (thérapie ciblée).

On assiste donc depuis une dizaine d'années à un développement croissant des thérapies ciblées notamment dans le traitement du cancer du sein. La mise en place de traitements ciblés dans le cancer du sein a démarré avec la découverte du

récepteur HER2 à la fin des années 1980 (68) (69). A ce jour, le trastuzumab et le lapatinib sont les deux traitements susceptibles de bloquer le fonctionnement de la protéine HER2 conduisant au ralentissement de la multiplication des cellules cancéreuses (**Figure 7**).

Figure 7 Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux et inhibiteurs anti-HER2



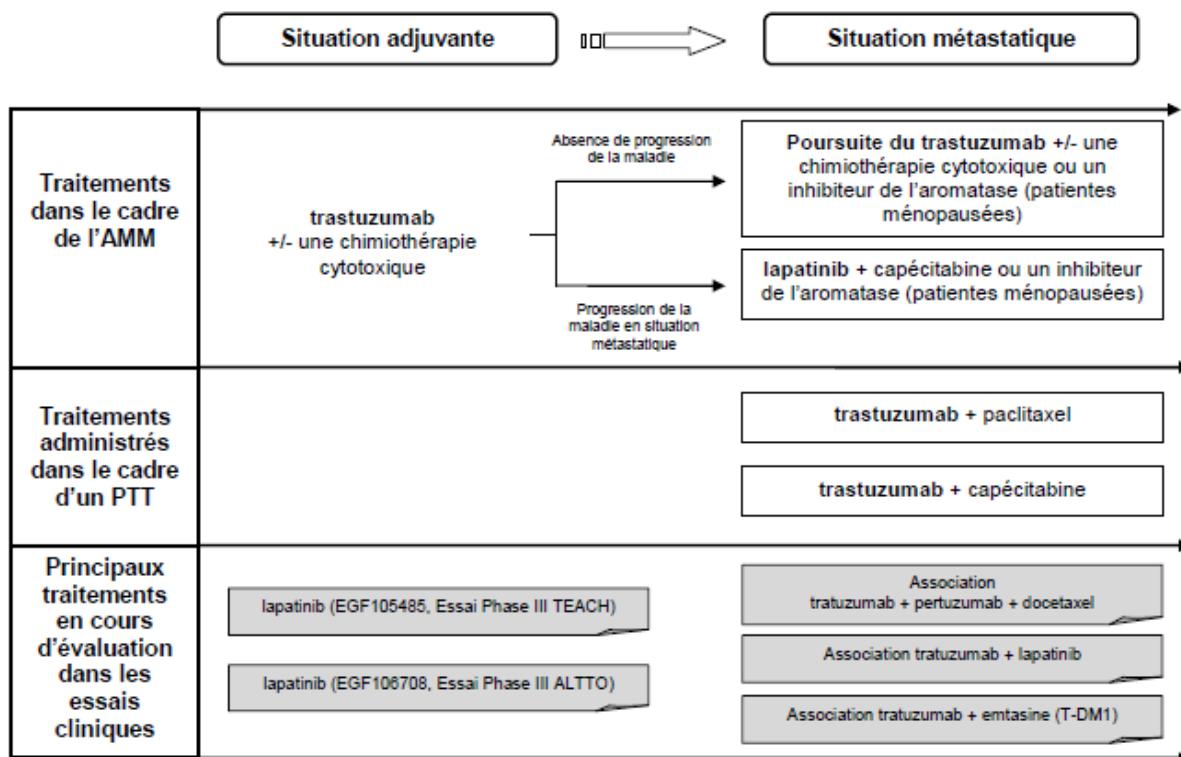
Note: La thérapie anti-HER2 se fixe sur les récepteurs HER2 (en haut à gauche) qui sont responsables de la prolifération des cellules cancéreuses. Ces récepteurs envoient un signal à la cellule lui indiquant de se multiplier (« growth signal »). L'anti-HER2, de par son action, bloque la voie de signalisation par laquelle le message de prolifération des cellules est transmis du récepteur vers la cellule.

Source de l'image: InterpharmaPh

Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal indiqué dans le traitement adjuvant et métastatique du cancer du sein HER2+ en monothérapie ou en association à une chimiothérapie cytotoxique ou à un inhibiteur de l'aromatase pour les patientes ménopausées. Il est administré à l'hôpital par voie intraveineuse. Le lapatinib (Tyverb®) est un inhibiteur de la tyrosine kinase ayant pour action d'inhiber la protéine HER2. Il est indiqué en association à la capécitabine chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2+ ou à un inhibiteur de l'aromatase pour les patientes ménopausées. Le lapatinib est disponible sous forme orale. Le cadre de l'utilisation de ces deux thérapies anti-HER2 est défini par les AMM qui figurent dans le **Tableau 2**. En dehors de ces indications autorisées, il existe deux protocoles temporaires de traitement (PTT) définis par les autorités de santé concernant l'utilisation du trastuzumab en situation métastatique : 1) en association avec du paclitaxel chez les patients non pré-traités par l'association trastuzumab-paclitaxel et 2) en association avec la capécitabine, après progression sous

trastuzumab associé ou non aux taxanes (83). En situation adjuvante, le traitement de référence est le trastuzumab. Toutefois, des essais de Phase III tentent de déterminer l'intérêt du lapatinib en situation néo-adjuvante (84) et adjuvante ((essais TEACH (EGF105485) et ALTTO (EGF106708)) (**Figure 8**).

Figure 8 Schéma générique des stratégies thérapeutiques anti-HER2 autorisées ou temporairement acceptables



Source : Production personnelle

Tableau 2 Indications thérapeutiques du trastuzumab et du lapatinib dans le cancer du sein HER2+ en situations adjuvante et métastatique

Thérapie anti-HER2	Indications thérapeutiques	Date de l'AMM européenne* ou de l'<i>extension d'indication</i>**
Trastuzumab (Herceptin®)	Traitemment adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée).	Mai 2006**
	Traitemment du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2 :	
	a) en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et une taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients épondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.	Août 2000*
	b) en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.	Août 2000*
	c) en association avec le docétaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.	Avril 2005**
	d) en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment trastuzumab.	Avril 2007**
Lapatinib (Tyverb®)	En association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique	Juin 2008*
	En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée.	Juin 2010**

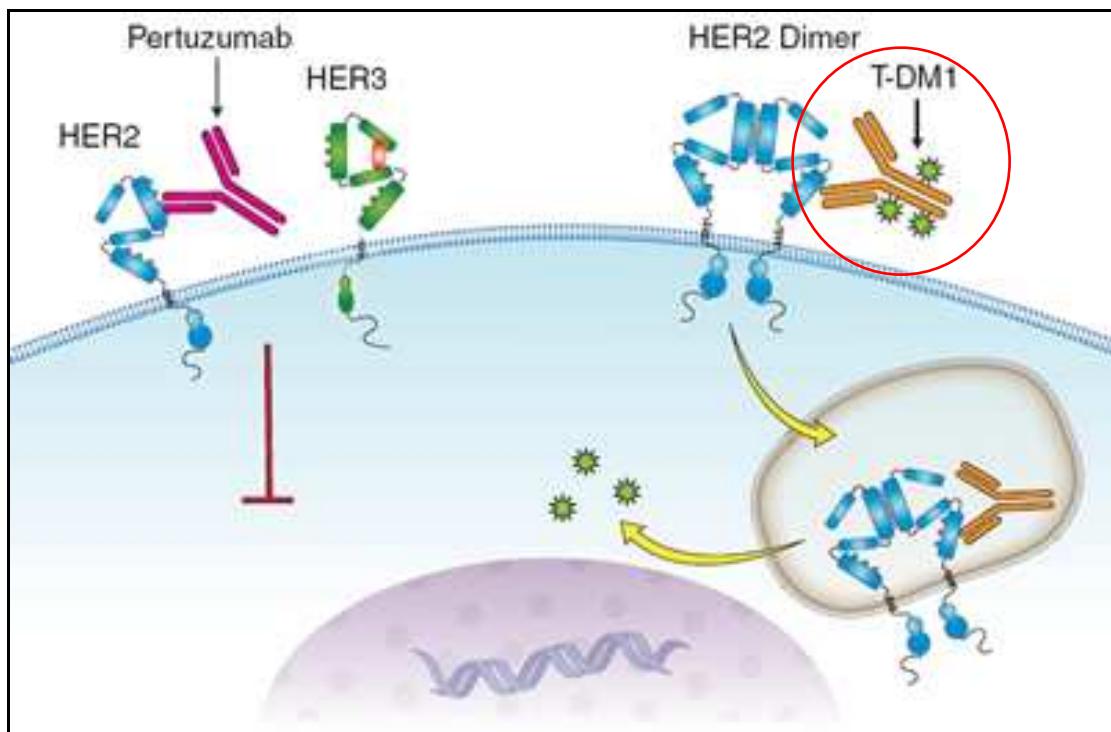
L'émergence de phénomènes de résistance aux thérapies ciblées anti-HER2 orientent la recherche vers de nouvelles associations de thérapies ciblées destinées à bloquer simultanément plusieurs voies de signalisation (85). Des essais sont en cours pour évaluer l'intérêt de ces nouvelles stratégies en situation métastatique.

Le premier protocole concerne l'association de deux thérapies ciblées, le pertuzumab et le trastuzumab, en association au docetaxel (chimiothérapie cytotoxique) pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2+ et qui a été évalué dans l'essai de Phase III CLEOPATRA (Balsega J, 2012) (86). Le traitement par T-DM1 (T=Trastuzumab et DM1=Emtasine) a également démontré un intérêt clinique dans le cancer du sein avancé HER2+ dans un essai clinique de Phase II (Krop IE, 2012) (87) et dans l'essai de Phase III EMILIA (Blackwell KL, 2012) qui a démontré un gain significatif de *survie sans progression* comparé à la seule association actuellement autorisée chez des patients en progression métastatique (lapatinib + capécitabine) (9,6 mois *versus* 6,4 mois, p <0,0001) (88). Le traitement par T-DM1 devrait apporter une amélioration du rapport bénéfice/risque des thérapies anti-HER2. Il s'agit en effet d'un traitement combinant du trastuzumab sur lequel est chargée une molécule de chimiothérapie cytotoxique, l'emtasine. Cette administration combinée opère comme un « cheval de Troie » par lequel la thérapie ciblée (trastuzumab) va délivrer la substance cytotoxique (emtasine) au cœur des cellules cancéreuses (**Figure 9**). Cette avancée thérapeutique a pour corollaire, non seulement une amélioration de l'efficacité, mais également une diminution de la toxicité inhérente à la chimiothérapie cytotoxique. Toujours dans le cancer du sein métastatique HER2+, les données de l'essai de Phase III EGF104900 (Blackwell KL, 2012) montrent un bénéfice de l'association des deux anti-HER2 actuellement disponibles (trastuzumab + lapatinib) dont le principe repose sur le double blocage des récepteurs HER2 (89). La prise conjointe du trastuzumab et du lapatinib, dont les mécanismes d'action diffèrent, provoque une synergie anti-tumorale. Enfin, d'autres voies de signalisation sont en cours d'évaluation dans le cancer du sein HER2+.

Par ailleurs, des essais sont également en cours pour démontrer l'apport du lapatinib dans la prévention des métastases cérébrales. Ces recherches reposent sur l'intérêt du faible poids moléculaire du lapatinib capable de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) et de délivrer ainsi la substance active au niveau cérébral par

opposition au trastuzumab dont le poids moléculaire est plus élevé ((Essai CEREBEL (EGF111438) et COMPLETE (EGF108919)) (90).

Figure 9 Mécanismes d'action des nouveaux traitements anti-HER2 en cours d'évaluation (pertuzumab et T-DM1)



Note : A droite, le DM1 (emtasine – étoiles vertes) est chargé sur le trastuzumab (en orange).
Source : Edimark.fr

La population cible de ces traitements est de plus en plus restreinte et illustre l'individualisation des traitements (médecine dite « personnalisée »). L'estimation de la taille des populations susceptibles de bénéficier des thérapies ciblées pose des difficultés auxquelles les moyens de surveillance épidémiologique classiques ne permettent actuellement pas de répondre. L'émergence des thérapies ciblées posent donc également la question de l'adaptation nécessaire des moyens de surveillance épidémiologique des cancers.

Partie 2

Partie 2 – Matériaux et méthodes : justification des choix méthodologiques et présentation générale des méthodes

En Octobre 2011, la HAS a publié des recommandations méthodologiques pour la conduite de l'évaluation médico-économique (EME) des technologies de santé (6). L'analyse coût-utilité (ACU) et coût-efficacité (ACE) ont été retenues comme les méthodes d'évaluation de référence. Ces analyses s'inscrivent préférentiellement dans le cadre de l'évaluation des technologies de santé avant leur commercialisation. Elles permettent d'estimer le rapport coût-efficacité ou coût-utilité des technologies de santé et peuvent contribuer à éclairer la décision sur leur éligibilité au remboursement prise par les autorités de santé compétentes. Une fois admises ou non au remboursement par la collectivité et le prix fixé, les technologies de santé peuvent être réévaluées en conditions réelles d'utilisation afin notamment de vérifier si les conditions des essais cliniques sont transposables en pratique courante (ex : efficacité, tolérance). Les technologies de santé sont donc évaluées en continu au moyen des études post-inscription qui recouvrent les études épidémiologiques mais également les évaluations médico-économiques. Ces études sont menées à la demande des autorités de santé (Direction générale de la santé (DGS), Comité économique des produits de santé (CEPS) et Haute Autorité de Santé (HAS)) ou à l'initiative des laboratoires pharmaceutiques. Les conditions réelles d'utilisation (ex : prescription, observance thérapeutique), l'analyse de la population traitée (respect du cadre de l'AMM), les bénéfices (morbi-mortalité, qualité de vie), l'impact sur les stratégies thérapeutiques (évolution des recommandations) ou encore l'impact sur l'organisation des soins sont les dimensions de l'évaluation post-inscription des produits de santé (21).

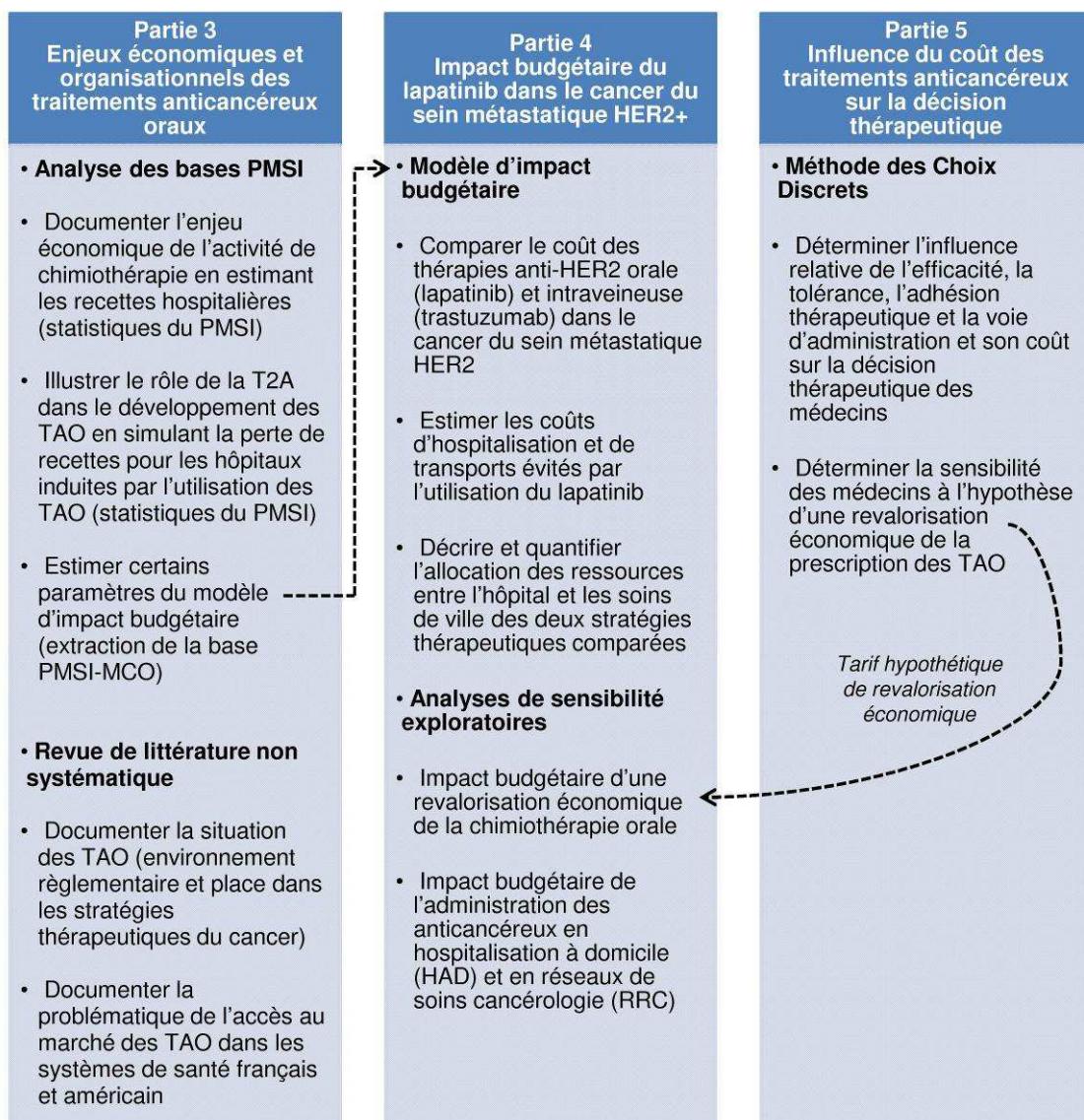
Poussées par le contexte médiatique du Mediator®, les évolutions législatives récentes ont renforcé l'importance de l'évaluation du médicament en post-inscription pour contribuer au renforcement de la sécurité sanitaire des produits de santé (Loi du 29 décembre 2011 dite « Loi Xavier Bertrand ») (91). Les objectifs sont certes de rendre les médicaments plus sûrs mais également de conduire une réflexion sur l'efficience des systèmes de santé face à un environnement économique de plus en plus contraint. La Loi Xavier Bertrand privilégie donc également un renforcement de l'EME des produits de santé. Dans ce cadre, la HAS réaffirme sa volonté de

renforcer l'EME du médicament en primo-inscription et lors des renouvellements d'inscription, et notamment l'évaluation de l'impact du médicament sur l'organisation des soins (92). Même si le remboursement des technologies de santé n'est pas encore conditionné à un seuil d'acceptabilité en termes de ratio coût-efficacité pour la collectivité comme c'est le cas en Grande-Bretagne, la HAS réaffirme la nécessité d'une EME plus complète et plus systématique. Outre la valeur intrinsèque du médicament (efficacité, tolérance), il est important de prendre en compte son impact sur l'environnement de santé et de promouvoir une « évaluation intégrée » des technologies de santé. Cette volonté est reprise dans l'axe « Soins » du Plan Cancer 2009-2013: « *Réaliser des études pharmaco-économiques pour mieux évaluer le bénéfice et les risques liés à l'utilisation des nouvelles molécules en post-AMM et pour mieux connaître les rapports bénéfice-risque et coût-utilité de ces nouvelles molécules en cancérologie* (Mesure 21.1) » (93).

L'analyse proposée s'inscrit dans le cadre de l'évaluation post-inscription c'est-à-dire suite à la mise sur le marché du lapatinib en 2008. Nous avons privilégié les méthodologies de l'évaluation post-inscription recommandées par la HAS pour analyser l'impact économique et organisationnel des TAO et déterminer si le modèle de T2A influence ou non l'accès des patients au TAO. Plusieurs données et méthodes ont été utilisées pour répondre à cette question (**Figure 10**). Les bases de données hospitalières du PMSI ont été utilisées pour d'une part, analyser l'enjeu économique lié à l'activité de chimiothérapie pour les établissements hospitaliers (estimation des revenus d'activité générés par les séances et séjours hospitaliers et simulation de l'impact budgétaire des pertes de recettes hospitalières liées à l'utilisation des TAO) et d'autre part pour estimer plusieurs paramètres qui ont été utilisés dans l'analyse d'impact budgétaire du lapatinib, en particulier la population cible du modèle. L'analyse d'impact budgétaire a ensuite été conduite pour comparer les coûts de traitement par trastuzumab et lapatinib dans le cancer du sein métastatique HER2+, quantifier les ressources évitées par l'utilisation du lapatinib et décrire la distribution des coûts hospitaliers et de soins de ville des deux stratégies thérapeutiques. Enfin, une étude de préférences a été conduite à partir de la Méthode des Choix Discrets (MCD) auprès d'un échantillon de médecins habilités à prescrire de la chimiothérapie afin de déterminer l'influence relative des attributs de la chimiothérapie dans la décision thérapeutique (efficacité, tolérance, adhésion, voie

d'administration et coût associé), de déterminer la sensibilité des médecins à l'hypothèse d'une revalorisation économique de la prescription des TAO et de déterminer l'influence de l'objectif du traitement (curatif ou palliatif) et de la spécialité médicale sur le choix du type de traitement. Le tarif hypothétique de revalorisation économique de la prescription des TAO qui a été défini dans l'étude de préférences a également été étudié dans une analyse de sensibilité exploratoire du modèle d'impact budgétaire (MIB) pour mesurer l'impact budgétaire, pour l'Assurance Maladie, d'une revalorisation économique des TAO consistant en un tarif de consultation de prescription revalorisé et un forfait annuel d'éducation thérapeutique (ETP) par patient.

Figure 10 Matériaux et méthodes utilisés dans la thèse



2.1 La base de données nationale hospitalière du Programme Médicalisé des Systèmes d'Information (PMSI)

Les bases de données médico-administratives comme le PMSI sont un moyen de renseigner les conditions d'utilisation d'un produit de santé en conditions réelles d'utilisation (21).

2.1.1 Définitions et principe du PMSI

Depuis la loi du 31 juillet 1991 portant sur la réforme hospitalière, les établissements hospitaliers publics et privés français doivent informer l'Etat et l'Assurance Maladie de leur activité médicale via le *Programme Médicalisé des Systèmes d'Information* (PMSI) qui recense de manière exhaustive l'ensemble des séjours et des séances réalisés (94) (95). Le PMSI est basé sur un système de recueil d'informations médicales et administratives standardisé qui s'inspire du modèle de classification en *Diagnosis Related Group* (DRG). Le modèle de DRG est issu des travaux du Professeur Robert Fetter (Université de Yale) aux Etats-Unis qui consistaient à classer les séjours hospitaliers dans des groupes de malades à consommation de soins homogène afin de calculer l'allocation budgétaire en découlant. En France, l'adaptation du modèle DRG s'est traduite par une classification en groupes homogènes de malades (GHM) dont l'équivalent tarifaire est le groupe homogène de séjours (GHS). Cette classification repose sur la prise en compte des pathologies et des modalités de prise en charge. A partir de 2005, le PMSI a commencé à être utilisé à des fins tarifaires avec la mise en œuvre de la *tarification à l'activité* (T2A) qui a introduit un nouveau système de rémunération des établissements de santé basé sur l'activité médicale réalisée. Les établissements de santé étant rémunérés sur la base des informations du PMSI, le PMSI est devenu un outil de gestion indispensable des établissements de santé dont l'exhaustivité et la qualité du codage des informations conditionne la facturation des activités médicales et donc le financement des établissements hospitaliers. Le recueil des informations est systématique et leur traitement est automatisé. Elles font l'objet d'un contrôle qualité sur une sélection aléatoire de dossiers médicaux. Le PMSI concernent les séjours hospitaliers réalisés en unités de Médecine, Chirurgie, Obstétrique et Odontologie (PMSI-MCO), en unité de Soins de Suite et Réadaptation (PMSI-SSR), en

hospitalisation à domicile (PMSI-HAD), en psychiatrie et aux urgences. En 2011, la base PMSI-MCO recensait ainsi 25 259 627 séjours (96).

Des statistiques agrégées issues du PMSI sont publiées en ligne par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) (nombre de séjours/séances par *catégorie majeure de diagnostic* (CMD) ou GHM, répartition géographique de l'activité hospitalière, flux interrégionaux de l'activité hospitalière, caractéristiques par GHM (nombre de séjours/séances, durée des séjours/séances, fréquence des décès, nombre moyen de diagnostics associés et d'actes médicaux). Elles permettent de réaliser des analyses descriptives générales en nombre de séjours et séances, par année et par catégorie d'établissement. En outre, l'ATIH permet l'acquisition annuelle de la base nationale anonymisée du PMSI à partir de laquelle il est possible de chainer les informations pour réaliser des analyses plus complexes comme l'estimation de la fréquence d'une pathologie en nombre de patients. Dans cette recherche, les données agrégées du PMSI ont été utilisées pour décrire l'activité hospitalière de chimiothérapie et réaliser les simulations de pertes budgétaires associées à l'usage des TAO. L'estimation de certains paramètres du MIB a été réalisée à partir d'une extraction des bases du PMSI-MCO avec chainage des données (75).

2.1.2 Données recueillies dans la base PMSI-MCO

Lorsqu'un patient est admis dans un établissement hospitalier, des informations médicales et administratives sont systématiquement recueillies à son sujet ainsi que sur l'établissement fréquenté (**Tableau 3**). L'ensemble de ces informations constitue le *résumé de sortie standardisé* (RSS) lui-même constitué d'un ou plusieurs *résumés d'unité médicale* (RUM). Le patient peut avoir été admis dans une seule *unité médicale* (UM) (RSS mono-RUM) ou dans plusieurs UM (RSS multi-RUM). Les RRS sont ensuite classés automatiquement dans un GHM à l'aide d'un algorithme standardisé. Le *diagnostic principal* (DP) est le premier critère qui sert à orienter un RSS dans un GHM. Le DP est donné par la CMD établie selon la *classification internationale des maladies* (CIM) (**Annexe 3**). D'autres niveaux interviennent ensuite pour affiner la classification (type d'acte, degré de sévérité ...). Pour garantir la confidentialité des données personnelles, les données du RSS sont ensuite

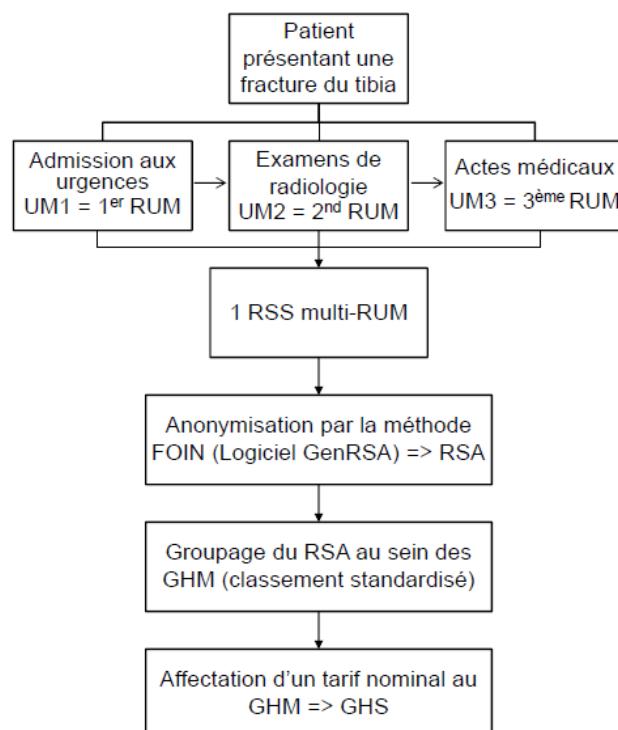
anonymisées par un procédé sécurisé appelé FOIN (Fonction d'occultation d'identifiant nominative) et qui transforment les RSS en *résumés de sorties anonymes* (RSA). L'affectation d'un RSA dans un GHM permet d'affecter un tarif lié à l'activité de soins réalisée (**Figure 11**).

Tableau 3 Informations médicales et administratives de la base PMSI-MCO

Informations administratives	Informations médicales
<ul style="list-style-type: none"> - Identifiant alphanumérique du séjour - Numéro de l'établissement (FINESS) - Date de naissance - Sexe - Code postal de résidence - Numéro de l'unité médicale - Dates et modes d'entrée et de sortie, provenance et destination - Nombre de séances 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostics (diagnostic principal, diagnostic relié, diagnostic associé) - Actes médicaux - Types de dosimétrie et de machine en radiothérapie - Poids à l'entrée dans l'unité médicale pour le nouveau-né - Âge gestationnel de la mère et du nouveau-né, date des dernières règles de la mère - Indice de gravité simplifié (IGS II) - Données à visée documentaire

Note : Afin de protéger les données personnelles, certaines variables ne peuvent être extraites (ex : code postal de résidence) et certaines informations sont partiellement mises à disposition dans la base nationale du PMSI accessible au tiers (ex : date de naissance limitée à l'année de naissance).

Figure 11 Exemple de codage du séjour d'un patient hospitalisé pour une fracture du tibia



Source : Production personnelle

Depuis 2007, les données relatives à la consommation des molécules onéreuses administrées au cours des séjours hospitaliers doivent être recueillies dans la base PMSI dans un fichier spécifique appelé FICHCOMP. Ces données sont disponibles depuis 2008 mais uniquement pour le secteur hospitalier public.

2.1.2 Principe du chainage des données

Depuis 2005, une procédure de chaînage des RSA a été mise en œuvre grâce à un numéro de chaînage anonyme (identifiant patient unique et anonyme). Il permet, pour un même patient, de relier les informations d'un ou plusieurs séjours hospitaliers, réalisés sur une ou plusieurs années, dans un ou plusieurs établissements hospitaliers. Le chainage s'applique aussi à la base PMSI et au FICHCOMP. Il peut permettre d'estimer la fréquence d'une pathologie en nombre de patient et de reconstituer les épisodes de soins hospitaliers d'un patient. Depuis 2006/2007, le chainage des données du PMSI à la base de données de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) permet de reconstituer l'ensemble du parcours de soins avec un chainage entre les soins hospitaliers et les soins de ville. Dans cette recherche, l'utilisation du chainage des bases PMSI et SNIIRAM aurait par exemple permis d'étudier de manière précise la consommation de TAO et le recours aux soins de ville chez les patients atteints de cancer du sein HER2+.

2.1.3 Valorisation économique des séances et séjours hospitaliers

Deux échelles de tarifs sont fixées annuellement par arrêté et publiées au Journal Officiel de la République Française (JORF) (97). La première concerne les établissements publics et privés participant au service public (PSPH) (ex-DGF) incluant les rémunérations des personnels médicaux et construite à partir de l'étude nationale des coûts complets (ENCC). L'ENCC porte sur un échantillon d'établissements volontaires sélectionnés dans chacun des deux secteurs (public et privé) dont l'objectif est d'établir une hiérarchisation des coûts propres à chacun des secteurs et qui serve de référentiel à l'établissement des tarifs officiels. La seconde échelle s'applique aux établissements privés (ex-OQN) et exclut les honoraires des

praticiens libéraux qui sont fixés à l'acte. Ces différences de barèmes visent à tenir compte des spécificités des deux secteurs en termes de mission et de nature des charges. Chaque GHM comporte un tarif donné par le GHS. Par exemple, le séjour d'un patient admis en hospitalisation de jour pour craniotomie pour traumatisme (GHM 01C031) sera facturé selon le tarif nominal du GHS fixé à 3 730,63€ pour un établissement public et à 1 722,25€ pour un établissement privé (**Figure 12**). Plusieurs ajustements destinés à tenir compte au mieux des réalités de l'activité hospitalière et à ajuster la valorisation économique des séjours peuvent être appliqués au taux nominal des GHS fixé par arrêté. A certains GHS correspondent ainsi des bornes basses et des bornes hautes qui reflètent les durées minimales et maximales de séjours observées dans le GHM (par exemple, de 4 à 19 jours pour une craniotomie pour traumatisme de niveau 1). Les bornes basses permettent de réduire le tarif nominal du GHS d'un séjour dont la durée est anormalement basse. Dans le cas du GHM 01C031 par exemple, si un décès survient et réduit la durée de séjour à 2 jours, une réduction forfaitaire de 50% par rapport au tarif nominal sera appliquée. A contrario, la borne haute permet d'augmenter la valorisation des séjours dont la durée de séjour est anormalement haute pour le GHM. La valorisation est alors augmentée par journée d'hospitalisation à l'aide du tarif EXH par rapport au tarif nominal (Ex : GHM 01C031 : durée de séjour de 23 jours soit 4 jours de plus que la borne haute observée: 3 730,63€ + (4 x 115,49€) = 4 192,59€). La valorisation des séances repose sur le principe du « prix x volume » (ex : GHM 28Z07Z : Chimiothérapie pour tumeurs en séances). Chaque séance sera facturée au taux nominal de référence. C'est le cas des chimiothérapies administrées en séances.

Figure 12 Exemple de tarif nominal fixé par arrêté (extrait du Journal officiel de la République française)

ANNEXES

ANNEXE I

TARIFS DES GHS ET DES SUPPLÉMENTS DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ
MENTIONNÉS AUX A, B ET C DE L'ARTICLE L. 162-22-6 DU CODE DE LA SÉCURITÉ SOCIALE

I. – Les tarifs des forfaits GHS et des montants des extrêmes haut (EXH) et extrêmes bas (EXB) sont fixés comme suit :

GHS	GHM	LIBELLÉ DU GHM	BORNES basses	BORNES hautes	TARIF (en euros)	FORFAIT EXB (en euros)	TARIF EXB (en euros)	TARIF EXH (en euros)
22	01C031	Craniotomies pour traumatisme, âge supérieur à 17 ans, niveau 1	4	19	3 730,63		322,07	115,49
23	01C032	Craniotomies pour traumatisme, âge supérieur à 17 ans, niveau 2	7	38	8 375,28	4 644,65		86,99
24	01C033	Craniotomies pour traumatisme, âge supérieur à 17 ans, niveau 3	7	79	12 726,84	4 351,56		69,56
25	01C034	Craniotomies pour traumatisme, âge supérieur à 17 ans, niveau 4	12	124	15 857,00	3 130,16		239,68

La prise en compte des comorbidités associées (CMA) permet aussi d'ajuster la valorisation économique des séjours en fonction de la sévérité des cas traités. Dans la dernière classification des GHM (version 11), les CMA ont été intégrées sous forme de niveaux allant de 1 à 4 pour la plus sévère. Le tarif nominal du GHS croit ainsi en fonction des niveaux de sévérité. Les suppléments journaliers sont aussi pris en compte dans le cas de soins coûteux comme la réanimation (REA), les soins intensifs (STF) ou encore la surveillance continue (SRC). Enfin, des critères géographiques permettent d'ajuster la valorisation économique des séjours en fonction de coefficients correcteurs liés au classement de l'établissement, aux éventuels surcoûts géographiques supportés par l'établissement (ex : coût du foncier) et à un coefficient de transition visant à lisser l'impact de réforme de la T2A. Un autre ajustement est né de la mesure 46 du Plan Cancer 2003-2007 sur le financement des médicaments innovants qui sont trop coûteux pour être intégrés dans le GHS (98). Pour assurer un accès équitable des patients à ces molécules onéreuses, une liste révisable de molécules onéreuses fixée par arrêté a été créée. Ces molécules font l'objet d'un financement en sus, c'est-à-dire additionnel au paiement du GHS, afin de ne pas introduire une trop grande variabilité des ressources consommées au sein du GHM. Ces molécules sont facturées par l'établissement de soins à l'Assurance Maladie sur la base du prix d'achat payé par l'établissement majoré d'une marge d'intérressement au regard du tarif de référence.

2.1.4 Méthodes utilisées pour l'analyse et l'extraction des données du PMSI-MCO

Analyse de l'activité hospitalière de chimiothérapie (données agrégées)

L'analyse de l'activité hospitalière a été réalisée à partir des statistiques par GHM publiées en ligne et qui ont permis d'estimer le nombre de séances et de séjours hospitaliers par GHM et par année à partir des codes de GHM entre 2006 et 2011 (96). L'activité de chimiothérapie regroupe plusieurs codes de GHM en fonction du type de chimiothérapie (anticancéreuse ou infectieuse) et du type d'hospitalisation (hôpital de jour, hospitalisation complète ou conventionnelle). Les séances de chimiothérapie réalisées en hôpital de jour comportent une entrée et une sortie du patient le même jour tandis que les séjours de chimiothérapie correspondent aux

séjours avec la prise en charge de nuitées (soit une durée moyenne de séjour supérieure à 1 jour, DMS >1) (**Tableau 4**). L'analyse a également été étendue à l'activité de chimiothérapie réalisée en hospitalisation à domicile (HAD) à partir de la base PMSI-HAD et de l'Echelle Nationale des Coûts Complets (ENCC-HAD 2009) publiée en décembre 2011 à l'aide des codes de Groupes Homogènes de Prise en Charge (GHPC) relatifs à la chimiothérapie anticancéreuse en HAD (**Tableau 5**) (99) (100).

Tableau 4 Codes GHM utilisés dans l'analyse des bases PMSI-MCO 2006-2011

Code GHM	Intitulé du GHM
Chimiothérapie en hospitalisation de jour	
28Z07Z	Chimiothérapie pour tumeur, en séances
Chimiothérapie en hospitalisation complète (hospitalisation conventionnelle) (DMS >1)	
17M061	Chimiothérapie pour autre tumeur, niveau 1
17M062	Chimiothérapie pour autre tumeur, niveau 2
17M063	Chimiothérapie pour autre tumeur, niveau 3
17M064	Chimiothérapie pour autre tumeur, niveau 4
17M06T	Chimiothérapie pour autre tumeur, très courte durée
17M051	Chimiothérapie pour leucémie aigüe, niveau 1
17M052	Chimiothérapie pour leucémie aigüe, niveau 2
17M053	Chimiothérapie pour leucémie aigüe, niveau 3
17M054	Chimiothérapie pour leucémie aigüe, niveau 4

Tableau 5 Codes GHPC utilisés dans l'analyse de la base ENCC-HAD 2009

Chimiothérapie en hospitalisation à domicile	
Code GHPC	Motif Principal de Prise en charge (MPP) / Motif Principal Associé (MPA)
0475	05 - chimiothérapie anti-cancéreuse / 00 - pas de protocole associé
0476	05 - chimiothérapie anti-cancéreuse / 00 - pas de protocole associé
0477	05 - chimiothérapie anti-cancéreuse / 00 - pas de protocole associé
0478	05 - chimiothérapie anti-cancéreuse / 00 - pas de protocole associé
0505	05 - chimiothérapie anti-cancéreuse / 07 - prise en charge de la douleur
0506	05 - chimiothérapie anti-cancéreuse / 07 - prise en charge de la douleur
0507	05 - chimiothérapie anti-cancéreuse / 07 - prise en charge de la douleur
0512	05 - chimiothérapie anti-cancéreuse / 08 - autres traitements
0514	05 - chimiothérapie anti-cancéreuse / 08 - autres traitements
0547	05 - chimiothérapie anti-cancéreuse / 13 - surveillance post chimiothérapie
0607	05 - chimiothérapie anti-cancéreuse / 25 - prise en charge psychologique et/ou sociale

La valorisation économique de l'activité de chimiothérapie a été conduite sur les séances de chimiothérapie anticancéreuse réalisées en hôpital de jour (HDJ) (GHS 28Z07Z) qui représentent le mode de prise en charge le plus fréquent. Les revenus d'activités générés ont été estimés en multipliant le nombre de séances dans chacun des secteurs hospitaliers par le tarif nominal du GHS correspondant (GHS 28Z07Z) : 385,95€ (public) et 295,51€ (privé) d'après les tarifs officiels 2011 publiés au JORF. Cette estimation ne prend pas en compte les recettes éventuelles générées par les marges d'intéressement applicables aux molécules onéreuses. Cette information n'est pas disponible et peut varier selon les établissements de santé et les accords conclus. La simulation des pertes de recettes hospitalières liées à l'usage des TAO a été réalisée à partir des séances de chimiothérapie en HDJ en prenant comme référence le montant des recettes hospitalières générées par la chimiothérapie intraveineuse en séances en 2011 (2 millions de séances). Nous avons simulé ce que représenterait la perte de recettes si 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, ou 50% des chimiothérapies intraveineuses étaient réalisées en dehors de l'hôpital par le biais des TAO auto-administrés par les patients. Les séjours de chimiothérapie en hospitalisation complète n'ont pu être valorisés faute d'information sur la durée de chacun des séjours permettant d'ajuster le tarif en cas de dépassement des bornes basses et hautes de chaque GHM. Enfin, la variabilité des modalités de tarification de la chimiothérapie administrée en HAD ne permet pas de valoriser de façon satisfaisante les recettes issues de ce mode de prise en charge.

Extraction des données du PMSI-MCO (données chainées)

L'extraction des données du PMSI se base sur la définition d'un algorithme conditionné par la question de recherche posée. Dans cette recherche, l'extraction et l'analyse des données a été réalisée en plusieurs étapes (75) (**Annexe 2**):

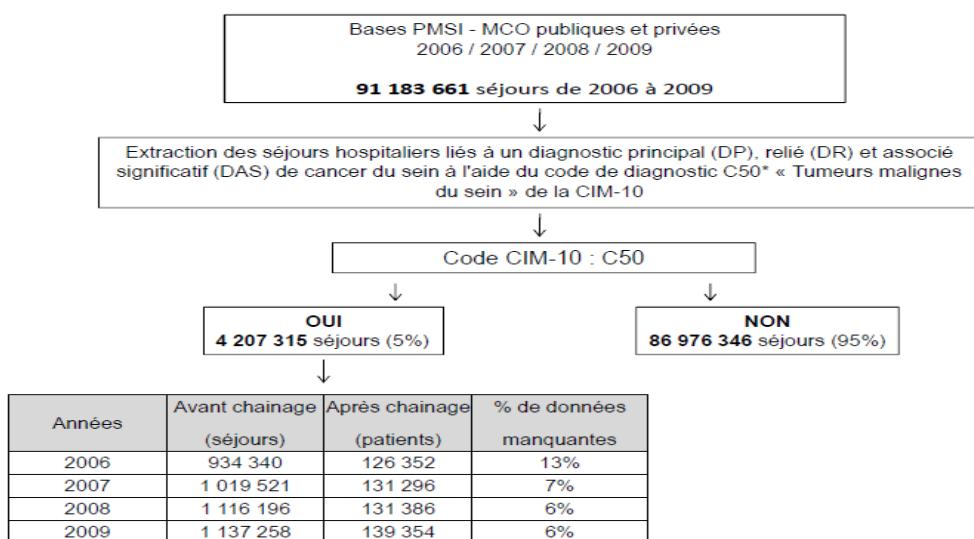
- Analyse des données à partir des bases PMSI-MCO 2006-2009
- Extraction des séjours hospitaliers portant un diagnostic principal (DP), associé (DA) ou relié (DR) de cancer du sein (code C50 de la CIM-10) : les DA/DR ont été inclus dans l'analyse pour assurer un recueil exhaustif des cas de cancer du sein (ex : prise en compte des patients ayant un cancer du sein découvert à l'occasion d'une hospitalisation pour un autre motif principal)

- Exploration du caractère métastatique de la maladie par la recherche des codes diagnostics correspondants :

C77	Tumeur maligne des ganglions lymphatiques, secondaire et non précisée
C78	Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs
C79	Tumeur maligne secondaire d'autres sièges

- Chainage des données de séjours pour estimer le nombre de patients concernés par un cancer du sein avec ou sans métastases
- Utilisation du FICHCOMP pour les établissements publics afin d'identifier les patients ayant reçu du trastuzumab, thérapie ciblée anti-HER2, utilisée comme molécule traceuse du statut HER2+ (Hypothèse : tous les patients traités par trastuzumab ont un cancer du sein HER2+).
- Valorisation économique des séances et séjours selon le principe du « prix x volume » à partir des tarifs publiés au JORF pour les séjours et les molécules onéreuses. Valorisation incluant les suppléments soins intensifs et réanimation.

Figure 13 Algorithme d'extraction des données du PMSI-MCO utilisé dans l'analyse du fardeau du cancer du sein HER2+



Source: Production personnelle

Note: Les données manquantes sont liées à l'absence d'identifiant patient pour certains séjours permettant de chainer les données. Les séjours sans identifiant patient ont donc été exclus de l'analyse. Cependant, on note une amélioration de la qualité du codage sur la période 2006-2009 avec une baisse du pourcentage de données manquantes.

2.2 Analyse d'impact budgétaire

2.2.1 Place de l'analyse d'impact budgétaire dans l'évaluation médico-économique

La modélisation fait partie des outils utilisés pour évaluer l'impact des interventions de santé. Elle est recommandée lorsque l'observation directe n'est pas envisageable (ex : pathologie d'incidence trop faible pour conduire une étude épidémiologique) où que les incertitudes sont trop importantes (21). Les modèles coût-efficacité/coût-utilité/coût-bénéfice et les modèles d'impact budgétaire (MIB) sont les deux outils de modélisation. Le MIB permet de simuler l'impact financier de l'introduction d'une nouvelle intervention de santé par rapport aux stratégies thérapeutiques existantes en termes de coût de traitement sur un horizon temporel déterminé et selon une perspective définie (Assurance Maladie, hôpital, unité médicale ...). Il permet aussi de mettre en évidence les ressources évitées par la stratégie thérapeutique à évaluer (**Figure 14**). Dans le cadre de l'évaluation du médicament, le MIB est un outil d'analyse complémentaire de l'ACE ou l'ACU qui permettent de déterminer la stratégie de santé ayant le meilleur ratio coût-résultat. Une fois qu'il a été démontré que la nouvelle stratégie de santé évaluée possède un ratio coût-résultat acceptable, le MIB permet de déterminer son impact strictement financier pour la collectivité. Le MIB est donc un outil pouvant accompagner les négociations de prix des nouveaux traitements avec les autorités compétentes (Comité Stratégique des Produits de Santé, CEPS). Ces deux modèles répondent donc à des objectifs différents mais complémentaires de l'EME.

2.2.2 Justification de la méthodologie utilisée

Dans le guide de l'EME (HAS), il est rappelé qu'une analyse d'impact budgétaire n'a de sens que lorsque l'efficacité des produits a été préalablement évaluée. Dans le cas du cancer du sein métastatique HER2+, l'étude de Phase III EGF 100151 a prouvé l'efficacité du lapatinib en association à la capécitabine dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2+ chez les patientes en progression après un traitement par trastuzumab et qui a donné lieu à l'AMM (79). L'efficacité du trastuzumab a également été démontrée au stade métastatique dans l'ensemble des indications couvertes par l'AMM (jusqu'à progression de la maladie) et dans les

indications relevant d'un PTT (notamment au-delà de la progression de la maladie) (**Figure 5**). L'efficacité du trastuzumab en association à la capécitabine au-delà de la progression métastatique a par ailleurs été démontrée dans une étude randomisée conduite chez 156 patients en progression métastatique après un traitement par trastuzumab (capécitabine *versus* capécitabine + trastuzumab) (Von Minckwitz, 2009) (101). Le PTT trastuzumab-capécitabine a été validé sur la base de ces données.

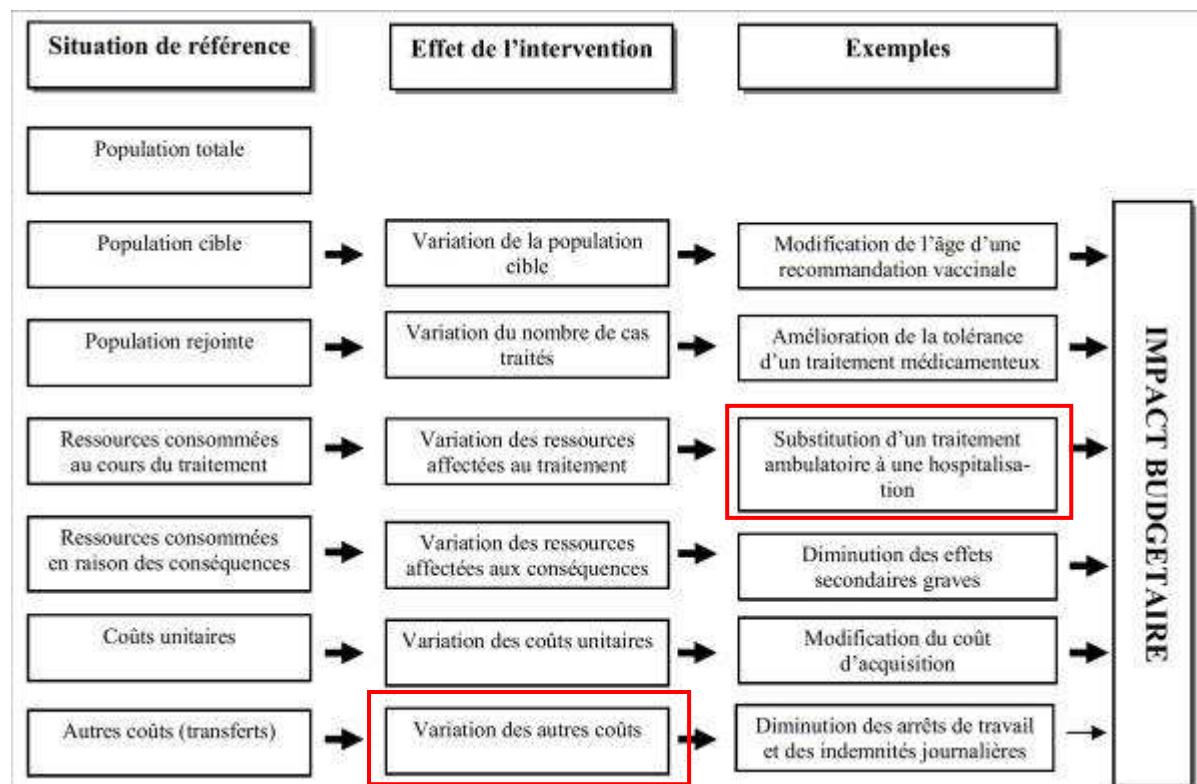
Seules deux études coût-résultat ont documenté l'évaluation médico-économique du lapatinib. L'analyse coût-utilité de Le QA (2009) (102) a comparé l'association lapatinib + capécitabine à la capécitabine en monothérapie et a conclu à un ratio coût-efficacité non acceptable de l'association pour le système de santé américain. Une seconde analyse coût-efficacité conduite par Delea T et al. (2011) (103) a comparé le traitement par lapatinib + capécitabine à la capécitabine seule et au trastuzumab + capécitabine et a conclu également à un ratio coût-efficacité non acceptable de la stratégie lapatinib + capécitabine par rapport à la capécitabine en monothérapie pour le système soins anglais. En revanche, l'étude a montré que l'association lapatinib + capécitatine était la *stratégie dominante* par rapport à l'association trastuzumab + capécitabine. La limite de ces études réside principalement dans le fait qu'elles ne replacent pas l'évaluation du médicament dans l'ensemble de la prise en charge et que les données produites dans un contexte médico-économique donné sont difficilement transposables à un autre contexte. Nous avons donc développé une analyse spécifique au contexte hospitalier français par le biais d'un MIB afin :

- (1) de quantifier l'impact budgétaire du lapatinib associé à la capécitabine dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2+
- (2) d'estimer les ressources évitées par la substitution de l'hospitalisation liée à l'administration d'un traitement intraveineux (trastuzumab) par des TAO (lapatinib et capécitabine).

L'analyse a été conduite d'après les recommandations du Collège des Economistes de la Santé (CES) (7) et de l'International Society for Pharmacoeconomics and

Outcomes Research (ISPOR) (104). La méthodologie détaillée (paramètres et hypothèses du modèle, estimation des paramètres cliniques et économiques, analyses de sensibilité) figure dans la Partie 4 du manuscrit qui présente les résultats de l'étude.

Figure 14 Schéma générique d'une analyse d'impact budgétaire



Source : Guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire. Collège des Economistes de la Santé. Juillet 2008 (7).

Note : Les encadrés rouge représentent les dimensions analysées dans le modèle d'impact budgétaire qui a été réalisée dans ces travaux de recherche.

2.3 La Méthode des Choix Discrets (ou analyse conjointe)

2.3.1 Place des études de préférences dans l'évaluation médico-économique

D'après le guide méthodologique des études post-inscription de la HAS, la description de l'impact d'une technologie de santé peut se faire en termes d'analyse d'impact budgétaire mais aussi d'acceptabilité. La HAS a inscrit les études de préférences dans le champ des « Patient Reported Outcomes » (PROs) permettant notamment d'apprécier l'acceptabilité ou la satisfaction des patients pour une intervention de santé (21). Toutefois, ces méthodes peuvent également être utilisées auprès d'autres acteurs du système de soins comme les professionnels de santé chargés de mettre en œuvre les traitements et qui, par conséquent, sont également acteurs de la diffusion des nouvelles interventions de soins (36). Cette approche a été retenue dans notre analyse afin de déterminer les facteurs influençant la décision thérapeutique des médecins dans le cadre de la prescription de chimiothérapie et en particulier le coût d'administration du traitement. L'analyse des préférences individuelles est complémentaire des modélisations médico-économiques qui permettent de déterminer les stratégies de soins les plus efficientes et leur impact budgétaire mais qui ne donnent aucune information sur l'acceptabilité de ces nouvelles interventions de santé auprès des acteurs chargés de les mettre en œuvre ou des patients susceptibles d'en bénéficier, et qui conditionne en partie la diffusion des technologies de santé. L'analyse des préférences est donc un outil complémentaire de l'évaluation coût-résultat et budgétaire des technologies de santé en ce qu'elle permet de déterminer la pertinence clinique du bénéfice additionnel démontré par les analyses médico-économiques. Les analyses coûts-résultat et les analyses d'impact budgétaire ne peuvent pas répondre à cette dimension dans la mesure où elles ne font que traduire la valeur ajoutée du bien sur une dimension : l'équivalent monétaire. En d'autres termes, l'introduction d'une innovation thérapeutique peut avoir un rapport coût-efficacité acceptable pour le payeur par rapport à des stratégies de prise en charge existantes mais cette information économique ne préjuge pas de sa valeur ajoutée en termes cliniques pour le patient ou le médecin. L'apport de l'évaluation des préférences dans une approche

d'évaluation médico-économique a donc toute sa pertinence en ce qu'elle permet la prise en compte des préférences individuelles dans la décision publique et peut ainsi constituer un outil de priorisation.

La préférence pour les TAO a été évaluée chez les patients (50) mais pas chez les médecins. Une analyse des préférences des médecins est nécessaire pour comprendre et objectiver les mécanismes de décision thérapeutique. Afin de comprendre les motivations et les freins de prescription aux TAO, une analyse du point de vue des médecins par une évaluation des préférences a été conduite à l'aide de la méthode des choix discrets (MCD) d'après les recommandations de la littérature méthodologique (105) (106) (107) (108) (109).

2.3.2 Les outils de mesure des préférences en sciences économiques et sociales

En sciences économiques et sociales, deux approches économétriques principales existent pour évaluer les préférences (ou *disposition à payer*) des individus pour un bien donné. La première méthode est fondée sur l'évaluation contingente. Elle consiste à interroger les individus sur leur préférence pour un bien ou un état de santé donné à l'aide d'outils génériques courts (ex : EQ-5D, échelle visuelle analogique¹⁰ (EVA)) ou plus complexes (ex : standard gamble (SG) ; time trade off (TTO)). L'individu est amené à révéler sa préférence pour chacune des activités de santé qui lui sont proposées. L'évaluation contingente revêt donc un caractère unidimensionnel en ce qu'elle ne permet pas d'apprécier le poids relatif des différents éléments du bien évalué (échelle non comparative). De plus, à l'exception des outils génériques courts, les notions de risque ou de pari et les instruments utilisés (roues et réglettes) mobilisés dans les méthodes de révélation des préférences par SG et TTO sont parfois d'un usage peu aisé et de compréhension difficile pour certaines maladies voire non adaptée à certaines questions (110). Ces méthodes classiques de mesure d'utilité (EQ-5D, SG, TTO) permettent principalement d'estimer des

¹⁰ Echelle de Likert permettant aux individus interrogés de décrire leur situation ou état de santé sur une échelle graduée (ex : Mesure de la douleur sur une échelle graduée de « Absence de douleur » à « Douleur très intense »).

utilités qui sont ensuite utilisées dans des modèles médico-économiques pour ajuster le critère d'efficacité à l'utilité estimée par les personnes interrogées (QALY's).

Plus récemment, l'analyse conjointe a permis de dépasser certaines limites de l'évaluation contingente. Très utilisée dans les pays anglo-saxons et dans les domaines de l'environnement et des transports, l'analyse conjointe consiste à évaluer les préférences des individus en leur présentant plusieurs choix de scénarii. Il existe donc des échelles comparatives et non comparatives. Dans les échelles comparatives, les items sont directement comparés entre eux (ex : Préférez-vous un traitement par voie orale ou par voie intraveineuse ?). Dans le cas d'une analyse plus complexe où les dimensions sont interdépendantes, il est recommandé d'utiliser des outils de mesure composite qui permettent de combiner plusieurs indicateurs dans une seule mesure. Ces derniers permettent de mesurer des concepts complexes et de retirer une plus grande richesse d'informations (**Tableau 6**).

Tableau 6 Méthodes d'évaluation des préférences en sciences sociales

	Standard gamble (SG)	Time trade off (TTO)	Echelle visuelle analogique (EVA)	Méthode de Choix Discrets (MCD)	Instruments d'utilité multi- attributs
Description de la méthode	Choix entre un état de santé parfait avec un risque de mort ou un état de santé incertain mais provisoire	Choix entre une période de temps passée dans un état de santé donné avec une probabilité donnée et une période plus courte dans un état de santé parfait	Indiquer sa préférence pour un état de santé sur une échelle de Likert graduée (mauvais état de santé à état de santé parfait)	Choix entre plusieurs scénarios fictifs, dont le niveau des attributs, varient d'un scenario à l'autre obligeant l'individu à arbitrer entre ces différents attributs	Compléter un outil générique de mesure de l'état de santé qui est ensuite traduit en scores d'utilité
Arbitrage entre différents états	oui	oui	non	oui	non
Utilité	Eclairer la décision clinique	Eclairer la décision clinique	Eclairer la décision clinique	Eclairer la décision clinique Eclairer la décision politique	Eclairer la décision politique (ex : analyse coût-utilité)

2.3.3 Définition de la Méthode des Choix Discrets

La méthode des choix discrets (MCD) ou (DCE, *Discrete Choice Experiment*) consiste à présenter aux individus interrogés des scénarii dans lesquels les niveaux des attributs qui caractérisent le bien à évaluer varient d'un scenario à l'autre, et à leur demander d'indiquer leur scénario favori. Chaque scénario comporte divers

attributs¹¹, qui sont les dimensions de l'activité de santé à évaluer, et dont les niveaux¹² varient d'un scénario¹³ à l'autre (**Figure 15**). Cette méthode permet donc de rendre compte des arbitrages opérés par les individus, en situation de choix, entre les différents attributs du bien évalué et notamment entre le coût de ce bien et ses autres attributs. La MDC permet donc de recueillir des utilités marginales entre les différents attributs du bien qui sont utilisées pour évaluer la DAP des individus, un meilleur taux de réponse et une plus grande richesse d'information. Elle permet ainsi de modéliser le processus décisionnel. Enfin, cette méthode est intéressante en ce qu'elle rapproche les individus interrogés des conditions réelles d'utilisation des technologies de santé où les patients et les professionnels de santé doivent arbitrer en prenant en considération plusieurs éléments simultanément pour établir leur choix. La complexité du choix d'un traitement par chimiothérapie peut donc adaptée à ce type d'analyse.

Figure 15 Exemple de choix de scenario dans le traitement de l'ostéoporose

Please, compare 'Treatment A' with 'Treatment B', and 'No treatment'. Which preventive treatment for osteoporosis do you prefer?

	Treatment A	Treatment B	No treatment
Route of drug administration	Tablet once a week	Injection by GP every 4 months	Not applicable
10-year risk reduction of a hip fracture	10%	25%	0%
Nausea (during two hours after use)	Yes	No	No
Total treatment duration	2 years	5 years	0 years
Total cost to you (thus per month)	€ 0 (€ 0)	€ 120 (€ 2)	€ 0 (€ 0)

Which treatment do you prefer? 0 Treatment A 0 Treatment B 0 No treatment

Source: De Bekker-Grob et al., Osteoporosis Int. 2008 (111)

¹¹ Composantes qui caractérisent le bien à évaluer. Les attributs doivent être déterminants, indépendants, manipulables par les personnes interrogées et ils doivent décrire complètement le bien évalué.

¹² Différentes modalités d'un attribut. Chaque attribut doit comporter au minimum deux niveaux qui peuvent être quantitatifs (ex : taux de survie : 10% ou 30%) ou qualitatif (ex : qualité des soins : bonne ou mauvaise).

¹³ Modèle de préférence proposé aux individus. L'individu devra faire son choix entre deux scénarios au minimum, un troisième scénario, le plus souvent associé à l' « absence d'intervention » peut être proposé. Chaque scénario est composé d'une liste d'attributs eux même définis par deux niveaux au minimum ou plus.

Partie 3

Partie 3 - Résultats : Enjeux économiques et organisationnels liés à l'utilisation des traitements anticancéreux oraux

3.1 Situation des traitements anticancéreux oraux sur le marché officinal et environnement réglementaire

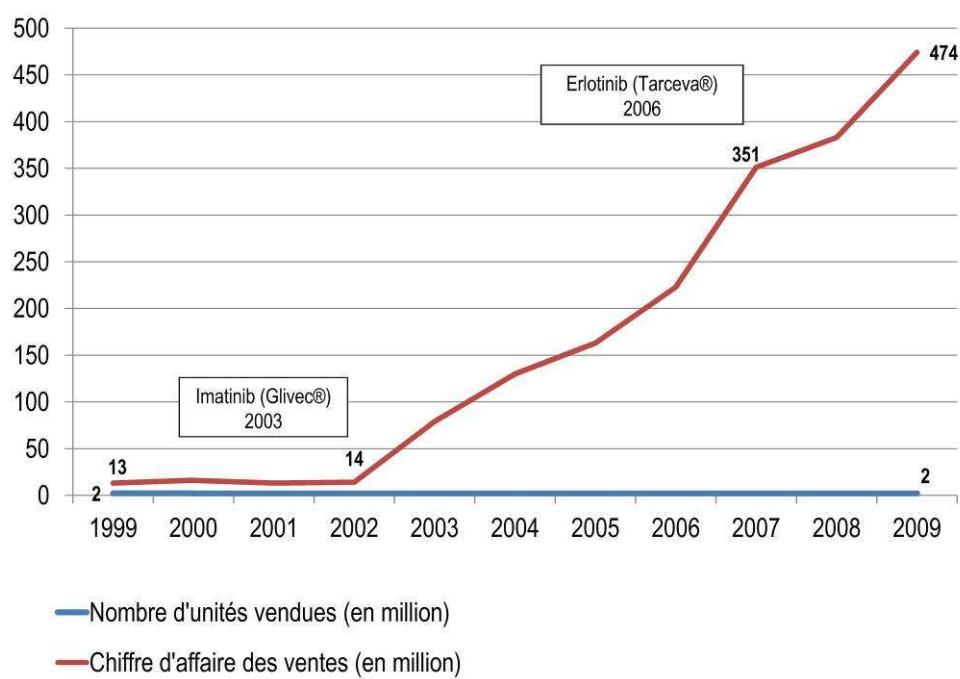
D'après les experts de la Task Force du NCCN (45), un quart des molécules actuellement en développement le sont sous forme orale. Dans une revue de littérature, Halfdanarsan TR et al. estiment qu'environ 10% des molécules anticancéreuses sous actuellement disponibles sous forme orale (112). Il reste assez difficile d'estimer le poids relatif des TAO et leur évolution dans la prise en charge du cancer mais d'après le dernier rapport de l'Institut national du cancer (INCa) sur la situation des cancers en 2010, le chiffre d'affaires des anticancéreux en officine de ville est passé de 16 à 382 millions d'Euros entre 2000 et 2008 tandis que le nombre d'unités vendues est resté constant (environ 2 millions) (**Figure 16**) (113). La commercialisation de thérapies ciblées innovantes et coûteuses comme l'imatinib (2003) et l'erlotinib (2006) contribuent à expliquer cette forte croissance en valeur sur la période 1999-2009 (+43,1%). Cette tendance devrait se confirmer notamment avec les molécules orales actuellement en développement dans le mélanome, le cancer du poumon et le cancer colorectal (114).

L'analyse plus précise de la liste des chimiothérapies disponibles sous forme orale (**Annexe 5**) et de leur date d'autorisation de mise sur le marché a confirmé une augmentation de la mise à disposition des formes orales entre la fin des années 1990 et le début des années 2000 (**Figure 17**). Nous avons ainsi déterminé que la plupart des molécules orales disponibles concernent l'hématologie, les cancers du sein, du poumon et de la prostate (**Figure 18**).

Aux Etats-Unis, un rapport américain au sénateur rédigé par le Département Assurantiel du Texas a estimé qu'une quarantaine de molécules par voie orale étaient approuvées par la Food And Drug Administration (FDA) et étaient recommandées dans le traitement de 54 types de cancer (115).

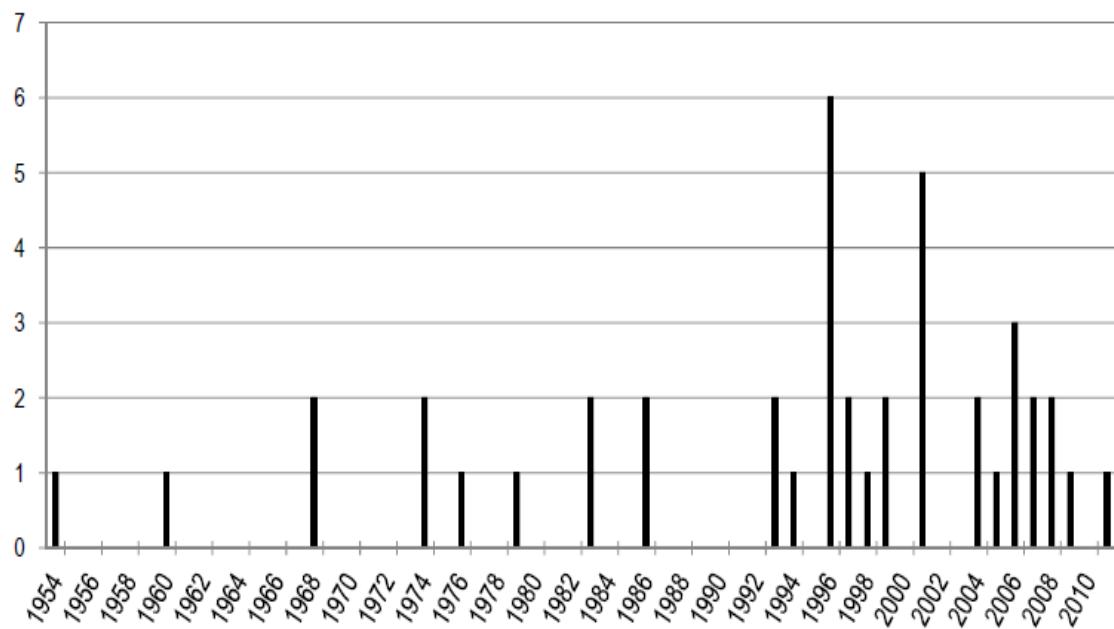
D'après le dernier rapport d'analyse de vente de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (47), deux molécules orales figurent parmi les 50 molécules anticancéreuses les plus vendues en officine en 2009 (en valeur): Glivec® (8^{ème}/50) et Tarceva® (50^{ème}/50). En quantité, aucun antinéoplasique par voie orale ne ressort de ce classement ce qui souligne à la fois une faible diffusion des anticancéreux oraux en volume mais un fort impact en termes de prix dans le secteur des soins de ville (47).

Figure 16 Evolution des ventes et du chiffre d'affaire des traitements anticancéreux en officine de ville



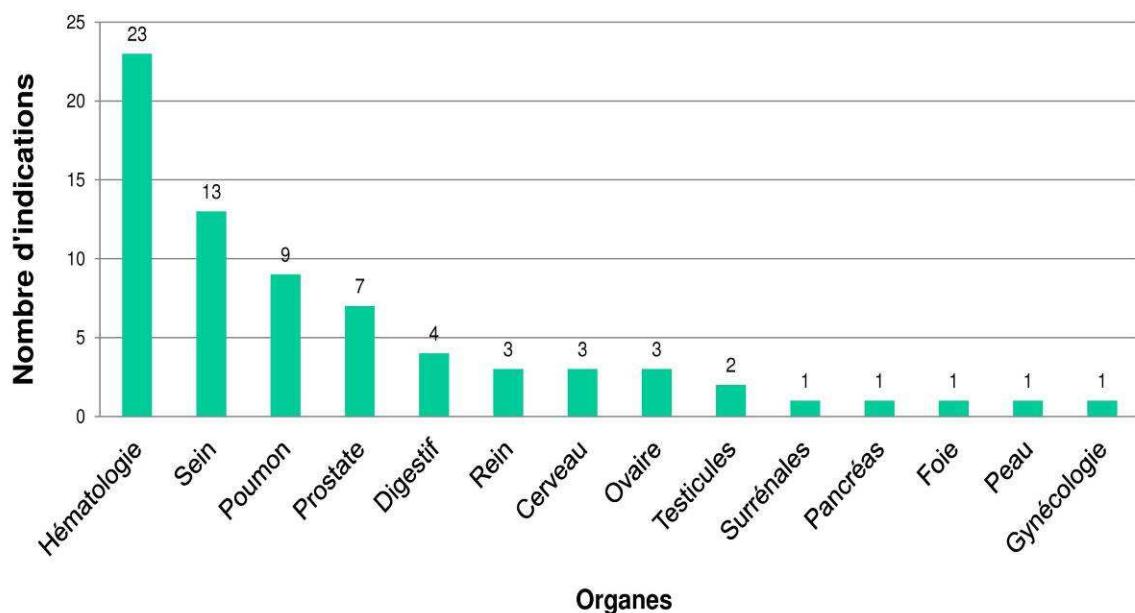
Source: Production personnelle (à partir des données INCa, 2011 (113))

Figure 17 Evolution du nombre d'autorisation de mise sur le marché des molécules anticancéreuses orales en France (1954 - 2011)



Source: Production personnelle (à partir de l'analyse des Avis de la Commission de Transparence (116), HAS et des données de l'ANSM (117) et de l'OMEDIT Centre et Haute-Normandie (118)(119))

Figure 18 Répartition des indications de traitements anticancereux oraux par organes



Source: Production personnelle. Analyse conduite à partir des 49 molécules anticancéreuses orales répertoriées et commercialisées en France. Plusieurs molécules couvrent plus de deux indications thérapeutiques. L'hématologie (tumeurs liquides) représente la catégorie d'organe la plus traitée par les TAO, devant les cancers du sein, du poumon et de la prostate.

Malgré la mise à disposition croissante des anticancéreux sous forme orale, leur utilisation reste stable et suggère une sous-utilisation des TAO en médecine de ville malgré les évolutions du contexte politique et réglementaire. Des mesures phares ont été adoptées au début des années 2000 qui ont accompagné le développement des TAO. Ces mesures s'inscrivent principalement dans le cadre du Plan Cancer 2003-2007 (98). Parmi les six chapitres opérationnels et prioritaires de ce Plan, la commission d'orientation sur le cancer a réaffirmé sa volonté de « *faciliter la chimiothérapie à domicile et plus généralement les soins à domicile* » (Mesure 41). Pour rendre cet objectif opérationnel, trois mesures importantes ont été mises en place. La première s'est traduite par la mise en œuvre de places supplémentaires en hospitalisation à domicile (HAD). Dans le Plan Cancer 2009-2013, il n'est pas spécifiquement fait mention des soins à domicile mais la Mesure 21.1 vise à « *Faciliter l'accès aux traitements par molécules innovantes* » qui intègrent les nouvelles thérapies ciblées orales (Ex : imatinib, gefitinib, dasatinib, sunitinib, erlotinib, nilotinib, lapatinib) (93). La seconde mesure a été la « levée de la réserve hospitalière », dite « rétrocession hospitalière », adoptée en 2004 et qui a eu un impact économique et pharmaceutique sur les médicaments parmi lesquels on compte un certain nombre d'anticancéreux (116). L'objectif de cette mesure était de faciliter l'accès des patients à des médicaments n'exigeant pas une dispensation stricte à l'hôpital et pouvant être dispensés en ville. Cette mesure a permis aux pharmacies hospitalières (PUI) de mettre directement à disposition des patients ambulatoires, une liste déterminée de médicaments en vente parmi lesquels des TAO. Le rapport de l'Afssaps sur l'analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux a montré que la classe des antinéoplasiques et immunomodulateurs était la 4^{ème} des 10 classes les plus vendues en valeur en officine (47). Cette classe représentait 10% du marché officinal en valeur en 2009 contre 2,2% en 1999. La levée de la réserve hospitalière a ainsi favorisé une croissance des anticancéreux plus rapide en officine de ville qu'à l'hôpital. Selon la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES), les chimiothérapies orales représentaient 93% des rétrocessions en volume et 96% en valeur.

3.2 Enjeux économiques de l'activité de chimiothérapie pour les établissements de santé français

3.2.1 Contexte : un modèle économique hospitalier basé sur la tarification à l'activité (T2A)

En France, le système de financement des dépenses hospitalières a subi plusieurs évolutions majeures afin de réguler les dépenses de santé. Avant 1983, l'activité hospitalière était financée selon le principe d'un prix de journée multiplié par la durée de séjour de telle sorte que plus la durée de séjour était longue, plus la rémunération perçue par l'établissement était importante. Jugé inflationniste, ce système a été abandonné en 1983 avec l'adoption de la *dotation globale de financement* (DGF) pour les établissements publics hospitaliers et qui reposait sur un principe d'enveloppe budgétaire annuelle fixée a priori pour chaque hôpital devant s'engager à ne pas dépasser cette enveloppe. Le principe du « prix x volume » permettait de réviser les prix de journée et les forfaits à la baisse sur la base du volume d'activité réalisée. Pour les établissements privés, l'*objectif quantifié national* (OQN) a été adopté pour tenter de réguler les dépenses de santé. L'OQN visait à fixer aux cliniques un objectif annuel de taux d'évolution des dépenses. L'ordonnance du 24 avril 1996 (Plan Juppé) a renforcé l'objectif de ralentissement de la forte croissance des dépenses hospitalières fondé sur les lois annuelles de financement de la Sécurité sociale (LFSS) et l'*Objectif national des dépenses d'assurance maladie* (ONDAM). La loi du 27 juillet 1999 a annoncé la mise en place du système de tarification à l'activité (T2A) qui prévaut actuellement avec le lancement d'une expérimentation entre 2000 et 2005 portant sur de nouveaux modes de tarification des établissements publics et privés fondés sur une tarification à la pathologie. Ce système s'inspire du modèle DRG. L'objectif de ce système était, à partir du *case mix* (éventail des pathologies traitées dans l'établissement), d'établir des groupes homogènes de patients dont la prise en charge mobilise des ressources relativement homogènes. Cet objectif a été repris en France avec le plan Hôpital 2007 adopté en 2002 et qui a réformé le financement des activités de médecine, chirurgie et obstétrique (MCO) avec l'établissement de la T2A s'appliquant à tous les établissements et à l'ensemble des activités (hospitalisation de jour, hospitalisation conventionnelle, hospitalisation à domicile, consultations et soins externes). La T2A a été adoptée par la LFSS de 2004 reprise dans l'ordonnance du 2 mai 2005 qui a

annoncé la mise en place de cette nouvelle gouvernance dans un contexte économique de déséquilibre des comptes. La T2A consiste donc à rémunérer l'activité hospitalière mesurée par les GHM. Le financement des ressources hospitalières dépend désormais du nombre et de la nature des actes et des séjours réalisés. Elle a été conçue pour améliorer l'efficience du système de soins et rationnaliser les dépenses hospitalières. Sa montée en charge, c'est-à-dire sa mise en application, s'est faite progressivement et en fonction des spécificités des secteurs public et privé. Le secteur public a progressivement augmenté la part de son activité tarifée à l'activité : 10% en 2004, 25% en 2005, 35% en 2006, 50% en 2007 et 100% en 2008 avec un maintien en parallèle d'une dotation annuelle complémentaire (DAC) pour aider les établissements à réaliser la transition vers le système de T2A. Depuis le 1^{er} janvier 2008, l'ensemble de l'activité du secteur public est financé par la T2A. Pour le secteur privé, le passage à la T2A a été assuré par l'application d'un coefficient de transition qui a atteint sa valeur la plus élevée en 2012 (121).

Le modèle de T2A implique donc que les établissements de santé répertorient de façon exhaustive l'activité médicale réalisée au sein de la base du PMSI (optimisation du codage). Un sous-codage de l'activité entraînera une sous-facturation de l'activité médicale réellement effectuée et représentera donc une perte de recettes pour l'établissement. À l'inverse, un surcodage de l'activité médicale entraînera une surfacturation des activités qui sera profitable à l'établissement mais délétère pour l'Assurance Maladie (122). Les établissements de santé sont donc incités à optimiser le codage (« DRG-creep ») s'ils veulent contribuer à équilibrer dépenses et recettes. Mais l'optimisation du codage ne se limite pas au codage exhaustif de l'activité médicale. Certaines pratiques médicales peuvent contribuer à l'optimisation du codage comme la segmentation des séjours hospitaliers, la réduction des durées de séjour, les sorties précoces des patients vers le domicile, des transferts rapides vers des unités de soins de suite et réadaptation (SSR), la sélection des patients pour éviter les cas les plus lourds, la sur-fourniture ou sous-fourniture de certains soins. Les bornes basses et hautes de chaque GHM qui définissent les durées minimales et maximales de séjour peuvent induire des ajustements de la durée de séjour dans une recherche d'optimalité : ni trop courte pour éviter la dévalorisation du tarif nominal (borne basse), ni trop longue pour des

séjours dont la consommation de ressources pourrait être insuffisamment valorisée par l'ajustement sur la borne haute. Le recours à certains soins ambulatoires ou au contraire le maintien de certains soins de longs séjours contribuent également à l'optimisation du codage de l'activité hospitalière.

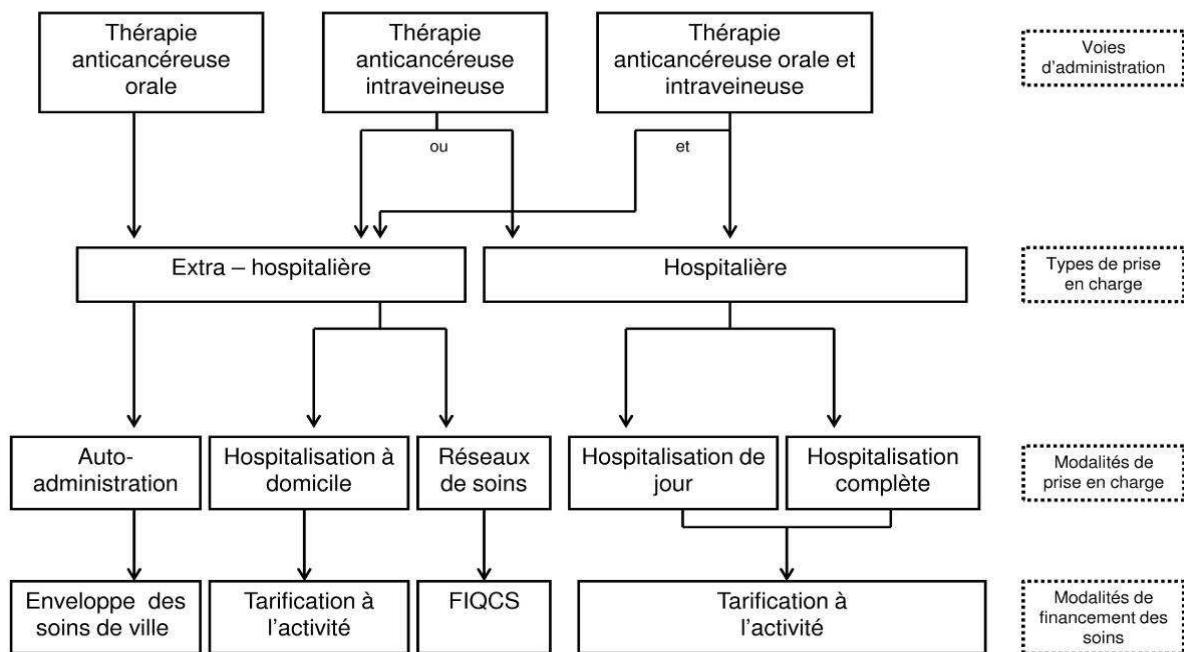
Des contrôles sont effectués pour encadrer le risque de pratiques déviantes. Par exemple, la prescription des molécules onéreuses est encadrée par les recommandations de bon usage des médicaments (RBUM) dont le respect fait l'objet de contrôles. Des contrats de bon usage (CBU) ont été mis en place afin de limiter les déviations en encadrant le bon usage des médicaments et en garantissant le bien fondé des prescriptions. En cas de non-respect du CBU, les taux de remboursement peuvent être diminués jusqu'à 70% au lieu de 100% dans le cas du respect des engagements contractuels. Dans ce cadre, l'administration des agents anticancéreux, dont certains ont un coût très élevé, représente un enjeu économique pour l'hôpital.

3.2.2 La place de l'activité de chimiothérapie en France

La chimiothérapie est le traitement de référence de nombreuses maladies cancéreuses. En 2009, elle représentait le deuxième traitement du cancer (31,4%) après la radiothérapie (57%) (123). Ainsi, 273 300 patients (tous cancers et âges confondus) étaient traités par chimiothérapie en 2009. Les cinq types de cancer les plus traités par la chimiothérapie étaient les cancers digestifs (28%), les cancers du sein (19,5%), les néoplasies hématologiques (13,2%), les cancers pulmonaires (11,8%) et les cancers gynécologiques (5,3%). En 2010, 54 834 patients étaient traités par chimiothérapie pour leur cancer du sein (113). L'administration de la chimiothérapie se fait généralement par voie intraveineuse ce qui a largement contribué à structurer la prise en charge du cancer au sein des établissements hospitaliers. Cela s'explique par la nécessité de reconstituer les protocoles en unité de reconstitution, à la sécurité d'administration des cytotoxiques, à la gestion des déchets et à la gestion des effets indésirables par le personnel médical.

Il existe néanmoins différents types de prise en charge de l'activité de chimiothérapie dont l'organisation et les modalités de financement diffèrent, créant ainsi des modèles économiques différents qui peuvent entrer en concurrence (**Figure 19**).

Figure 19 Les modalités de prise en charge et de financement des thérapies anticancéreuses orale et intraveineuse



Source: Production personnelle

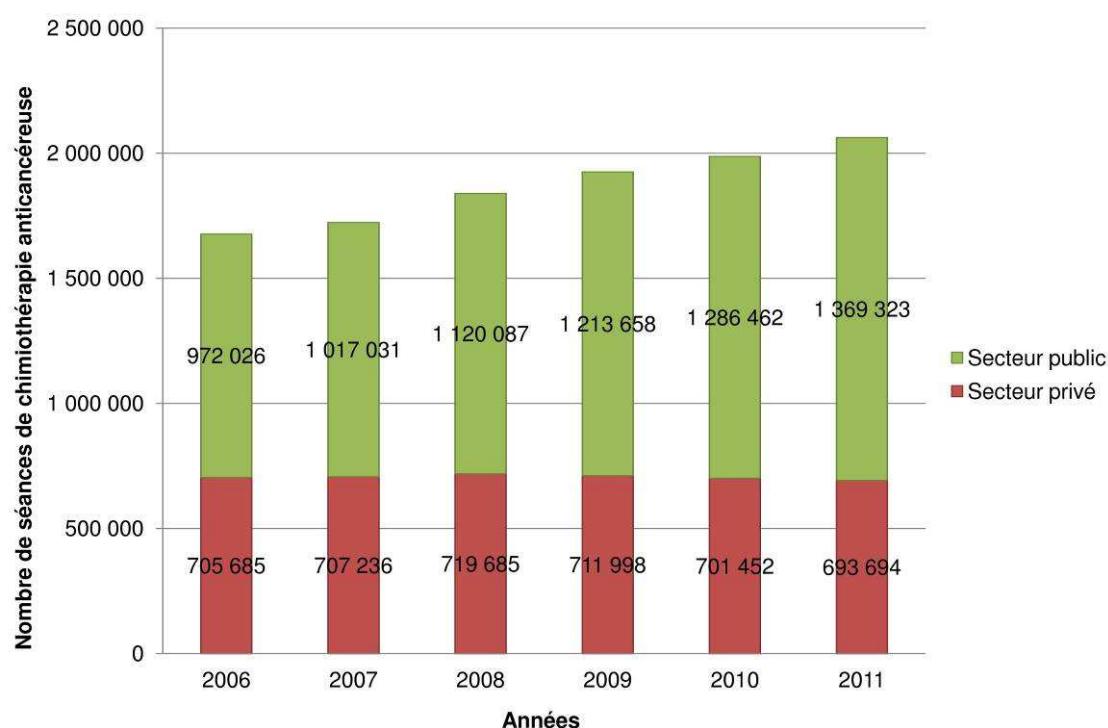
L'administration de la chimiothérapie peut être réalisée en hôpital de jour durant des séances de chimiothérapies plus ou moins longues (< 24 heures) ou dans le cadre d'une hospitalisation complète (avec nuitées) dans le cas d'une première cure ou lorsque l'état général du patient nécessite une surveillance particulière. Avec la chronicisation du cancer, certains hôpitaux de jour ont subi des phénomènes de saturation des services (124). Dès lors, la question des modes de prises en charge alternatifs a émergé dans la réflexion sur l'organisation des soins de cancérologie au long court. La rationalisation des dépenses de soins hospitaliers a également favorisé cette évolution vers l'externalisation de la prise en charge. Une meilleure prise en compte de l'amélioration de la qualité de vie des patients peut être également retenue comme un facteur incitant au développement de la prise en charge extra-hospitalière. La prise en charge extra-hospitalière doit satisfaire aux

mêmes exigences de sécurité et de qualité que celle qui a lieu à l'hôpital. Dans ce cadre, la chimiothérapie peut être administrée en hospitalisation à domicile (HAD) qui fait généralement suite à une hospitalisation conventionnelle. Elle a pour but d'éviter une hospitalisation conventionnelle prolongée. La HAD est placée sous la responsabilité d'un personnel soignant qualifié (infirmier, médecin, aide soignant, kinésithérapeute ...) qui assure la continuité des soins 7 jours sur 7 et 24 heures sur 24 comme à l'hôpital. Les chimiothérapies peuvent également être administrées dans le cadre des réseaux régionaux de cancérologie (RRC) financés par le Fond d'Intervention pour la Qualité et la Coordination des Soins (FICQS) et dont le rôle est de coordonner l'ensemble des acteurs de la prise en charge du cancer¹⁴. L'infirmière coordinatrice travaille ainsi en collaboration avec les médecins hospitaliers, le médecin généraliste, les infirmières libérales, les pharmacies d'officine. Les chimiothérapies sont préparées en pharmacie à usage intérieur (PUI) puis transportées et livrées au domicile du patient. La préparation de la chimiothérapie et son administration peuvent être réalisées au domicile du patient par une infirmière. Enfin, lorsque la chimiothérapie est disponible sous forme orale, elle peut être prise par le patient lui-même sans intervention du personnel soignant en dehors de l'éducation thérapeutique et du suivi clinique et thérapeutique. Les TAO peuvent aussi être administrés dans un cadre hospitalier (HDJ, HCO, HAD, réseau) lorsqu'elles sont prises en association à une chimiothérapie intraveineuse. L'ensemble de ces modes de prise en charge répond à des modes d'organisation différents et donc à des modèles économiques différents (**Figure 19**). L'activité de chimiothérapie administrée à l'hôpital relève de la T2A lorsqu'elle est réalisée en HDJ, HCO ou HAD. C'est le cas de tous les traitements anticancéreux intraveineux. En revanche, les TAO relèvent d'un financement par l'enveloppe des soins de ville. La voie d'administration influence donc directement l'allocation des ressources entre ces deux secteurs pour lesquels les acteurs de la prise en charge du cancer diffèrent.

¹⁴ Le rapport du FICQS faisait état de 37 réseaux de santé en cancérologie en 2010. Ces réseaux sont organisés par région d'où leur appellation de réseaux régionaux de cancérologie (RRC). Toutes les régions françaises sont couvertes par un RRC. Sur 730 projets de réseaux financés par le FICQS en 2010, 9% étaient dédiés à la cancérologie après la gériatrie (17%) et les soins palliatifs (13%) (127).

En 2011, la chimiothérapie représentait 8,2% des séjours publics et privés réalisés en MCO (PMSI-MCO 2011)¹⁵ (96). La chimiothérapie anticancéreuse réalisée en HDJ représente ainsi la deuxième activité des établissements de santé en volume après l'hémodialyse (13,1%). Sur la période 2006-2011, le nombre de séances de chimiothérapie a augmenté de 23% (**Figure 20**). Une partie de la hausse peut s'expliquer par la montée en charge du système de T2A.

Figure 20 Evolution du nombre de séances de chimiothérapie anticancéreuse de 2006 à 2011



Source: Production personnelle (à partir du PMSI-MCO 2006-2011)

Le **Tableau 7** présente la situation de l'activité de chimiothérapie en France en 2011. Au total, 10 GHM couvrent l'activité de chimiothérapie anticancéreuse qui représentait 2 247 681 séjours dont la grande majorité est réalisée en hôpital de jour (91,8%) et par des établissements publics. La chimiothérapie en hospitalisation complète ne représente que 8,2% de l'activité de chimiothérapie. L'hospitalisation à domicile représentait au total 78 817 journées et séjours de chimiothérapie anticancéreuse tous modes de prise en charge associés (MPA) confondus (**Tableau**

¹⁵ Sur 25 259 627 séjours réalisés en MCO en 2011, 2 063 017 concernaient les séances de chimiothérapie pour tumeurs (GHM 28Z07Z).

8). Au total, l'activité de chimiothérapie anticancéreuse financée par la T2A (HDJ, HCO, HAD) représentait 2 326 478 séances ou journées et séjours hospitaliers en 2011 soit : 3,4% en HAD, 7,9% en HCO et 88,7% en HDJ. L'HDJ est donc le mode d'hospitalisation le plus fréquent pour l'administration des chimiothérapies. D'un point de vue médical, la comparaison des modes de prise en charge reste délicate car ils ne concernent pas les mêmes patients (ex : affections les plus lourdes prises en charge en HAD et en HCO).

Tableau 7 Séances et séjours de chimiothérapie anticancéreuse réalisés en hôpital de jour et en hospitalisation complète en 2011

GHM V11	Intitulé	Nombre de séances ou séjours	DMS	Tarif public 2011	Tarif privé 2011
Chimiothérapie en hospitalisation de jour (DMS=0)					
28Z07Z	Chimiothérapie pour tumeur, en séances	2 063 017	0	385,95 €	295,51 €
Chimiothérapie en hospitalisation complète (DMS>1)					
17M061	Chimiothérapie pour autre tumeur, niveau 1	42 573	4,3	2 348,60€	1 379,84 €
17M062	Chimiothérapie pour autre tumeur, niveau 2	13 651	5,23	2 888,31€	2 230,33 €
17M063	Chimiothérapie pour autre tumeur, niveau 3	8 249	8,68	4 768,68€	3 168,88 €
17M064	Chimiothérapie pour autre tumeur, niveau 4	1 195	17,54	8 414,47€	4 060,44 €
17M06T	Chimiothérapie pour autre tumeur, très courte durée	111 288	1,45	869,44 €	572,41 €
17M051	Chimiothérapie pour leucémie aigüe, niveau 1	4 915	3,67	2 566,57 €	1 099,26€
17M052	Chimiothérapie pour leucémie aigüe, niveau 2	756	7,24	9 167,25 €	3 033,86€
17M053	Chimiothérapie pour leucémie aigüe, niveau 3	1 421	21,43	18 442,47 €	7 102,56€
17M054	Chimiothérapie pour leucémie aigüe, niveau 4	616	26,72	23 028,60 €	10 084,21€
TOTAL		2 247 681			

Source: PMSI-MCO 2011 (ATIH), JORF (Legifrance)

Tableau 8 Journées et séjours de chimiothérapie anticancéreuse réalisés en hospitalisation à domicile entre 2005 et 2011

Mode de prise en charge principal : 05 - chimiothérapie anticancéreuse	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Nombre d'établissements	65	84	111	122	160	143	154
Nombre de journées :	50 431	65 947	69 102	73 218	79 945	65 630	64 626
Dont cancer du sein (N)	12 947	14 056	13 386	12 252	10 676	7 753	7 727
(%)	26	21,3	19,4	16,7	13,4	11,8	12
Nombre de séjours	10 139	13 878	14 530	15 540	16 237	14 204	14 191
DMS	4,4	3,9	3,9	4	4,3	4,2	4

Source : PMSI-HAD 2005-2011 (ATIH).

3.2.3 Valorisation économique de l'activité de chimiothérapie pour les établissements de santé et simulation de l'impact économique d'un transfert d'activité ville-hôpital

Les recettes générées par l'administration de la chimiothérapie anticancéreuse (tous diagnostics confondus) en HDJ ont été estimées à environ 733 millions d'euros pour l'ensemble des établissements publics et privés en 2011 (**Tableau 9**). Cette estimation tient compte uniquement des revenus d'activité liés à l'administration des anticancéreux et exclut les données relatives à l'acquisition des traitements. De même, l'analyse ne prend pas en compte l'écart pouvant exister entre le coût d'administration de la chimiothérapie pour l'hôpital (ENCC) et le tarif officiel affecté à ce GHS. Un coût supérieur au tarif pratiqué ne permet pas à l'établissement de couvrir les dépenses engagées tandis qu'un coût inférieur au tarif pratiqué lui permettra de rentabiliser les dépenses engagées. Dans le cas des chimiothérapies, l'analyse de l'ENC montre que le coût moyen d'une séance de chimiothérapie pour l'hôpital est supérieur au tarif pratiqué (1 001€ pour le public et 983€ pour le privé *versus* 379,14€ pour le public et 286,67€ pour le privé en 2010) (125) (126). Toutefois, le volume d'activité de chimiothérapie réalisé chaque année assure un revenu conséquent aux établissements de santé et pour une activité à faible à niveau de technicité.

Pour l'Assurance Maladie, l'impact budgétaire est d'autant plus élevé qu'il intègre d'autres coûts que ceux liés à l'administration des chimiothérapies comme les coûts directs non médicaux de transports médicalisés nécessaires au trajet domicile-hôpital, les coûts liés aux indemnités journalières des patients et aussi les coûts liés au financement des molécules onéreuses qui sont facturées en sus du GHS. D'après le bilan du Plan Cancer 2003-2007 (98), les médicaments anticancéreux représentaient 40% des spécialités de la liste des molécules onéreuses soit 50% des dépenses de molécules onéreuses. Herceptin® qui est indiquée dans le traitement du cancer du sein HER2+ était la troisième molécule anticancéreuse onéreuse (14%), après Mabthera® (17%) et Avastin® (16%), la plus prescrite en milieu hospitalier en 2008 (113).

Un modèle de simulation a permis de valoriser la perte budgétaire associée au passage de la chimiothérapie intraveineuse administrée en hôpital de jour à la TAO auto-administrée (**Tableau 9**). Cette simulation met en évidence la concurrence des modes de prises en charge qui est induite par la modification de l'allocation des ressources entre l'hôpital et la ville. L'utilisation des TAO modifie la structure de financement des soins par une répartition différente de l'allocation des ressources entre l'enveloppe de soins hospitaliers financés par l'Assurance Maladie via la T2A et l'enveloppe de soins de ville directement financée par l'assuré social et directement prise en charge par l'Assurance Maladie au titre du tiers payant. Outre l'impact économique (perte de recettes d'activité médicale), les TAO induisent un impact sur l'organisation des soins qui modifie l'implication des acteurs de soins avec un rôle plus important du personnel infirmier, des pharmacies d'officine et du médecin traitant dans la coordination du parcours de soins. Cette modification du rôle peut aussi contribuer à expliquer les freins à l'utilisation des TAO comme cela avait été mis en évidence dans le cadre des premières tentatives d'externalisation des soins hospitaliers avec le dispositif HAD (124) et les RRC 0 qui ont eu un succès mitigé. Dans son rapport sur l'analyse comparée de la chimiothérapie anticancéreuse administrée à l'hôpital ou prise à domicile (49), la HAS a souligné le problème de l'insuffisance de la tarification pour l'HAD. En effet, avant la mise en œuvre du premier Plan Cancer, l'inscription des molécules sur une liste en sus n'existe pas. Le coût élevé des molécules constituait donc un frein à l'externalisation de la prise en charge en HAD car la tarification de la HAD apparaissait insuffisante au regard du coût d'acquisition de ces molécules anticancéreuses. L'instauration de la liste limitative et révisable de molécules onéreuses doit désormais permettre aux établissements de fournir l'accès à ces molécules innovantes sans que cela ne grève leur budget et in fine d'assurer un accès équitable des patients aux molécules innovantes et onéreuses. Dans le cadre des réseaux, la problématique se posait également au regard du temps infirmier consacré et qui était insuffisamment pris en compte dans la rémunération.

Pour tenir compte de cette évolution des rôles dans la prise en charge du cancer et soutenir l'implication du médecin traitant, un « forfait ALD » a été instauré par la convention médicale de 2005 pour le suivi de patients en ALD dont font partie les patients atteints de cancer. Le médecin traitant du Secteur 1 bénéficie d'une

rémunération spécifique de 40€ par an et par patient au titre de l'organisation du parcours du soin et de sa coordination (129).

Même si la prescription des TAO est prise en charge à 100% par la Sécurité sociale au titre de l'A.L.D 30, elle n'est actuellement pas valorisée par la T2A. Or leur prescription implique des temps de consultation médicale plus longs dédiés à l'explication du protocole thérapeutique et des temps de suivi par le personnel infirmier. On comprend donc que la prescription de ce type de traitement puisse constituer un frein économique pour les établissements hospitaliers lié à l'absence de compensation du temps d'accompagnement des patients, au manque de moyen en ressources humaines dédiés à leur accompagnement et au transfert budgétaire de l'hôpital vers la ville qui prive l'établissement de sources potentielles de financement. On voit donc bien que l'introduction des TAO remet en question le mode de tarification actuel. Cette remise en question peut dans certains cas faire peser le risque d'un arbitrage au profit de la logique économique et au détriment de la logique thérapeutique et aux intérêts du patient.

L'analyse de l'activité de chimiothérapie en France montre donc l'importance des recettes hospitalières générées par la chimiothérapie en HDJ et met ainsi en lumière l'enjeu, pour l'hôpital de continuer à internaliser certaines activités qui peuvent contribuer à l'équilibre budgétaire de l'hôpital. Le modèle de financement à l'activité peut donc générer des effets pervers sur l'externalisation de certains soins quand bien même celle-ci se justifierait sur un plan médical (qualité de vie du patient, volonté du patient ...). Le principe du « prix x volume » sur lequel repose la T2A incite les établissements de santé à augmenter leur activité en induisant ou en maintenant une demande de soins au sein de l'établissement ou en transférant des coûts importants vers les soins de suite ou l'hospitalisation à domicile.

Tableau 9 Simulation des pertes de recettes hospitalières induites par la substitution des séances de chimiothérapie anticancéreuse réalisées en hôpital de jour par l'utilisation des traitements anticancéreux oraux

Taux de substitution de la chimiothérapie intraveineuse administrée en hôpital de jour par l'utilisation de traitements anticancéreux oraux											
PMSI-MCO 2011	-5%	-10%	-15%	-20%	-25%	-30%	-35%	-40%	-45%	-50%	
Nombre de séances	2 063 017	1 959 866	1 856 715	1 753 564	1 650 414	1 547 263	1 444 112	1 340 961	1 237 810	1 134 659	1 031 509
Public (66%)	1 369 323	1 293 512	1 225 432	1 157 352	1 089 273	1 021 194	953 114	885 034	816 955	748 875	680 796
Privé (34%)	693 694	666 354	631 283	596 212	561 141	526 069	490 998	455 927	420 855	385 784	350 713
Revenus d'activité générés	733 483 726 €	696 145 187 €	659 505 911 €	622 866 634 €	586 227 713 €	549 588 437 €	512 949 160 €	476 309 884 €	439 670 607 €	403 031 331 €	366 392 232 €
Public	528 490 212 €	499 230 787 €	472 955 442 €	446 680 097 €	420 405 007 €	394 129 662 €	367 854 317 €	341 578 973 €	315 303 628 €	289 028 283 €	262 753 066 €
Privé	204 993 514 €	196 914 401 €	186 550 469 €	176 186 537 €	165 822 706 €	155 458 774 €	145 094 843 €	134 730 911 €	124 366 979 €	114 003 048 €	103 639 166 €
Perte de revenus estimée	- 37 338 539 €	- 73 977 815 €	- 110 617 092 €	- 147 256 013 €	- 183 895 289 €	- 220 534 566 €	- 257 173 842 €	- 293 813 119 €	- 330 452 395 €	- 367 091 494 €	
Public	- 29 259 425 €	- 55 534 770 €	- 81 810 115 €	- 108 085 205 €	- 134 360 550 €	- 160 635 894 €	- 186 911 239 €	- 213 186 584 €	- 239 461 929 €	- 265 737 146 €	
Privé	- 8 079 113 €	- 18 443 045 €	- 28 806 977 €	- 39 170 808 €	- 49 534 740 €	- 59 898 671 €	- 70 262 603 €	- 80 626 535 €	- 90 990 466 €	- 101 354 348 €	

Note: Analyse des pertes de recettes d'activité réalisée à différents taux de substitution de la chimiothérapie intraveineuse administrée en hôpital de jour par la TAO auto-administrée par le patient à son domicile. Simulation réalisée à partir de l'analyse du nombre de séances de chimiothérapie anticancéreuse réalisées en hospitalisation de jour (code GHM 28Z07Z) dans les établissements publics (ex-DGF) et privés (ex-OQN) en 2011 en France. Les revenus d'activités générés ont été estimés en multipliant le nombre de séances dans chacun des secteurs par le tarif nominal du GHS correspondant (GHS 28Z07Z) : 385,95€ (public) et 295,51€ (privé) sur la base des tarifs officiels 2011 publiés au JORF (97).

3.3 Impact organisationnel des traitements anticancéreux oraux

La simulation de la perte budgétaire associée à l'utilisation des TAO met en évidence l'enjeu économique pour les établissements de soins. Toutefois, il est important de prendre également en considération leur impact organisationnel qui ne peut être déconnecté de l'impact économique.

Même si les TAO s'inscrivent dans une prise en charge ambulatoire, les modalités de diagnostic et de décision thérapeutique sont les mêmes que pour un traitement intraveineux. Après le diagnostic de la maladie, une décision thérapeutique est prise en *réunion de concertation pluridisciplinaire* (RCP) réunissant des experts de plusieurs disciplines (oncologue, radiothérapeute, chirurgien, médecin, pharmacien) pour décider de façon collégiale des stratégies thérapeutiques à adopter. Le patient est ensuite vu par son médecin dans le cadre d'une consultation externe d'annonce pour définir une stratégie thérapeutique qui doit être prise en concertation avec le malade. C'est notamment à cette étape que des questions relatives au choix du mode d'administration, s'il existe, ou à des modes de prises en charge alternatifs, s'ils sont envisageables, peuvent se poser. La consultation destinée à établir la concordance médecin-patient sur le traitement est en principe plus longue du fait de la vérification des critères d'éligibilité du patient à travers l'échange médecin-patient, de l'explication du protocole thérapeutique et du rappel des éléments clés de sécurité d'un traitement anticancéreux oral. Lors de cette consultation, le médecin remet au patient la ou les fiches d'information du médicament et le carnet universel de suivi contenant trois enveloppes destinées à l'envoi de la prescription au pharmacien, à l'ordonnance pour le passage d'une infirmière à domicile pour le contrôle de l'adhésion au traitement et le suivi des effets indésirables et au médecin traitant pour l'informer du suivi à réaliser. Dans le cas des médicaments à prescription initiale hospitalière (PIH), le médecin traitant pourra renouveler lui-même alors que dans le cas d'un médicament à prescription hospitalière (PH), la prescription sera obligatoirement renouvelée par l'oncologue. Le temps dédié à cette consultation peut varier d'un centre à un autre et également d'un médecin à un autre. La consultation infirmière doit être proposée par le médecin afin que soit dispensée l'éducation thérapeutique nécessaire. Les modalités de suivi (bilan précliniques et évaluations

cliniques) sont identiques à celle d'une chimiothérapie intraveineuse mais les interfaces avec les professionnels de santé changent : le pharmacien pour la délivrance des médicaments et son rôle de conseil, l'infirmière de ville pour le contrôle de l'adhésion au traitement et le suivi des effets indésirables et le médecin traitant pour le suivi global du patient. L'utilisation d'un réseau de soin dans le cadre de ce type de traitement peut faciliter la coordination du parcours de soins du patient. Avant l'administration de toute chimiothérapie, des examens biologiques et cliniques préalables sont réalisés, généralement en ville. Les résultats sont ensuite transmis à l'oncologue qui donne ou non l'autorisation de traiter le patient sur la base des résultats des examens (« Ok Chimio »). Des résultats insatisfaisants peuvent retarder voire induire une modification du protocole thérapeutique (ex : insuffisance cardiaque grave dans le cas d'un protocole à base de trastuzumab). Une fois le feu vert donné, le protocole est transmis à l'Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (URCC) de l'hôpital qui est chargé de préparer la chimiothérapie dans des conditions de qualité et de sécurité très contrôlées. Le protocole est ensuite acheminé vers l'unité d'hôpital de jour concernée et est administré par le personnel infirmier ou vers l'officine de ville dans le cadre d'un TAO. Le patient rentre ensuite à son domicile et les effets secondaires surviennent généralement dans les 24 heures suivant l'administration. En général, un cycle de chimiothérapie comprend trois cures consécutives soit trois administrations en hôpital de jour avec une période de repos entre chaque cycle. Mais les schémas d'administration peuvent varier en fonction du type de cancer et des caractéristiques des patients. Après chaque cycle, une évaluation clinique est réalisée en ville et/ou à l'hôpital pour faire le bilan qui permet d'évaluer l'efficacité du traitement (progression, stabilisation de la maladie...) quel qu'en soit la voie d'administration. Le type de voie d'administration de la chimiothérapie mobilise donc des acteurs de soins différents et donc des ressources différentes. L'utilisation des TAO induit une implication plus importante des acteurs de soins de ville (médecin traitant, infirmière, pharmacien d'officine, auxiliaires médicaux) dont l'enjeux est la coordination des soins avec le personnel hospitalier en charge du diagnostic et de la décision thérapeutique (**Figures 21 & 22**). Les ressources, dont disposent les acteurs du système du soin pour mettre en œuvre cette coordination, peuvent également conditionner l'accès des patients aux TAO.

Figure 21 Schéma générique du parcours de soins d'un patient traité par un traitement anticancéreux oral

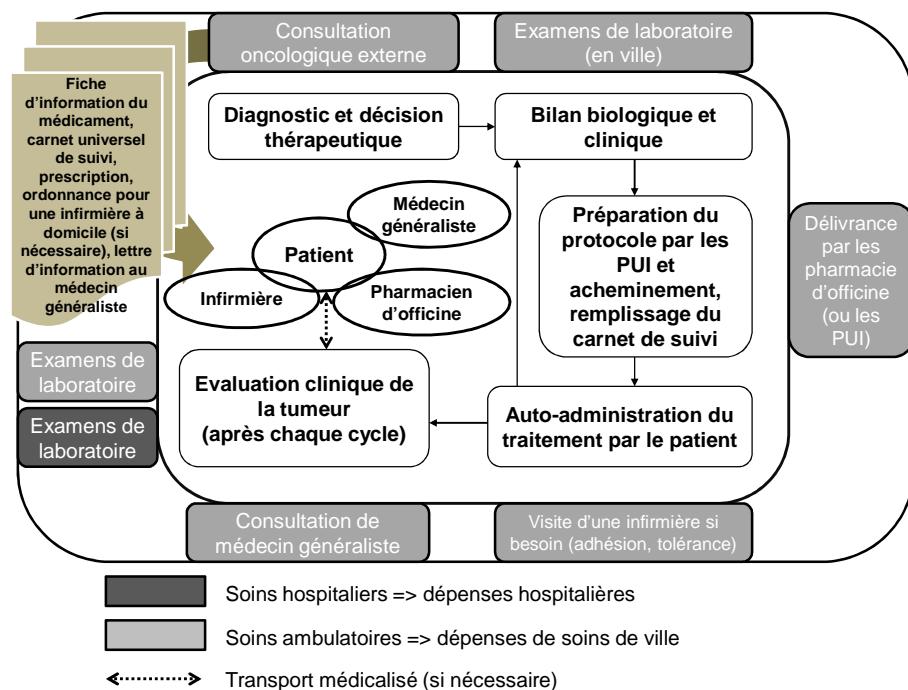
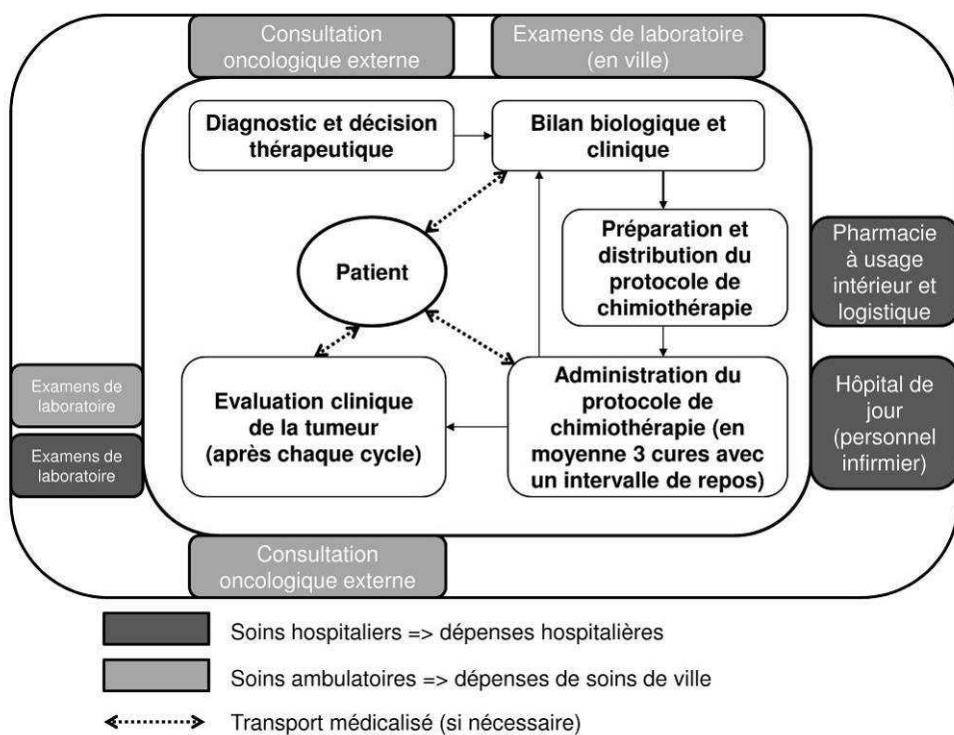


Figure 22 Schéma générique du parcours de soins d'un patient traité par un traitement anticancéreux intraveineux (hôpital de jour)



Source : Production personnelle

3.4 Accès aux traitements anticancéreux oraux : l'expérience du programme d'assurance Medicare

L'analyse des enjeux économiques liés aux TAO peut également être conduite au regard des expériences étrangères. Le cas des Etats-Unis illustre cet enjeu avec la réforme du financement des TAO adoptée par le *Medicare Prescription Drug Improvement Act* (2003).

Le système de santé américain, de tradition libérale, repose sur un modèle de financement des soins privé lié à l'emploi (58% de la population américaine) et public pour la population la plus vulnérable (personnes âgées et handicapées, personnes à faible revenus). Pour 27% de la population, une assurance publique obligatoire financée par l'impôt permet de couvrir les gros risques. Elle concerne les personnes de plus de 65 ans et les handicapés qui bénéficient du programme Medicare financé par les cotisations des salariés et employeurs. Les familles avec de faibles ressources bénéficient du programme Medicaid financé par l'Etat et les Etats fédéraux (130). Le modèle de financement des soins repose sur le principe du *cost-sharing* (partage de coûts) c'est-à-dire que les assurés doivent contribuer à couvrir les dépenses de soins selon les modalités définies par leur assurance santé. Ces dépenses sont connues sous le terme de « out-of-pocket expenses » (reste à charge) qui désigne les dépenses de santé non couvertes par les primes d'assurance (« monthly premiums »). Ces primes sont versées partiellement ou intégralement par l'employeur ou à défaut par l'assuré lui-même (ex : assuré non salarié). Le reste à charge varie en fonction des plans d'assurance. Il comprend généralement le paiement d'une franchise annuelle (« deductibles »), le paiement d'un pourcentage des soins réalisés (« coinsurance ») situé à environ 20% ou 30% (l'assureur finance ainsi les soins à hauteur de 70 ou 80%)¹⁶ et le paiement d'un

¹⁶ Exemple : Un patient contracte un plan de santé avec une franchise annuelle de 500\$ et un co-financement de 20%. Le montant annuel de ses dépenses de santé s'élève à 560\$ (510\$ pour des bilans et examens médicaux et 50\$ pour une consultation médicale). Après déduction de la franchise annuelle (560\$-500\$=60\$), l'assurance remboursera 40\$ (80% x 50\$) au médecin et le patient aura un reste à charge de 10\$ (20% x 50\$).

montant forfaitaire fixe (« copayment ») qui varie en fonction des types de soins ce qui permet de plafonner le montant des dépenses remboursables¹⁷.

Le programme Medicare est composé de plusieurs niveaux d'assurance qui couvrent un certain nombre de soins dont les médicaments (**Tableau 10**). Les patients recevant une chimiothérapie anticancéreuse par voie intraveineuse sont pris en charge par la Part A (premium-free) du programme au titre de leur hospitalisation et le reste à charge est généralement limité aux consultations externes. A l'inverse, le reste à charge des patients recevant une thérapie anticancéreuse orale peut atteindre 25% du prix de la molécule ce qui ne favorise pas les conditions d'accès des patients à ces alternatives thérapeutiques (45) (131).

Tableau 10 Dépenses de soins couvertes par le programme Medicare

Niveaux de couverture	Soins couverts	Conditions d'assurance
Part A	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisation complète - Hospitalisation en <i>skilled nursing facilities</i> - Services des hospices - Soins à domicile 	<ul style="list-style-type: none"> - Accès gratuit pour les affiliés ayant travaillé et cotisé à Medicare - Accès sous certaines conditions aux non-cotisants qui doivent financer mensuellement l'accès à la Part A
Part B	<ul style="list-style-type: none"> - Services médicaux (consultations et soins ambulatoires, dispositifs médicaux durables, services à domicile et autre soins médicaux) - Quelques services préventifs (ex : vaccination contre la grippe) - Liste restrictive de médicaments de ville, dont certaines chimiothérapies orales 	<ul style="list-style-type: none"> - Accès automatique sous certaines conditions - Paiement d'une prime mensuelle
Part C	<ul style="list-style-type: none"> - Frais d'optique, d'audition, de dentiste et de confort. - Certains plans peuvent inclure la Part D du programme relative au remboursement des médicaments 	<ul style="list-style-type: none"> - Plan facultatif proposé par des compagnies d'assurance privées agréées par Medicare. - La souscription à ce plan offre à l'assuré un accès automatique aux Part A et Part B
Part D	<ul style="list-style-type: none"> - Médicaments dont les TAO 	Système de plans optionnels destinés à couvrir les dépenses liées au médicament

Source : Site officiel Medicare (www.medicare.gov) (132)

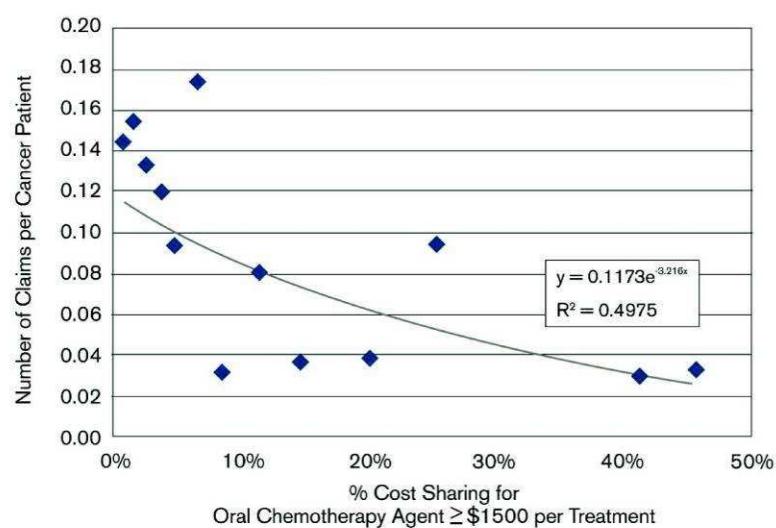
Une étude réalisée sur les disparités d'accès entre chimiothérapie orale et intraveineuse a en effet montré une assez forte corrélation ($R^2 = 0,4975$) entre le nombre de demande de prescription de chimiothérapie orale et le pourcentage de co-paiement (131). Les résultats montrent qu'un pourcentage de co-paiement élevé incite moins à la demande de prescription de chimiothérapie orale. Les modalités de

¹⁷ Exemple : Ces montants forfaits sont généralement de 20\$ pour une consultation médicale, 50\$ pour une consultation d'urgence et de 10\$ ou 40\$ pour la prescription des médicaments (générique ou princeps).

financement des dépenses de santé jouent donc un rôle dans l'accès des patients aux TAO (**Figure 22**). Ce frein économique est d'autant plus important que le coût des TAO est généralement plus élevé que celui des traitements intraveineux et que l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées par voie orale rend ces traitements très coûteux.

Figure 23 Relation entre le pourcentage de co-paiement et le nombre de demande de remboursement de traitement anticancéreux oral

Figure 3: Relationship Between % Cost Share or Oral Cytotoxic Rx and Number of Oral Cytotoxic Claims Per Cancer Patient Age 20-69



N = 24,474 cancer patients spread among 13 cost-sharing categories. Source: Milliman's analysis of MedStat Commercial 2007, 2008Q1-3 and Milliman proprietary data from 2007. Oral chemotherapy category does not include hormonal therapies. The box shows the best fit of a typical elasticity curve.

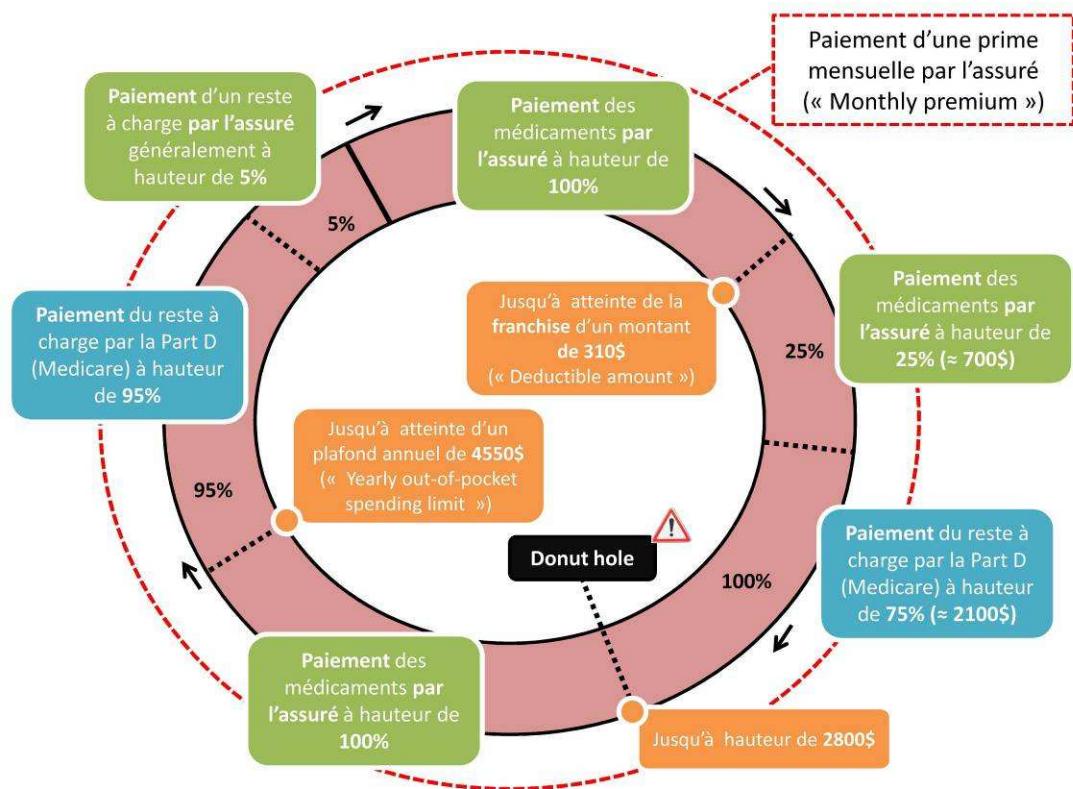
Source: Parity for oral and intravenous/injected cancer drugs, Milliman, Inc., NY, Commissioned by GlaxoSmithKline, January 25, 2010 (131)

Outre le frein économique lié au co-financement, les conditions de remboursement de la chimiothérapie retenue par le programme d'assurance Medicare jouent un rôle dans la régulation des patients éligibles au remboursement des TAO. La prise en charge des TAO par le programme Medicare (Part B) est limitée au traitement de certaines pathologies lourdes ou à certaines situations d'urgence clinique (ex : maladies rénales avancées, transplantation). Quatre critères cumulatifs conditionnent le remboursement des TAO et font l'objet d'une autorisation préalable du plan d'assurance Medicare. La TAO doit avoir été approuvée par la FDA, elle doit être bio-équivalente à une molécule administrée par voie intraveineuse, elle doit avoir les

mêmes indications thérapeutiques que celles couvertes par le traitement intraveineux et doit se limiter aux pathologies définies par Medicare pouvant être traitées par une liste limitative de chimiothérapies orales (busulfan, capecitabine, cyclophosphamide, etoposide, fludarabine, melphalan, methotrexate, temozolomide, topecan). Enfin, la prescription du traitement doit être réalisée par un médecin ou tout autre praticien habilité à prescrire de la chimiothérapie (132).

C'est dans ce contexte de disparité d'accès entre chimiothérapie orale et chimiothérapie intraveineuse que la réforme du programme Medicare a été mise en place avec l'adoption du *Medicare Prescription Drug Improvement Act* en 2003. Son objectif était d'établir une parité entre les chimiothérapies orales et intraveineuses en termes de co-financement. Cette loi prévoit que des compagnies privées agréées par Medicare offrent une couverture plus large des frais liés aux médicaments avec la création de la Part D rendue effective en 2006. En plus d'une couverture standard fournie par Medicare (« standard Medicare drug plan »), ces compagnies peuvent proposer des plans optionnels destinés à couvrir les dépenses de médicaments (134). Les niveaux de reste à charge des assurés peuvent varier d'une compagnie d'assurance privée à l'autre et d'un Etat à l'autre. Le Medicare Part D couvre désormais les dépenses de TAO à hauteur d'environ 2 000\$ par an avec un co-financement de 25% par l'assuré. Cette première couverture est complétée par un système d'assurance complémentaire qui fournit une couverture annuelle de 4 550\$ et sur lequel le bénéficiaire doit payer un reste à charge de 5% (45) (135) (**Figure 24**). Plus le prix des molécules est élevé, plus le reste à charge le sera. Le prix élevé des molécules anticancéreuses implique que le seuil annuel de dépenses fixé par Medicare (« donut hole ») peut être très vite atteint en fonction du nombre de cures nécessaires. Il est donc indispensable que le patient soit clairement informé des conditions de sa prise en charge afin que celles-ci soient compatibles avec sa situation socio-économique. Les pharmacies jouent un rôle prépondérant à cette étape.

Figure 24 Principe de fonctionnement du donut hole pour le remboursement des médicaments dans le cadre de la Part D du programme d'assurance Medicare

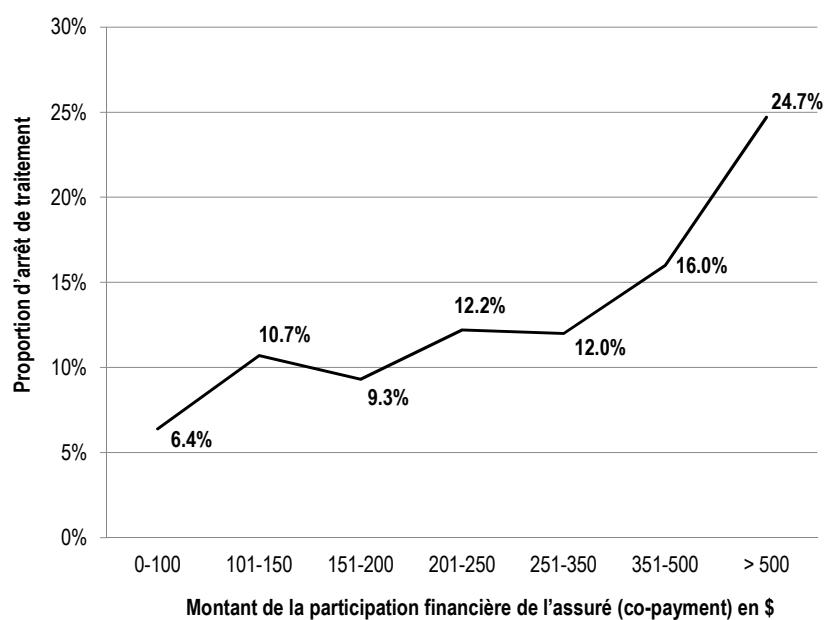


Source : Production personnelle

Une mauvaise évaluation des conditions de prise en charge peut inciter les patients à sauter volontairement des prises pour repousser l'échéance du renouvellement ou à ne pas renouveler leur traitement face à la difficulté de couvrir les dépenses de médicaments (135) (137) (138). Une étude de Streeter SB et al. a ainsi montré une relation croissante entre le pourcentage de participation financière des assurés et le taux d'arrêt des traitements par chimiothérapie orale (**Figure 25**). Ces situations augmentent le risque d'échec thérapeutique et peuvent induire un recours aux services d'urgence et d'hospitalisation qui occasionne *in fine* un transfert de coût du patient vers les structures hospitalières de soins. La complexité des procédures de prise en charge du remboursement des TAO et les disparités de plans d'assurance entre assureurs et entre Etats compliquent la lisibilité du système de couverture des dépenses de médicaments. L'orientation du patient vers un plan d'assurances appropriées et les procédures administratives liées à la demande de prise en charge

par Medicare allongent les durées de mise à disposition des traitements et peuvent décourager les patients de demander à bénéficier des TAO (132). Aux Etats-Unis, l'utilisation de la TAO représente donc un poids économique pour les bénéficiaires du programme Medicare contrairement à la France où le dispositif A.L.D exonère les patients atteints de cancer des frais médicaux et de traitement. En France, le frein économique est principalement induit par les pertes budgétaires occasionnées par la substitution de la chimiothérapie intraveineuse tandis que dans le système assurantiel de Medicare, le frein économique est induit par les disparités de co-financement entre les deux types de traitement qui subsistent en dépit des évolutions législatives récentes. Dans les deux systèmes, le système de financement des soins jouent un rôle dans l'accès aux TAO.

Figure 25 Relation entre le pourcentage de participation financière des assurés et le taux d'arrêt des traitements anticancéreux oraux



Source: Adapté de Streeter SB et al. *J Oncol Pract* 2011, 7: 46s-51s (138)

Partie 4

Partie 4 – Résultats : Impact budgétaire du lapatinib dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2+

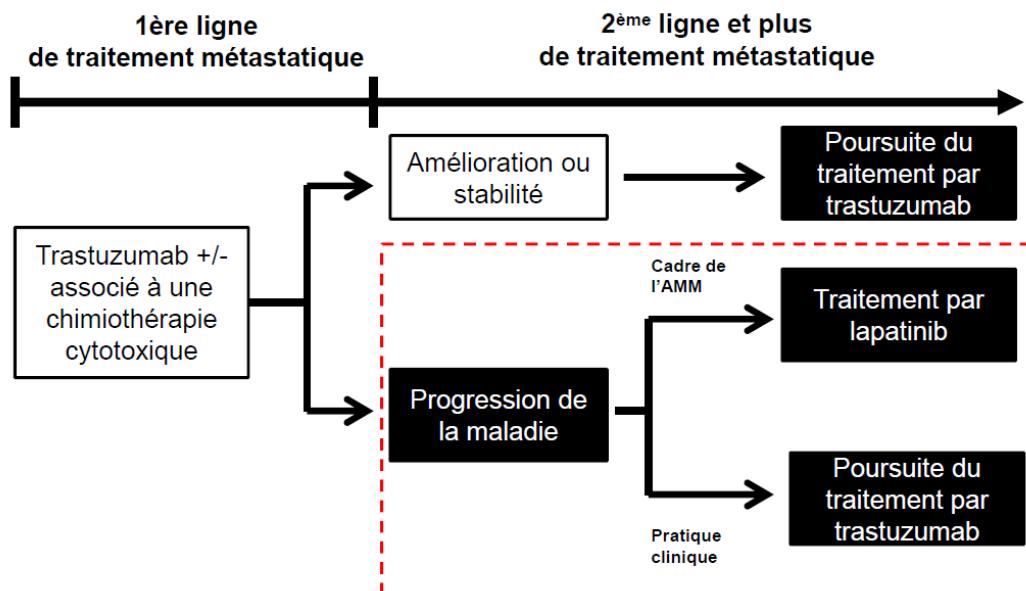
L'analyse d'impact budgétaire présentée ici illustre l'enjeu économique de l'utilisation des TAO dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2+ pour lesquels deux traitements anticancéreux sont disponibles sous forme orale et intraveineuse.

4.1 Contexte de l'étude

Deux molécules anticancéreuses sont actuellement approuvées pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2+. Le trastuzumab (Herceptin®), un anticorps monoclonal administré par voie intraveineuse qui a été autorisé par la FDA (1998) et la European Medicines Agency (EMA, 2000) en monothérapie ou en association avec des chimiothérapies cytotoxiques (paclitaxel, docetaxel) ou des inhibiteurs de l'aromatase (139). Des données ont montré, qu'en conditions réelles d'utilisation, le trastuzumab continue d'être prescrit par les cliniciens même après la progression de la maladie et ceci, en dehors de l'AMM qui prévoit l'arrêt du traitement dès la progression de la maladie (140) (141). Le trastuzumab qui a apporté une première réponse thérapeutique ciblée à cette sous-population de patientes atteintes d'un cancer du sein a donc été adopté comme le traitement de référence des patientes sur-exprimant HER2. Dans le même temps, des études ont montré que la poursuite du trastuzumab au-delà de la progression améliorait la survie sans augmenter substantiellement la cardio-toxicité liée au trastuzumab (142) (143). Dix ans après et sur la base des résultats de l'essai clinique de Phase III EGF100151 (79), la FDA (2007) et l'EMA (2008) ont accordé une AMM au lapatinib (Tyverb®), un inhibiteur de tyrosine kinase ciblé sur les récepteur HER2/ErbB2, disponible sous forme orale et pris en association à la capécitabine (Xeloda®), une chimiothérapie cytotoxique également disponible sous forme orale. Ce traitement est indiqué chez les patients en progression métastatique qui ont été prétraités par une anthracycline, un taxane ou du trastuzumab. D'après les recommandations, après une progression au-delà de la première ligne de traitement métastatique, les patients doivent être mis sous

traitement par lapatinib (144), ce que les données d'utilisation sur le trastuzumab ne montrent pas (**Figure 24**).

Figure 26 Stratégies thérapeutiques du cancer du sein métastatique HER2+



Source : Production personnelle.

Note : L'encadré rouge représente le périmètre de l'analyse d'impact budgétaire qui a été conduite, à savoir la comparaison des coûts de traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ dont la maladie progresse (2^{ème} ligne de traitement métastatique et plus).

Depuis la mise à disposition du lapatinib, on peut supposer que d'autres raisons que celle de l'efficacité clinique peuvent contribuer à expliquer le dilemme actuel du passage à un traitement par lapatinib ou de la poursuite par un traitement à base de trastuzumab. Cette question soulève le problème de l'accès compétitif des molécules anticancéreuses orales et intraveineuses lié à des raisons tant médicales qu'économiques (145). Malgré la préférence des patients pour la voie orale d'administration des anticancéreux (50), plusieurs barrières à l'utilisation des TAO se posent pour les patients et les professionnels de santé : l'explication du protocole thérapeutique, le contrôle de l'observance thérapeutique et la gestion des effets secondaires, l'éducation thérapeutique et le suivi téléphonique ou présentiel pour assister les patients dans l'autogestion de leur maladie. Ces mesures d'accompagnement, lorsqu'elles sont mises en œuvre, impliquent une mobilisation de temps et de ressources humaines supplémentaires non valorisée dans la T2A (48). L'hypothèse d'un transfert des dépenses hospitalières vers le secteur

ambulatoire comme frein à l'utilisation des TAO n'ayant jamais été quantifiée, nous avons donc comparé le coût des stratégies thérapeutiques par lapatinib ou trastuzumab dans la prise en charge du cancer du sein métastatique HER2+ du point de vue de l'Assurance Maladie. Dans un second temps, nous avons quantifié les coûts évités par le recours à la voie orale en termes de jours d'hospitalisations et de coûts de transports évités.

4.2 Matériel et méthode

4.2.1 Objet de l'analyse

Un modèle d'impact budgétaire a été développé pour comparer les coûts de traitement à base de trastuzumab (scenario 1) et de lapatinib (scenario 2) chez des patients ayant un cancer du sein métastatique HER2+ en progression et traités en deuxième ligne métastatique et plus. Nous avons considéré que la comparaison était appropriée en ce qu'elle reflète la pratique médicale courante en France, où des patients continuent à recevoir du trastuzumab en dépit de la progression métastatique de la maladie. Le modèle a été réalisé d'après les recommandations publiées sur l'analyse d'impact budgétaire (AIB) (7) (104). Les recommandations de traitement et de prise en charge sur le cancer du sein ont été étudiées pour l'analyse du parcours de soins des patients (**Figures 21 & 22**) et des entretiens semi-directifs avec des professionnels de santé (oncologue, infirmière, pharmacien) ont été conduits afin de valider les hypothèses de ressources de consommation de soins pour chacun des scénarios (**Annexes 6 & 7**).

4.2.2 Perspective du modèle, horizon et regard temporels

Le modèle a été développé pour analyser l'impact budgétaire sur un horizon temporel de trois ans (2012-2014) du traitement par trastuzumab et par lapatinib du point de vue de l'Assurance Maladie. Une approche prospective (regard temporel prospectif) a été considérée comme pertinente au regard des évolutions importantes de certains paramètres comme l'évolution de la population traitée, l'évolution des parts de marché et celle du secteur hospitalier prenant en charge la chimiothérapie

anticancéreuse. Un horizon temporel plus long (> 3 ans) n'a pas été considéré comme pertinent au regard des évolutions rapides des stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du cancer (évolution des indications, des traitements disponibles ...).

4.2.3 Population de l'étude

La population cible du modèle a été définie comme l'ensemble des patients avec un cancer du sein métastatique HER2+ en progression qui ont été prétraités par une chimiothérapie ou du trastuzumab au stade métastatique et qui initient une seconde ligne de traitement métastatique ou plus.

Une analyse préliminaire du PMSI a permis d'estimer la prévalence du cancer du sein métastatique à 43 707 patients (PMSI-MCO, ATIH, 2008) (75). La proportion de surexpression du gène HER2 a été estimée à 20% au stade métastatique (avis d'expert), la fréquence étant supposée plus élevée qu'au stade adjuvant de la maladie. Ainsi, la prévalence du cancer du sein métastatique HER2+ a été estimée à 8 741 patients parmi lesquels 92% sont prétraités par chimiothérapie ou trastuzumab en première ligne métastatique (Base PatientMetrics, CancerMPact®, KantarHealth 2010) (146) soit 8 042 patients. La distribution de ces patients au sein de la première ligne et de la deuxième ligne et plus a été estimée à 48% et 42% respectivement sur avis d'experts (Avis de CT, Tyverb®, Juillet 2008) (78). La population cible du modèle a donc été estimée à 4 182 patientes.

Un taux de croissance de la population cible a été appliqué afin de tenir compte de l'évolution positive de l'incidence du cancer sur la période 2012-2014 (**Tableau 11**). Ce taux a été établit à 1,1% à partir de l'évolution de l'incidence observée dans la base de données PatientMetrics (146). Pour chaque année, le modèle simule donc une cohorte de patients nouvellement diagnostiqués et traités pour leur maladie (approche de l'incidence).

Tableau 11 Evolution de la population cible du modèle sur la période 2012 – 2014

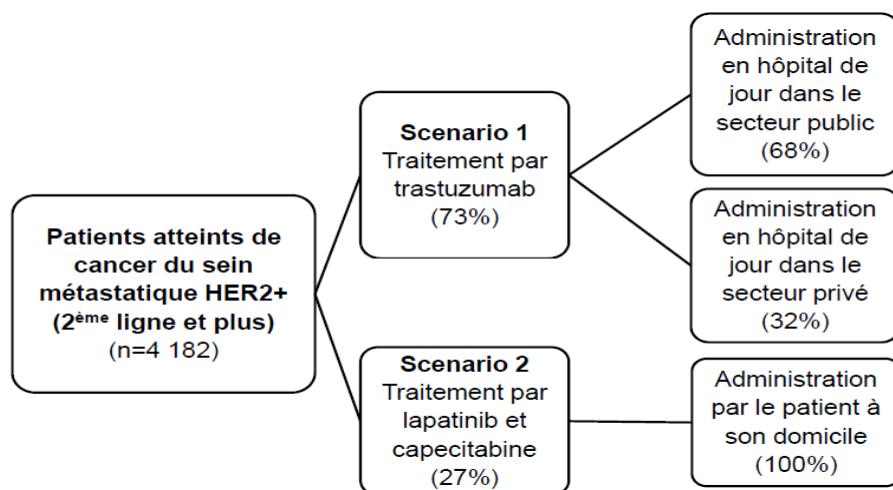
Années	2012	2013	2014
Scenario 1 : Trastuzumab	3 053	2 672	2 283
Etablissement public (ex-DGF)	2 080	1 868	1 636
Etablissement privé (ex-OQN)	972	804	647
Scenario 2 : Lapatinib + Capécitabine	1 129	1 556	1 992
Total	4 182	4 228	4 275

4.2.4 Structure et paramètres généraux du modèle

La structure du modèle repose sur la comparaison de deux scénarii de traitement : trastuzumab (T) versus lapatinib associé à la capecitabine (L+C) (**Figure 27**). Le modèle prend en compte :

- la distribution de la population cible entre les traitements (T versus L+C),
- la distribution de la population par secteur hospitalier de prise en charge (secteurs public et privé)
- le taux de croissance de la population cible sur la période 2012-2014
- le taux d'arrêt de traitement entre chaque cycle de traitement lié à la progression de la maladie, une toxicité induisant un changement de traitement ou le décès

Figure 27 Structure générale du modèle d'impact budgétaire



4.2.5 Modalités de traitement

Le scenario 1 simule une cohorte de patients traités par T à l'occasion d'une hospitalisation de jour et qui représente 91,5% des séjours hospitaliers pour chimiothérapies (PMSI-MCO, 2010)(96). Le scenario 2 simule une cohorte de patients traités par L+C en auto-administration. La distribution de la population cible du modèle entre les deux scenarios (73% pour le scenario 1 et 27% pour le scenario 2) repose sur des données de marché non publiées issues des bases de données de prescription de la société KantarHealth. Le trastuzumab étant indiqué en monothérapie ou en association aux cytotoxiques, les associations les plus fréquentes ont été recherchées dans la littérature. L'étude HERMINE portant sur 623 patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2+, a étudié l'utilisation du trastuzumab notamment au-delà de la progression (N=177). Dans cette étude, le trastuzumab était utilisé en association à une chimiothérapie cytotoxique dans 94% des cas, le plus souvent avec du paclitaxel, de la vinorelbine ou du docetaxel (147). Ces associations de molécules n'ont toutefois aucun impact sur le coût du traitement dans la mesure où le coût d'aquisition du paclitaxel, de la vinorelbine ou du docetaxel (depuis le 01/03/2012) est intégré au tarif de la séance de chimiothérapie. Leur coût, contrairement au trastuzumab qui est inscrit sur la liste des molécules en sus, n'est donc pas comptabilisé en sus du GHS.

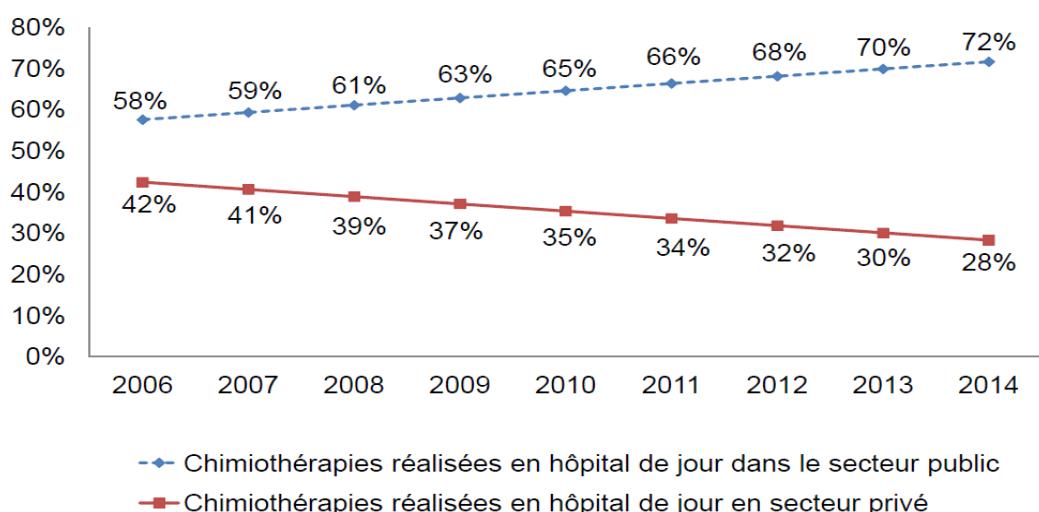
Un paramètre d'évolution sur la distribution de la population traitée par voie orale et par voie intraveineuse a été introduit entre les deux scenarii. Il repose sur l'hypothèse d'un nombre croissant de patients traités par voie orale et d'un nombre décroissant de patients traités par voie intraveineuse. Cette hypothèse repose sur la disponibilité croissante des TAO dont on peut penser que la tendance sera entretenue par la volonté croissante d'externalisation des soins qui accompagne la réflexion autour de l'optimisation du parcours de soins et sur la base de l'évolution des données de marché non publiées du lapatinib (KantarHealth). Enfin, la croissance de la population cible du modèle sur la période 2012-2014 a été prise en compte dans l'analyse. Un taux de croissance annuel de 1,1% a été estimé à partir des données de la base PatientMetrics (CancerMPact®, KantarHealth, 2010) et

concorde avec l'augmentation de l'incidence du cancer du sein retrouvée dans les registres du cancer (72).

4.2.6 Secteur hospitalier de prise en charge

La répartition des patients traités par chimiothérapie en HDJ, en établissement privé et en établissement public a été introduite dans le modèle afin de tenir compte de la variabilité des coûts entre les deux secteurs. Cette variabilité concerne le tarif nominal qui s'applique au GHS de chimiothérapie, les honoraires médicaux n'étant pas inclus dans le tarif du séjour pour le secteur privé. Le taux de répartition a été déterminé d'après les données du PMSI-MCO où 66% et 34% des patients recevaient une chimiothérapie dans un établissement public et privé respectivement en 2011. L'évolution de cette répartition sur la période 2012-2014 a également été considérée puisque l'on observe une tendance à l'accroissement du nombre de séances de chimiothérapies réalisées dans le public et une diminution simultanée des chimiothérapies réalisées dans le secteur privé sur la période 2006-2010 (PMSI-MCO 2006-2010). Une projection linéaire de cette tendance a été réalisée sur la période 2010-2014 (**Figure 28**).

Figure 28 Evolution du nombre de séances de chimiothérapies réalisées dans les secteurs public et privé entre 2006-2009 avec extrapolation linéaire des données sur 2010-2014



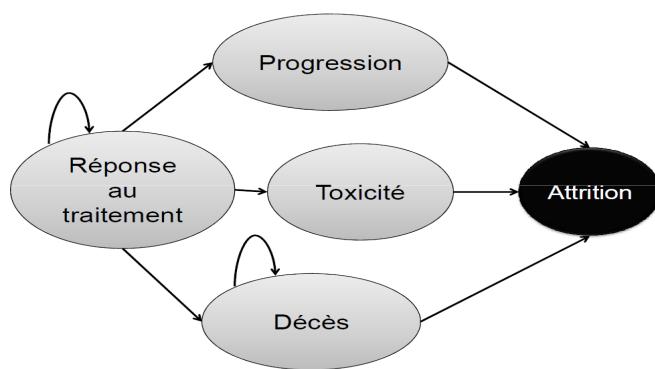
Source : Production personnelle

4.2.7 Durée des cycles et taux d'attrition du modèle

Un total de 17 cycles de traitement a été considéré par année d'analyse. La durée des cycles de chimiothérapie a été établie à 21 jours et correspond à un cycle de traitement par L+C et à trois cures de T sur la base d'une administration hebdomadaire. Afin de tenir compte de l'épidémiologie de la maladie, le modèle a été ajusté sur le taux d'attrition de la population cible entre chaque cycle de traitement défini par trois états de santé principaux classiquement utilisés dans les modèles de Markov (**Figure 29**):

- la **progression de la maladie** qui requiert un changement de protocole thérapeutique et/ou une adaptation posologique. Les patients ne sont dès lors plus dans le champ des stratégies de santé étudiées,
- la **toxicité** induisant un changement ou un arrêt des traitements considérés dans l'analyse
- le **décès** du patient

Figure 29 Etats de santé retenus pour l'estimation du taux d'attrition annuel de la population cible du modèle

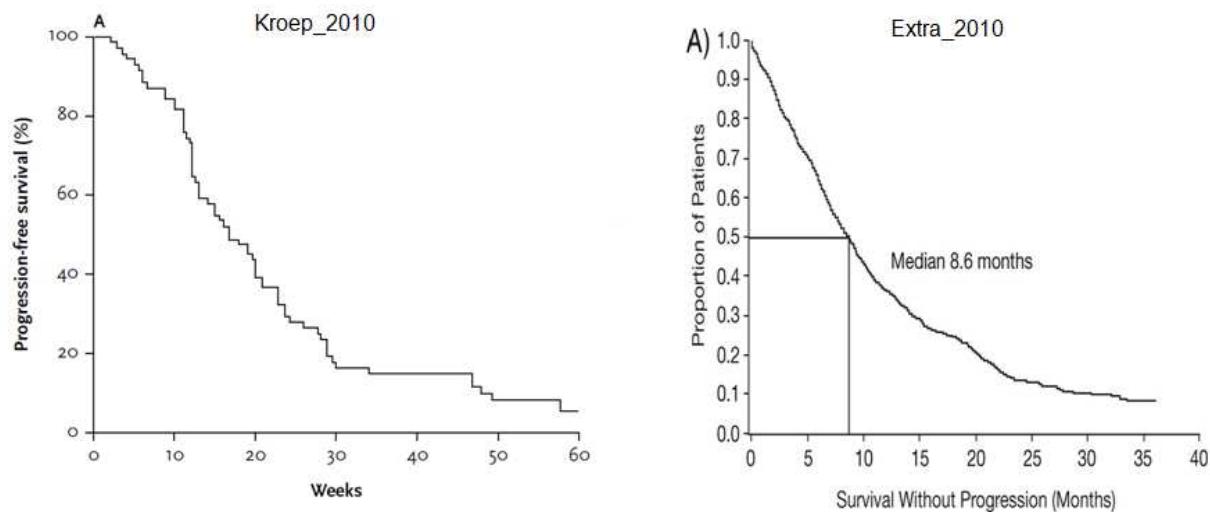


Source : Production personnelle

L'introduction de ce paramètre dans le modèle a permis de rendre la cohorte du modèle dynamique. Ainsi, seule la prise en charge des patients avec un état stable a été valorisée. Le taux d'attrition du modèle a été défini à partir des données de survie sans progression (progression de la maladie et décès) et des données de toxicité observées dans la littérature pour des patients atteints de cancer du sein

métastatique HER2+. Nous avons sélectionné les données d'une étude observationnelle pour le traitement par T (Extra JM, 2010) (147) et d'une étude de suivi des patients ayant bénéficié d'un programme d'accès précoce au L+C (Expanded Access Program, EAP) dont les critères d'inclusion et d'exclusion étaient moins restrictifs que ceux des essais cliniques. Nous avons donc supposé que les caractéristiques des patients de cette étude étaient plus proches de celle de la population générale (Kroep JR) (148). Ces données ont été privilégiées en ce qu'elles reflètent le mieux les données d'efficacité des traitements en conditions réelles d'utilisation contrairement aux essais cliniques où l'efficacité, la tolérance et l'observance des médicaments peuvent être sur-estimées du fait de la sélection des patients et de leur suivi renforcé. Par ailleurs on peut considérer que les données d'efficacité en condition réelle d'utilisation intègrent indirectement le niveau d'observance des patients pour les TAO (pondération de l'efficacité par l'observance imparfaite des patients en conditions réelles d'utilisation). Nous avons donc supposé que l'observance des patients traités par L+C était indirectement prise en compte dans les données de l'étude de Kroep JR. Les données de survie sans progression ont été extraites à partir des courbes de Kaplan Meïer des études de Kroep JR pour le traitement par L+C et de Extra JM pour le traitement par T et analysées sur la base d'une comparaison indirecte à défaut de disposer de données de comparaison directe dans la population d'étude concernée par le modèle (**Figure 30**). Dans l'étude de Kroep et al., la toxicité du traitement par L+C a entraîné un arrêt de traitement chez 4% des patients de l'étude. Ces arrêts de traitement s'ajoutaient aux patients dont la maladie avait progressé ou aux patients décédés. Dans le scenario 2 (L+C), le taux d'attrition de la population traitée a donc été calculé en tenant compte de la survie sans progression et des toxicités liées au traitement. Le taux de 4% a été lissé sur les 17 cycles de traitement. Dans l'étude de Extra JM, aucune toxicité inattendue n'a été relevée dans la population d'étude. Les données de survie sans progression du scenario 1 n'ont donc pas été ajustées sur la toxicité. Nous avons donc fait l'hypothèse que la toxicité était prise en compte dans la survie sans progression des patients de l'étude (**Figure 31**). Les taux d'attrition calculés dans les deux scénarios sont présentés en **Annexe 8**.

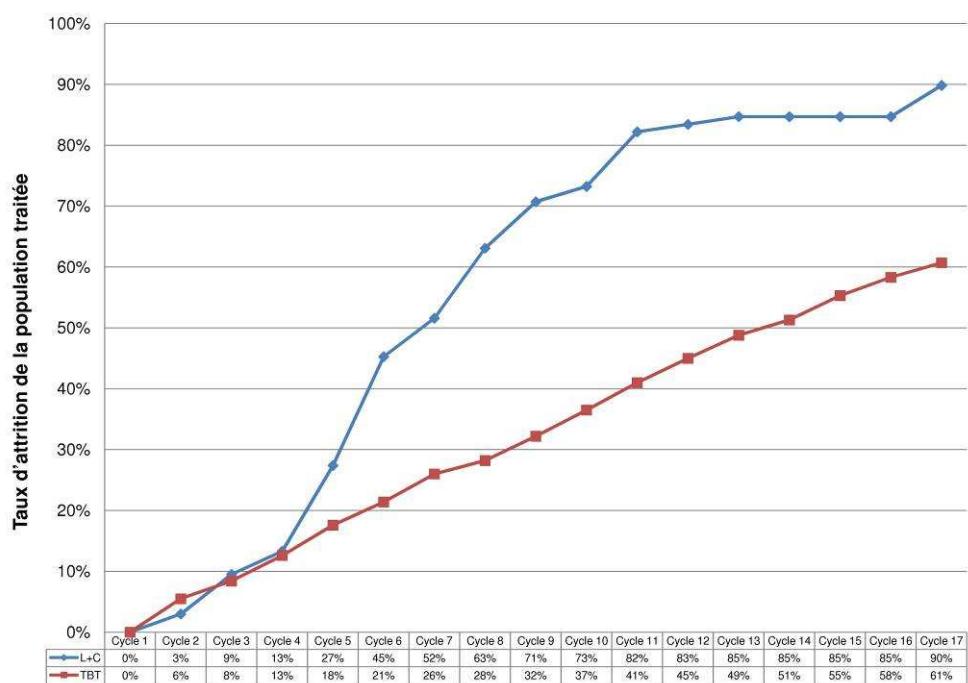
Figure 30 Courbes de Kaplan Meier du temps jusqu'à progression pour les patients avec un cancer du sein métastatique HER2+ traités par un traitement à base de trastuzumab au-delà de la progression et par lapatinib en association à la capécitabine pour les patients en progression métastatique



Source : Extra JM et al., *Oncologist* 2010, 15 :799-809 et Kroep JR et al., *Neth J Med* 2010;68:371-376

Note : L'échelle utilisée dans les deux figures est différente.

Figure 31 Taux d'attrition de la population cible du modèle lié à la progression de la maladie, au décès et à la toxicité des traitements



Source : Production personnelle

4.2.8 Consommations de soins hospitaliers et ambulatoires et valorisation économique

L'analyse économique inclue les coûts médicaux directs et les coûts non-médicaux (coûts de transports). L'utilisation des ressources par cycle de traitement inclue la consultation externe d'un oncologue pour la prescription du traitement anticancéreux, la consultation de médecins spécialistes (oncologue) et généralistes pour le suivi, les examens cliniques initiaux et de suivi (numération de la formule sanguine, fonction hépatique, fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), échocardiogramme, ionogramme sanguin), les traitements, l'administration des traitements (séances de chimiothérapie) et le transport médicalisé. Le coût des consultations médicales a été estimé à partir des tarifs conventionnels publiés par l'Assurance Maladie (149) (150), les bilans biologiques et les examens cliniques ont été valorisés respectivement à partir de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) (151) et de la Classification Commune des Actes médicaux (CCAM) (152). Le coût des traitements a été calculé sur la base du coût unitaire publié dans la Base des Médicaments et Informations Tarifaires (BDM) (153). La surface corporelle moyenne (SCM) des patientes atteintes de cancer du sein rapportée dans la littérature a été utilisée pour calculer le coût des médicaments sur la base des doses recommandées dans les avis de la CT (154). Dans l'analyse du cas de base, le coût du trastuzumab repose sur une administration hebdomadaire avec l'administration d'une dose de charge pour la première cure (4 mg/kg) et d'une dose de 2 mg/kg pour les cures suivantes (155) . Les données de l'étude de Extra JM confirme que 89% des patientes traitées par trastuzumab au-delà de la progression métastatique ont reçu une administration hebdomadaire. Le coût du lapatinib (1 250 mg/jour) est basé sur une administration journalière en continu et celui de la capécitabine (1 000 mg/m²) sur une administration deux fois par jour pendant deux semaines avec un arrêt du traitement pendant 7 jours sur un cycle de traitement de 21 jours (78). Les coûts de transports ont été extraits d'une publication des données de la CNAMTS sur les coûts associés à la prise en charge des maladies chroniques en région Midi-Pyrénées et estimant le coût moyen annuel de transport médicalisé à 411€ par patient en 2003 soit un coût moyen mensuel de 34,25€ (156). Ils ont été appliqués à l'ensemble de la population traitée faute d'information sur le pourcentage de recours au transport médicalisé

dans cette population. Les coûts de transport ont été actualisés en prenant en compte l'inflation moyenne des prix sur la période 2004-2012 (158). Enfin, le coût de traitement des effets indésirables les plus fréquents (nausées et vomissements) n'a pas été valorisé dans l'analyse car ils ont été supposés identiques dans les deux stratégies thérapeutiques analysées sur la base des données cliniques rapportées dans les avis respectifs de la CT (77) (78). La plupart des effets indésirables des TAO (diarrhées, nausées, vomissements, constipation, irritation et ulcération de la bouche, éruption cutanée, syndrome main pied) sont pris en charge par des mesures préventives et curatives hygiéno-diététiques qui sont difficilement valorisables économiquement (ex : hydratation, alimentation adaptée, activité physique...) (118). L'hétérogénéité des situations cliniques ne permet pas de valoriser de façon satisfaisante le coût des toxicités plus graves bien qu'elles soient consommatrices de soins et donc génératrices de coûts.

Le taux de remboursement des soins qui a été retenu dans l'analyse est de 100% au titre du statut d'ALD exonérante dont relève les patients atteints de cancer.

Dans notre analyse, les coûts hospitaliers incluent les consultations des oncologues (pour le secteur public seulement), les coûts d'acquisition de molécules onéreuses et les coûts d'administration intraveineuse des molécules. Les coûts ambulatoires incluent les examens biologiques et cliniques supposés être réalisés en ville au sein des laboratoires d'analyses privés, les consultations de médecin traitant, les consultations externes (pour le secteur privé seulement), et les molécules de chimiothérapie délivrées en pharmacie d'officine. La distinction en coûts hospitaliers et coûts ambulatoire repose sur la distinction des circuits de financement des soins. Les coûts hospitaliers sont d'abord financés par le budget de l'établissement puis remboursés à l'établissement par l'Assurance Maladie sur la base de l'activité médicale déclarée par l'établissement via le PMSI (financement indirect) alors que les coûts ambulatoires sont directement financés par l'assuré social et pris en charge par l'Assurance maladie à 100% pour les patients en ALD via le dispositif de tiers-payant qui dispense l'assuré social de l'avance des frais (financement direct).

L'impact des hypothèses retenues sur les résultats du modèle sont présentés dans le **Tableau 12**. Le **Tableau 13** présente l'ensemble des paramètres épidémiologiques

et économiques retenus dans l'analyse. Les modalités de valorisation économique des actes et soins médicaux sont décrites en **Annexes 9, 10 & 11**.

Tableau 12 Résumé des hypothèses du modèle et de leur impact sur les résultats du modèle

Hypothèses du modèle	Impact probable sur les résultats
Recours au transport médicalisé pour l'ensemble de la population traitée	Surestimation des coûts liés au transport
Recours croissant aux TAO sur 2012-2014 versus baisse du recours à la chimiothérapie intraveineuse	Baisse du coût total de prise en charge de l'ensemble de la population cible sur l'horizon 2012-2014
Nombre croissant de patients traités dans les établissements publics	Augmentation du coût total de prise en charge de l'ensemble de la population cible sur l'horizon 2012-2014
Croissance de la population cible du modèle	Augmentation du coût total de prise en charge de l'ensemble de la population cible sur l'horizon 2012-2014
Taux d'attrition plus élevé dans le groupe de patients traités par lapatinib issus de la comparaison indirecte des deux traitements	Accentuation de l'écart de coût de traitement entre les deux stratégies : TBT > L+C

Tableau 13 Paramètres épidémiologiques et économiques du modèle

	Source	Valeur	Min	Max
Paramètres épidémiologiques				
Population				
Population cible (N)	PMSI-MCO 2010 (96), Avis d'expert (78), CancerMPact®	4 182	2 718	5 227
Proportion de patients sur-exprimant HER2 (%)	Ross JS, 2009 (76), Purdie CA 2010 (158)	20	13	25
Croissance de la population cible (%)	CancerMPact® (2010)	1.1	-	-
Surface corporelle moyenne (m ²)	Rezaik K, 2011 (154)	1.67	1.40	2.22
Poids moyen (kg)	Rezai K, 2011 (154)	65	45	110
Traitements				
Patients traités par T / L+C (%)	Données de marché (KantarHealth)	73 / 27	-	-
Taux de croissance annuel de la population traitée par L+C	Données de marché (KantarHealth)	9.8	-	-
Séances de chimiothérapies réalisées en secteur public / privé (%)	PMSI-MCO 2010 (96)	68 / 32	-	-
Taux de croissance annuel des séances de chimiothérapies réalisées dans le secteur public (%)	PMSI-MCO 2006-2010 (96)	2.8	-	-
Durée des cycles de chimiothérapie (en jours)	Avis de CT du lapatinib (78)	21	-	-
Survie sans progression des patients traités par T et L+C	Extra JM (147), Kroep JR (148), Geyer CE (79)	Cf. Figure	-	-
Taux de toxicité ayant induit l'arrêt du traitement par L+C (%)	Kroep JR (148)	4	-	-
Ressources consommées et coûts unitaires				
Consultations				
Médecin généraliste	Tarifs conventionnels (149)	23€	-	-
Forfait annuel de suivi d'un patient en A.L.D	Tarifs conventionnels (149)	40€	-	-
Oncologue	Tarifs conventionnels (150)	28€	-	-
Consultation oncologue revalorisée (tarif fictif)	Benjamin L et al., 2011 (145)	31€	-	-
Forfait annuel de suivi et d'éducation thérapeutique par le personnel infirmier	Benjamin L et al., 2011 (145)	83€	-	-
Evaluations cliniques				
Premier bilan clinique (T+L)	NABM (151), CCAM (152)	138€ / 124€	-	-
Suivi (T+L)	NABM (151), CCAM (152)	115€	-	-
Evaluation à la fin de chaque cycle (T+C)	NABM (151), CCAM (152)	138€	-	-
Traitements et administration des traitements				
Trastuzumab en monothérapie: dose de charge / doses suivantes	BDM (153)	1 049€ / 524€	726€ / 363€	1 775€ / 887€
Coût de traitement journalier: L+C	BDM (153)	113€	-	-
Séance de chimiothérapie en HDJ: secteur public / secteur privé	Tarifs officiels 2011 (97)	386€ / 295€	-	-
Réseaux de soins en cancérologie	Buthion V et al., 2011 0	174€	-	-
Hospitalisation à domicile: public /privé	ENCC HAD, 2009 (100)	181€	-	-
Coûts de transport médicalisé				
Taux d'inflation (%)	Eurostat (157)	3.1	-	-

4.2.9 Analyses de sensibilité déterministes et univariées

Des analyses univariées et déterministes ont été conduites sur le cas de base (2012) sur l'ensemble des paramètres incertains ou pouvant influencer les résultats du modèle à partir des valeurs minimum et maximum observées dans la littérature ou sur avis d'expert. Elles ont été réalisées sur le coût total de traitement de l'ensemble de la population dans chaque scenario sur plusieurs paramètres: le poids moyen et la SCM, le pourcentage de patients sur-exprimant HER2, la fréquence d'administration du trastuzumab, le pourcentage de patients traités par L+C et les données de durée de survie sans progression pour les patients traités par L+C. Pour l'analyse du cas de base, nous avons retenu un taux de 20% de surexpression mais cette fréquence peut très sensiblement varier dans la littérature (13-25%) ce qui impacte fortement la taille de la population cible et *in fine* l'ensemble des coûts de traitement (76). La variation de la SCM peut également impacter le coût car la quantité de traitement anticancéreux à administrer est déterminée par la SCM du patient. Enfin, bien que l'administration hebdomadaire du trastuzumab soit recommandée au stade métastatique (155), les données montrent qu'en pratique, le trastuzumab peut être administré toutes les trois semaines ce qui a pour conséquence de réduire la fréquence d'administration et donc les coûts liés à l'administration des traitements et les coûts de transports (147). Ce point a été pris en compte dans les analyses de sensibilité. L'analyse de sensibilité sur les données de survie sans progression a été réalisée à partir des données de l'essai EGF100151 (Geyer CE et al., (79)) qui rapporte une survie sans progression supérieure à celle observée en pratique courante pouvant induire un coût plus élevé du traitement par L+C. Enfin, nous avons réalisé une analyse de sensibilité sur le pourcentage de patients traités pour chaque scenario dans la mesure où l'usage des TAO est supposé réduire les coûts de prise en charge.

4.2.10 Analyses de sensibilité exploratoires : coûts d'administration des anticancéreux en hospitalisation à domicile et en réseaux, impact budgétaire d'une revalorisation tarifaire de la prescription des TAO

Afin de mettre la question de l'administration des chimiothérapies en perspective avec les stratégies de prise en charge du cancer abordées dans le deuxième chapitre de la thèse, nous avons conduit des analyses de sensibilité exploratoires dans le scenario 1 sur le coût d'administration de la chimiothérapie qui varie d'après le type d'hospitalisation (HAD ou réseau de soins) En effet, même si la grande majorité des chimiothérapies est réalisée en HDJ, une partie est réalisée à domicile ou dans le cadre d'un réseau de soins ce qui peut contribuer à réduire les coûts hospitaliers. L'externalisation de la chimiothérapie anticancéreuse varie d'un hôpital à un autre en fonction de la politique de gestion hospitalière propre à chaque établissement de soins, ce qui explique que nous ne l'avons pas intégrée dans le modèle de base. Néanmoins, ces types de prise en charge peuvent être appelés à se développer et c'est pourquoi nous avons considéré qu'il pouvait être pertinent de les prendre en compte dans une analyse de sensibilité exploratoire. La valorisation du coût journalier d'une séquence de chimiothérapie anti-cancéreuse en HAD a été réalisée à partir de l'hypothèse de l'administration d'une chimiothérapie sans protocole associé pour une patiente avec un indice de Karnofsky (IK) moyen de 70% correspondant au degré de dépendance moyen des patients traités par chimiothérapie à domicile (159) et d'une durée de séjour inférieure à 4 jours. Ces hypothèses ont permis de valoriser le coût d'une séquence de chimiothérapie selon les règles de tarification qui s'appliquent à l'HAD (161) et dont les étapes de calcul sont détaillées en **Annexe 11**. Les données de l'étude de Buthion V et al. (2011) (128) ont été utilisées pour la valorisation de l'administration de la chimiothérapie en réseaux de soins.

Une seconde analyse de sensibilité exploratoire a été conduite sur le coût annuel de traitement du scenario 2 en ajustant les tarifs de consultation externe d'oncologue sur le temps additionnel que nécessite une consultation de prescription de TAO et en prenant en compte un forfait d'ETP. L'objectif de cette analyse de sensibilité

exploratoire était de simuler l'impact budgétaire pour l'Assurance Maladie, de l'introduction d'une revalorisation tarifaire des TAO pour les établissements de santé et d'un forfait annuel dédié à l'accompagnement des patients (ETP et suivi téléphonique pour l'observance et la gestion des effets indésirables) (145). Nous nous sommes basés sur les hypothèses de revalorisation tarifaire explorées dans l'étude de préférences (cf. Partie 5) où l'acceptabilité de cette modalité a été testée et quantifiée préalablement auprès des médecins participants. Les hypothèses de la revalorisation tarifaire tiennent compte du temps plus long de consultation et d'un forfait d'accompagnement du patient réalisé par l'équipe médicale hospitalière. Cette analyse nous a semblé pertinente au regard du débat actuel sur la compensation du temps additionnel nécessaire à l'accompagnement des patients sous TAO et qui pourrait nécessiter une adaptation du modèle de T2A.

4.3 Résultats

4.3.1 Analyse comparée des coûts de prise en charge

Pour l'année de référence (2012), le coût annuel de traitement d'un patient traité par T serait deux fois plus élevé (36 077€) que le coût annuel de traitement d'un patient traité par L+C (17 165€). Le coût total de l'ensemble des patients traités par T (N= 3 053) représenterait plus de 111 millions d'Euros contre 19 millions d'Euros pour l'ensemble des patients traités par L+C (N=1 129). La différence entre le coût total des deux scenarios a été estimée à 90 millions d'Euros et correspond au coût associé à l'utilisation du trastuzumab au-delà de la progression métastatique c'est-à-dire à son utilisation dans la population de patients devant relever de l'indication du lapatinib conformément au libellé de l'AMM. Ces résultats tiennent compte du taux d'attrition de la cohorte lié aux arrêts de traitement pour progression de la maladie, toxicité ou décès. En supposant que les parts de marché du traitement par L+C augmentent de façon linéaire sur l'horizon temporel du modèle (2012-2014), le coût total annuel de l'ensemble de la population traitée baisserait de 129 à 116 millions d'Euros. Cela représenterait ainsi 13 millions d'Euros de coûts évités sur un horizon temporel de trois ans (**Tableau 14**).

Tableau 14 Comparaison des coûts de traitement par trastuzumab et lapatinib sur la période 2012-2014

	2012 En €	2013 En €	2014 En €
Scenario 1 (TBT)	110 137 855	96 547 953	82 599 702
Etablissement public et PSPH	77 125 158	69 248 847	60 643 430
Etablissement privé	33 012 697	27 299 107	21 956 272
Scenario 2 (L+C)	19 381 278	26 706 540	34 190 613
Coût total	129 519 134	123 254 493	116 790 315
Impact budgétaire (Δ=Scenario 1- Scenario 2)	90 756 577	69 841 413	48 409 090

Le coût de traitement par cycle a été estimé à 3 671€ pour un patient traité par T contre 2 447€ pour un patient traité par L+C (**Tableau 15**). Le coût du premier cycle de traitement est légèrement supérieur à celui des cycles suivants du fait des examens pré-cliniques qui sont supposés être plus complets à l'initiation d'un protocole de chimiothérapie. Le coût total annuel de traitement a été estimé à 36 077€ pour un patient traité par T contre 17 165€ pour un patient traité par L+C.

Tableau 15 Coûts désagrégés par type de traitement et par cycle de traitement

	1 ^{er} cycle		2 nd cycle et suivants	
	En Euros	En %	En Euros	En %
Scenario 1 : Trastuzumab	3 671	-	3 083	-
Etablissement public et PSPH	3 758	100%	3 169	100%
Traitement	3 255	87%	2 731	86%
Administration	1 158	31%	1 158	37%
Molécules	2 098	56%	1 573	50%
Examens biologiques et cliniques de suivi	391	10%	369	12%
Consultations	56	1%	28	1%
Transport médicalisé	55	1%	42	1%
Etablissement privé	3 487	100%	2 898	100%
Traitement	2 984	86%	2 460	85%
Administration	887	25%	887	31%
Molécules	2 098	60%	1 573	54%
Examens biologiques et cliniques de suivi	391	11%	369	13%
Consultations	56	2%	28	1%
Transport médicalisé	55	2%	42	1%
Scenario 2 : Lapatinib + Capécitabine	2 447	100%	2 269	100%
Traitement	2 218	91%	2 218	98%
Administration	0	0%	0	0%
Molécules	2 218	91%	2 218	98%
Examens biologiques et cliniques de suivi	124	5%	29	1%
Consultations	91	4%	23	1%
Transport médicalisé	14	1%	0	0%

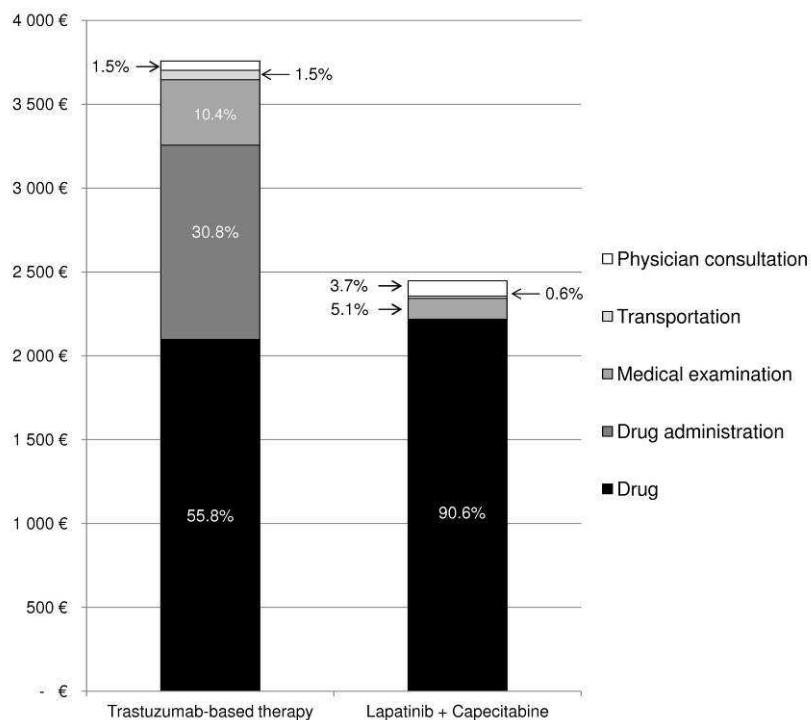
4.3.2 Analyse des coûts évités et des transferts de coûts ville-hôpital

La substitution du trastuzumab par le lapatinib dans la population d'étude permettrait d'éviter 25 357 hospitalisations de jour pour l'administration des traitements soit 9 millions d'Euros sur un an ainsi qu'un peu plus de 350 000 Euros de transport médicalisé (**Tableau 16**). Les coûts hospitaliers et les coûts ambulatoires représentent respectivement 1% et 99% du coût de traitement par L+C alors qu'ils représentent respectivement 88% et 12% du coût de traitement par T (**Figure 32**). La comparaison des composantes du coût de chaque traitement montre que le coût d'acquisition du L+C est supérieur à celui du T mais le coût total de traitement par L+C est compensé par l'absence de coût d'administration du produit et un moindre coût de transport médicalisé (**Figure 32 & Tableau 17**). L'analyse d'impact budgétaire du T comparé au L+C souligne également que le traitement par voie intraveineuse a un moindre impact budgétaire en termes de consultations médicales et de coût d'acquisition de la molécule.

Tableau 16 Nombre et coûts des hospitalisations de jour et des transports médicaux évités par l'utilisation du traitement par lapatinib

	2012		2013		2014	
	N	€	N	€	N	€
Hospitalisations de jour évitées						
Secteur public	17 280	6 669 202	24 426	9 427 145	32 058	12 372 724
Secteur privé	8 077	2 386 848	10 515	3 107 291	12 675	3 745 468
Total	25 357	9 056 050	34 941	12 534 437	44 732	16 118 192
Transports médicalisés évités						
Secteur public	17 280	239 750	24 426	338 895	32 058	444 786
Secteur privé	8 077	112 065	10 515	112 065	12 675	175 853
Total	25 357	351 815	34 941	484 786	44 732	620 639

Figure 32 Distribution des coûts par type de traitement



Source : Benjamin L et al. Budget impact analysis of the use of oral and intravenous anticancer drugs for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. J Med Econ .2012 Sep 12 (159)

Tableau 17 Distribution des coûts hospitaliers et ambulatoires par scenario

	1 ^{er} cycle (€)		2 nd cycle et suivants (€)	
	En Euros	En %	En Euros	En %
Scenario 1 : Trastuzumab				
Etablissement public et PSPH (ex-DGF)	3 758	100%	3 169	100%
Coûts ambulatoires	446	12%	410	13%
Coûts hospitaliers	3 311	88%	2 759	87%
Etablissement privé (ex-OQN)	3 487	100%	2 898	100%
Coûts ambulatoires	446	13%	410	14%
Coûts hospitaliers	3 040	87%	2 488	86%
Scenario 2 : Lapatinib				
	2 247	100%	2 269	100%
Coûts ambulatoires	2 419	99%	2 269	100%
Coûts hospitaliers	28	1%	0	0%

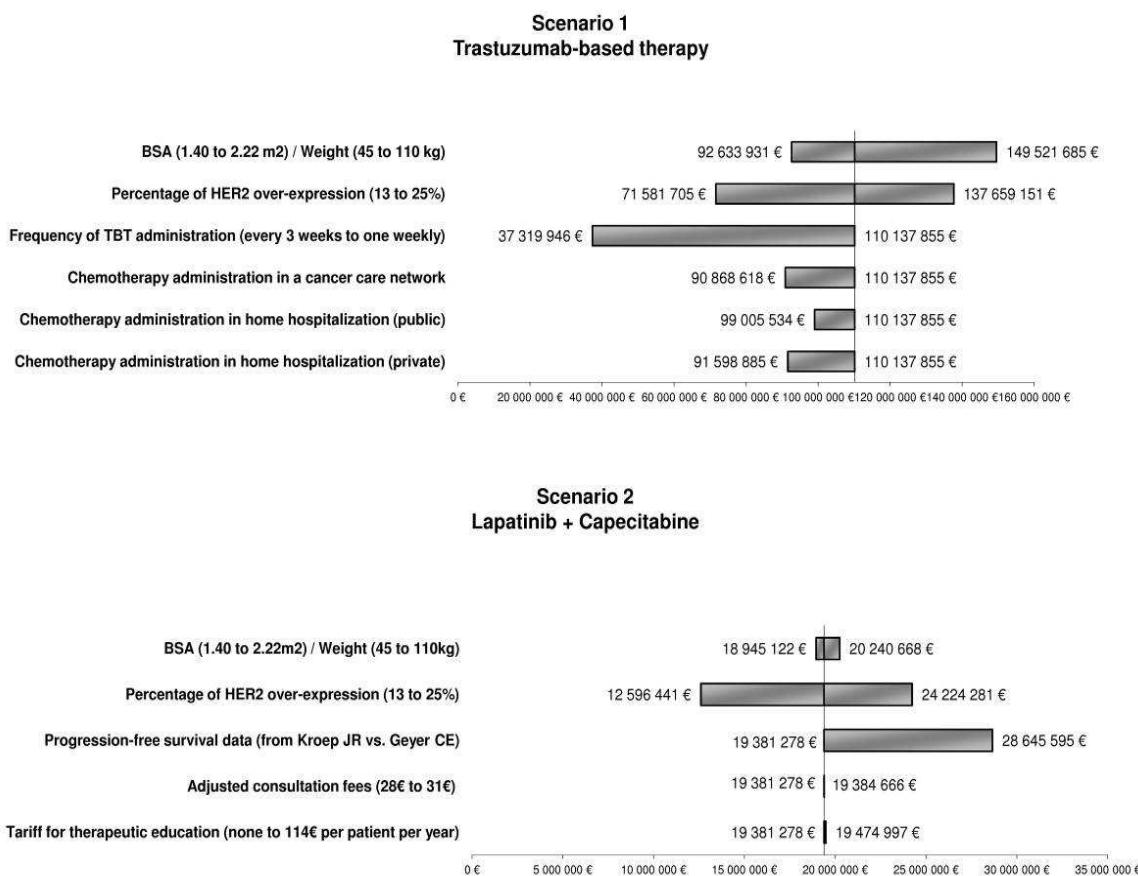
Note : Les coûts ambulatoires incluent les examens biologiques et cliniques supposés être réalisés en ville au sein de laboratoires d'analyses privés, les consultations de médecin traitant (médecin généraliste) dans le cadre du suivi en ville du patient traité par TAO, les consultations externes à l'hôpital (pour le secteur privé seulement), et les TAO délivrées en pharmacie d'officine et les coûts de transport médicalisé. Les coûts hospitaliers incluent les coûts d'administration et d'acquisition de la chimiothérapie intraveineuse.

4.3.3 Analyses de sensibilité

Lorsque la SCM (1.40-2.22) et le poids (45-110) varient, le coût total de traitement par trastuzumab varie de 92 633 931€ à 149 521 685€ alors que le coût de traitement par lapatinib varie de 18 945 122€ à 20 240 668€. La variation du taux de surexpression du récepteur HER2+ de 13 à 25% fait varier le coût de traitement de l'ensemble de la population de 88 à 161 millions d'Euros. L'administration du trastuzumab toutes les trois semaines au lieu d'une administration hebdomadaire réduit le coût de traitement par trastuzumab de 66% (**Figure 33**). L'utilisation des données de survie sans progression de l'essai EFG100151 induit une augmentation du coût de traitement par lapatinib (28 645 595€ au lieu de 19 381 278€).

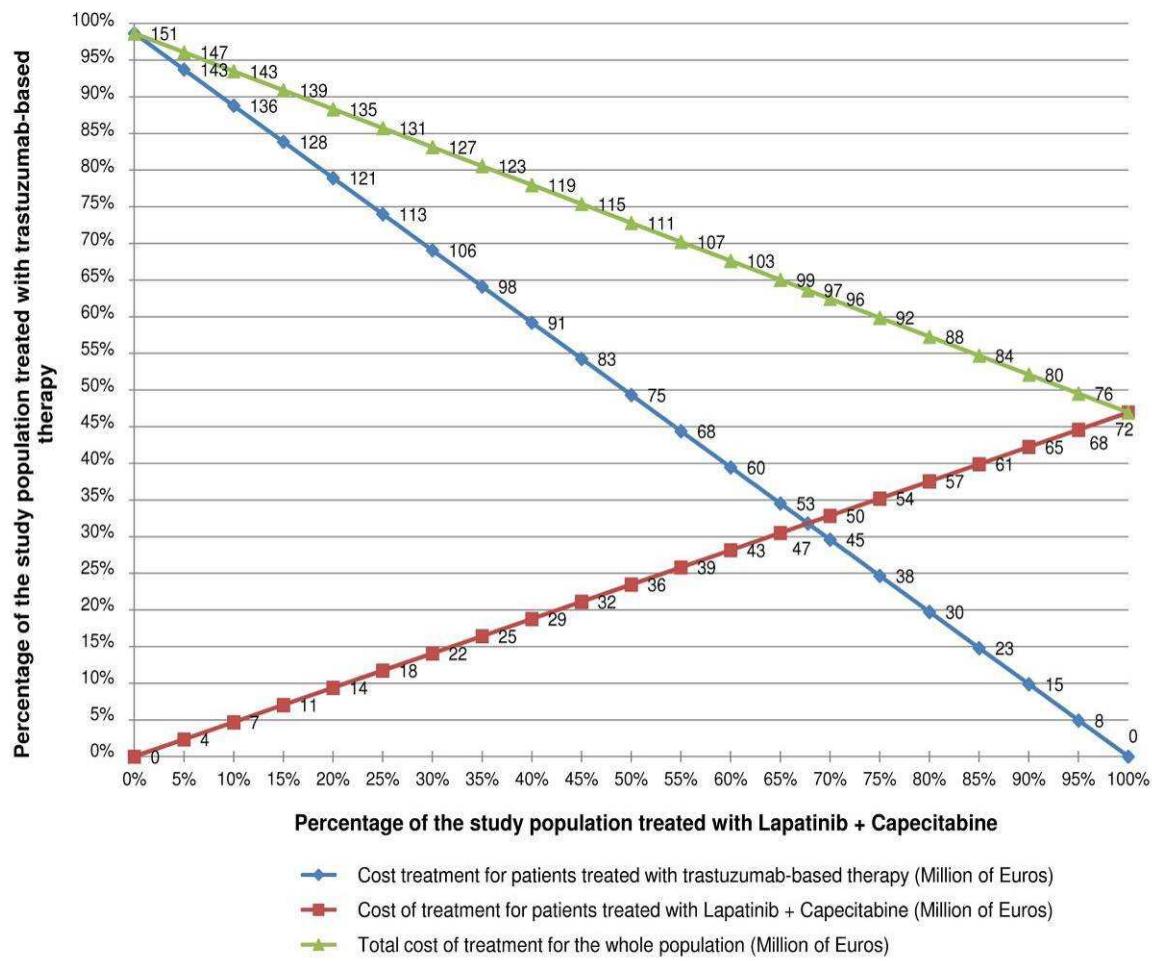
Par ailleurs, les analyses exploratoires ont montré que le type de prise en charge a aussi une influence sur les coûts de traitement. L'administration de la chimiothérapie en HAD permettrait de réduire ainsi le coût de traitement par trastuzumab de 10% dans le cas d'un établissement public et de 17% dans le cas d'un établissement privé. L'administration de la chimiothérapie en réseau réduirait le coût de traitement par trastuzumab de 17%. La revalorisation des consultations de prescription et la prise en compte d'un forfait d'accompagnement du patient pour l'ensemble des patients augmenteraient le coût de traitement du L+C de 0,5% qui, par ailleurs, resterait toujours inférieur à celui du T (**Figure 33**). Enfin, l'analyse de sensibilité réalisée sur le pourcentage de patients traités par L+C a montré logiquement que plus la proportion de patients traités par voie orale est importante, plus le coût de traitement de l'ensemble de la population décroît. Le point d'équilibre de coût de traitement de l'ensemble de la population, c'est-à-dire celui où le coût total de traitement est identique dans les deux scenarii, est atteint lorsque 68% et 32% de la population est traitée respectivement par L+C et T (**Figure 34**).

Figure 33 Diagramme de Tornado des analyses de sensibilité conduites sur le coût total de traitement dans chaque scenario



Source: Benjamin L et al. Budget impact analysis of the use of oral and intravenous anticancer drugs for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. J Med Econ .2012 Sep 12 (159)

Figure 34 Analyse de sensibilité sur le taux de substitution des patients traités par voie intraveineuse et par voie orale



Source: Benjamin L et al. *Budget impact analysis of the use of oral and intravenous anticancer drugs for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer*. J Med Econ .2012 Sep 12 (159)

4.4 Discussion

Les résultats de ce modèle confirment l'infériorité des coûts de traitement par lapatinib comparé au trastuzumab. Le coût plus élevé d'acquisition du lapatinib confirme l'idée que le coût d'acquisition des TAO est généralement plus élevé que celui des traitements anticancéreux intraveineux (64). Toutefois, le coût d'acquisition plus élevé du traitement oral est compensé par l'absence de coûts liés à l'administration du produit et à un recours au transport médicalisé qui est supposé être moins important que dans le cadre d'hospitalisations successives induites par un traitement intraveineux (162).

La comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature reste difficile car à notre connaissance, aucun MIB n'a été publiée sur la comparaison du coût des traitements oraux et intraveineux dans le cancer du sein HER2+. Toutefois, plusieurs études ayant comparé le coût de la capécitabine par voie orale et intraveineuse dans le traitement du cancer colorectal confirment les économies générées par la substitution de la forme intraveineuse par la forme orale (163) (164) (165). Par ailleurs, Lau BD et al. ont réalisé une analyse d'impact budgétaire sur un an pour estimer les coûts évités liés au passage de la voie intraveineuse à la voie orale pour quatre thérapies ciblées intraveineuses. Ils ont estimé le montant des coûts épargnés à 1 666 759\$ sur l'année 2010 au sein d'un hôpital hospitalo-universitaire américain (166). Concernant les coûts des traitements intraveineux anti-HER2, un modèle d'impact budgétaire publié par Purmonem TT a permis de mesurer l'impact budgétaire de l'utilisation du trastuzumab en situation adjuvante du point de vue d'un hôpital local finlandais (167). L'étude a montré un fort impact du coût d'acquisition du traitement intraveineux pour les hôpitaux mais qui n'est pas transposable au système de santé français dont les modalités de financement des molécules onéreuses permettent aux établissements de santé d'en faire l'acquisition sans que cela ne grève leur budget. Dans cette étude le coût de traitement par trastuzumab a été estimé à environ 33 000€ par an et par patient même s'il est difficile de le comparer à la situation métastatique du modèle que nous avons développé. En outre, la perspective adoptée et donc les coûts pris en compte dans ces deux analyses diffèrent. Enfin, seules deux études coût-résultat incluant le lapatinib ont été publiées

et ont conclu à un ratio coût-efficacité ou coût-utilité non acceptable de l'association lapatinib et capécitabine par rapport à l'utilisation de la capécitabine en monothérapie du point de vue des payeurs anglais et américain (102) (103). Ce résultat s'explique notamment par l'importance de l'écart de coût d'acquisition entre le lapatinib et la capécitabine.

Même si l'utilisation des molécules orales permet de réduire les coûts de prise en charge, il est important de souligner que ce résultat ne s'applique aux patients dont le protocole thérapeutique combine à la fois une molécule orale et une molécule intraveineuse. Dans un rapport commissionné par le laboratoire GSK sur la disparité entre chimiothérapies orales et intraveineuses, sur 172 547 patients atteints de cancer aux Etats-Unis, 24,8% étaient traités par chimiothérapie dont : 11,9% exclusivement par voie orale, 8,7% exclusivement par voie intraveineuse et 4,2% simultanément par voie orale et intraveineuse (MedStat Commercial 2007) (131). Ces données ne sont pas forcément transposables à la France du fait des pratiques médicales et des conditions d'accès aux soins différentes mais l'utilisation concomitante de traitements oraux et intraveineux est observée en pratique courante. L'utilisation concomitante des traitements intraveineux et oraux entraîne une augmentation de la part des coûts hospitaliers et de celle des molécules dans le coût de prise en charge total. Elle illustre la limite du modèle économique de la voie orale qui repose sur la notion de ressources évitées. Les associations de traitements peuvent se révéler particulièrement coûteuses dans le cas d'associations de thérapies ciblées et qui risquent d'augmenter avec l'émergence des résistances aux traitements (168). C'est le cas du cancer du sein HER2+ pour lequel l'intérêt de l'association du trastuzumab et du lapatinib (double blocage) a été démontré en situation adjuvante (Essai de Phase III NeoALTTO) (169) et en situation métastatique (Essai de Phase III EGF104900) (89). Sur la base de l'essai EGF104900, nous avons conduit une analyse post-hoc au modèle pour simuler le coût de traitement du double blocage à partir des tarifs pratiqués actuellement (**Annexe 12**). Les résultats montrent que le coût de traitement par double blocage (coût d'administration de la chimiothérapie inclus) atteindrait 10 698€ (établissement privé) à 10 969€ (établissement public) par patient pour un cycle de traitement (21 jours). Ce coût atteindrait 45 939€ (établissement privé) à 47 024€ (établissement

public) pour 12 semaines de traitement¹⁸ et 202 566€ (établissement privé) à 207 268€ (établissement public) pour 52 semaines de traitement¹⁹. Cette simulation illustre l'enjeu économique lié à l'utilisation de l'association de thérapies ciblées par rapport à la détermination d'un prix qui puisse rendre ces nouvelles stratégies thérapeutiques économiquement viables pour l'Assurance Maladie.

Par ailleurs, l'analyse du coût décomposé des traitements a montré des différences de coûts relatifs au suivi du patient. Le coût de suivi était plus élevé pour un patient traité par trastuzumab du fait de la cardio-toxicité du produit qui impose un suivi clinique régulier pour surveiller la fonction cardiaque. Le coût de consultations médicales était plus élevé chez les patients traités par lapatinib. Cette différence s'explique par la prise en compte du forfait annuel de suivi des patients en A.L.D octroyé au médecin généraliste. Les résultats montrent également que l'utilisation des TAO modifie l'allocation des ressources entre l'hôpital et la ville. Les TAO permettent d'éviter des hospitalisations de jour ce qui est bénéfique du point de vue de l'Assurance Maladie mais qui induit par ailleurs une perte de revenus pour les établissements de santé. Ce transfert de ressources peut contribuer à expliquer les difficultés à proposer un traitement oral aux patients éligibles. Il existe d'autres facteurs, qui ne sont pas mis en évidence dans cette analyse, mais qui peuvent contribuer à expliquer ces difficultés comme les coûts pour l'hôpital en termes de formation du personnel et d'organisation des soins pour fournir l'éducation thérapeutique nécessaire aux patients. L'accès à ce type d'information économique permettrait de conduire une évaluation complémentaire sur l'impact budgétaire des TAO du point de vue hospitalier (ex : étude de micro-costing) afin d'évaluer les ressources allouées à ces différentes tâches (consultations, éducation thérapeutique, suivi téléphonique) et qui peuvent varier d'un établissement de santé à l'autre.

Les TAO ont aussi un impact en termes de redistribution du rôle des acteurs de soins. Le médecin généraliste comme le pharmacien devraient être davantage impliqués dans la prise en charge des patients traités en ville afin d'assurer la

¹⁸ Estimation sur la base de 12 semaines de traitement consécutif (sans arrêt de traitement). Dans l'essai EGF104900, la durée médiane sans progression du bras L+T était de 12 semaines.

¹⁹ Estimation sur la base de 52 semaines de traitement consécutif (sans arrêt de traitement). Dans l'essai EGF104900, la survie globale médiane sans progression du bras L+T était de 52 semaines.

continuité des soins entre l'hôpital et la ville. Leur rôle est d'ailleurs consacré par le Plan Cancer II (Mesures 16 et 18) (93) et la nouvelle convention du pharmacien qui prévoit notamment la rémunération d'une consultation pharmacien dédiée au conseil sur le bon usage des médicaments (170). Dans ce modèle, l'implication du médecin généraliste dans le parcours de soins du patient a été prise en considération par le biais des consultations médicales de suivi. Les TAO entraînent aussi un transfert de responsabilité du traitement du médecin vers le patient. Ce transfert de responsabilité s'accompagne d'une difficulté supplémentaire à contrôler l'observance et la persistance des patients au traitement ce qui peut altérer l'efficacité et la tolérance des traitements. Ces défauts d'adhésion peuvent donc induire une consommation de ressources supplémentaires pour prendre en charge des effets secondaires et adapter le protocole thérapeutique (consultations, urgences). Ces coûts supplémentaires ne sont pas pris en compte dans notre analyse ce qui a probablement conduit à surestimer l'écart de coûts entre les deux traitements. Dans notre modèle, il n'a pas été possible de prendre en compte directement les niveaux d'observance des patients et leur impact sur l'efficacité et la tolérance des traitements et les surcoûts éventuels. Nous avons tenté de prendre en compte l'observance et son lien avec l'efficacité et la tolérance de manière indirecte par l'utilisation des données de survie sans progression issues d'une étude observationnelle. L'analyse de sensibilité réalisée sur la survie sans progression à partir des données de l'essai, où l'observance est supposée supérieure à celle observée en conditions réelles d'utilisation, semble confirmer qu'une meilleure utilisation des TAO conduit à une meilleure efficacité et donc à un coût plus élevé du traitement par L+C du fait d'une durée de traitement plus longue. D'autre part, l'utilisation des données de survie sans progression peut permettre de répondre aux limites classiques de l'analyse d'impact budgétaire qui n'intègre en principe pas les données d'efficacité par opposition aux modèles coût-efficacité ou coût-utilité. Les données de survie sans progression ont permis de calculer des coûts de traitements annuels sur l'ensemble de la population traitée, ce que ne permet pas l'utilisation des données de durée médiane de traitement.

Toutefois, nous devons souligner la limite liée à l'utilisation des données de survie de progression issues des études de Extra JM (Etude Hermine) et de Kroep JR en

termes de comparabilité et de transposabilité des données à la population française (**Annexe 13**). L'absence de données comparatives directes a conduit à sélectionner des données de survie sans progression par rapport aux caractéristiques principales de la population du modèle (cancer du sein métastatique HER2+, en progression, ayant reçu du trastuzumab ou une chimiothérapie). Par conséquent, les populations des deux études sélectionnées ne sont donc pas complètement comparables notamment en termes d'âge, d'effectifs, de lignes de traitements antérieurement reçus et de période de recrutement. De plus, les critères utilisés pour mesurer l'efficacité ne sont pas mentionnés dans l'étude HERMINE contrairement à l'étude de Kroep JR (critère RECIST). Dans l'étude HERMINE, les données de survie sans progression n'étaient pas disponibles pour le sous-groupe de patients traités par trastuzumab au-delà de la progression (N=177). Nous avons donc utilisé les données de survie relatives à l'ensemble de la population (N=623) ce qui a probablement conduit à sur-estimer la survie sans progression de la population du modèle et donc le coût total annuel du scenario 1. Enfin, bien que moins restrictifs que dans le cadre des essais cliniques, les critères d'inclusion/d'exclusion de l'étude Kroep JR indiquent que la population des patients traités par lapatinib et capecitabine était sans doute moins contrôlées que celle de l'étude HERMINE ce qui peut conduire à des résultats d'efficacité différents. La transposabilité des données n'est pas problématique pour l'étude HERMINE qui a été conduite en France. En revanche, l'étude de Kroep JR a été conduite aux Pays-Bas et on ne peut exclure des différences en termes de caractéristiques cliniques et de prise en charge ayant pu aboutir à des résultats cliniques différents. Malgré les limites intrinsèques des comparaisons indirectes, les analyses de sensibilité ont montré la robustesse de la conclusion des résultats. En outre, la comparaison du coût de traitement au premier cycle de traitement confirme l'infériorité du traitement par L+C, indépendamment de la considération des données de survie sans progression (100% de la population traitée dans les deux bras au cycle 1).

Les résultats obtenus étaient particulièrement sensibles au taux de surexpression de HER2 et qui reste difficile à estimer au regard de la variabilité des données publiées dans la littérature scientifique. Dans une revue de littérature, Ross JS a relevé des taux allant de 13 à 25% en fonction des stades de la maladie, du type d'étude et des

techniques de diagnostic utilisées (76). Cette variabilité reflète la difficulté croissante de l'estimation des populations pouvant bénéficier des thérapies ciblées et soulève la question de l'adaptation des moyens de suivi épidémiologique de sous-types de cancers face au développement rapide des innovations thérapeutiques.

Une autre limite de l'étude concerne l'absence de prise en compte de l'évolution des tarifs des GHM sur la période d'analyse car aucune donnée ne permet d'estimer cette évolution qui dépend des arrêtés tarifaires fixés annuellement. Le tarif nominal de la séance de chimiothérapie a subit une évolution à la baisse entre 2008 et 2010 puis à la hausse entre 2010 et 2012. Le modèle ne prend pas non plus en compte la valorisation économique du coût de traitement des effets indésirables. Cette donnée n'étant prise en compte dans aucune des deux stratégies, on peut conclure qu'il n'y a pas, à ce niveau, de distorsion dans la comparaison du coût des deux traitements. En revanche, cette limite peut conduire à une sous-estimation du coût global de prise en charge. On peut supposer que la sous-estimation est relativement faible car la plupart des effets indésirables non graves (nausées, vomissements, alopecie, diarrhées, rashes cutanés) sont traités par des antiémétiques et des anti-diarrhéiques dont le coût est relativement faible ainsi que par des mesures hygiéno-diététiques non valorisables économiquement (hydratation, alimentation...) ou encore par des soins administrés au cours de l'hospitalisation (ex : infection au site d'injection) et qui sont déjà facturés dans le cadre de l'hospitalisation de jour. La survenue des effets indésirables graves (ex : insuffisance cardiaque grave) nécessitant un changement de protocole ou un arrêt de traitement ont été pris en compte dans le modèle par l'intermédiaire du taux d'attrition. Seules les adaptations posologiques qui peuvent impacter le coût des traitements n'ont pas été prises en compte faute de données. Notre analyse n'inclut pas non plus les coûts liés aux indemnités journalières du fait du manque de données sur l'activité professionnelle des patientes et sur la proportion d'entre elles qui en bénéficient. Nous pouvons toutefois supposer que les patients traités par TAO en bénéficient moins du fait du nombre réduit d'hospitalisations. Enfin, le modèle ne prend pas en compte le coût lié à la pose de chambres implantables qui semble de plus en plus utilisée. Cette intervention chirurgicale permet la pose d'un dispositif sous-cutané pour délivrer la chimiothérapie directement dans la circulation générale. Ce dispositif permet d'éviter des injections

intraveineuses répétées et de préserver le capital veineux des patients. La pose est réalisée en bloc opératoire sous anesthésie locale ou générale nécessitant une hospitalisation complète. Le manque de données sur le recours à cette pratique n'a pas permis de valoriser ces coûts ce qui a sans doute conduit à sous-estimer le coût des hospitalisations du traitement par trastuzumab.

Une autre limite de nos résultats réside dans le fait qu'ils ne puissent pas forcément être extrapolés à l'ensemble des cancers. En effet, les molécules par voie orale ne sont pas disponibles pour l'ensemble des pathologies cancéreuses, pour certaines maladies la voie intraveineuse demeure la voie d'administration la plus fréquente. Enfin, les pathologies cancéreuses ont des prises en charge différentes et donc des coûts différents de ceux du cancer du sein HER2+ (ex : rythme des consultations et examens médicaux, types d'examens, traitements) ce qui limite l'application des résultats du modèle à d'autres pathologies.

Le modèle a également mis en évidence que les économies liées aux coûts de transports restaient marginales par rapport au coût des hospitalisations évitées même si nous n'avons pu disposer que d'une estimation moyenne et régionale des coûts de transports pour l'ensemble des pathologies chroniques. La faible part du coût de transport médicalisé dans le coût de traitement concorde également avec les données de la DREES montrant que le transport médicalisé ne représente que 2,1% de la CSBM avec une légère baisse de la croissance du transport médicalisé sur la période 2008-2010 (171). Ces données viennent nuancer l'argument économique sur les coûts de transports évités par l'utilisation des TAO d'autant que le transport médicalisé peut également s'appliquer aux TAO du fait du suivi régulier qui s'effectue toujours à l'hôpital. Le lapatinib dispose d'un statut de « prescription hospitalière » (PH) qui oblige le patient à revenir à l'hôpital pour une modification ou un renouvellement de son protocole thérapeutique ce qui n'est pas le cas des molécules avec un statut de « prescription initiale hospitalière » (PIH) autorisant le médecin traitant à faire le renouvellement de prescription.

Enfin, le modèle a permis de fournir une première estimation du coût de prise en charge en HAD avec la première publication du référentiel de coûts en décembre

2011. L'analyse a montré que le coût de prise en charge via un réseau ou une HAD peut réduire les coûts d'administration par rapport à une hospitalisation de jour. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec précaution car les patients concernés par ces différents types de prise en charge ne sont pas cliniquement comparables (ex : gravité de l'affection, état de santé général ...). En outre, les pratiques en termes de prise en charge peuvent varier d'une structure à l'autre et peuvent donc refléter des coûts différents pour lesquels peu de données sont actuellement disponibles. Enfin, les analyses de sensibilité exploratoires ont montré que la revalorisation économique des TAO n'augmenterait le coût total de prise en charge par L+C que de 0,5% sur l'ensemble de la population traitée.

4.5 Conclusion

En dépit du coût d'acquisition plus élevé des molécules par voie orale, le coût de traitement par lapatinib demeure inférieur à celui du trastuzumab car compensé par les coûts évités d'hospitalisation et de transport. Un usage étendu de la voie orale pour les patients éligibles permettrait de réduire les coûts globaux de traitement des patientes avec un cancer du sein métastatique HER2+, point qu'il est important de prendre en considération dans un environnement économique contraint. Néanmoins, le passage de la voie intraveineuse à la voie orale induit un transfert de ressources de l'hôpital vers la ville et donc une perte de revenus pour les établissements de santé qui doivent également faire face à des contraintes économiques. Cette situation illustre le dilemme de l'allocation des ressources entre soins hospitaliers et soins ambulatoires ainsi que la limite du modèle de T2A. Toutefois, la réflexion qui a été largement conduite sur la chirurgie ambulatoire afin d'alléger le poids des hospitalisations conventionnelles peut sans doute fournir matière à réfléchir sur la réorganisation des soins de cancérologie. L'externalisation de certains soins de cancérologie peut représenter de nouvelles opportunités pour les hôpitaux d'optimiser l'utilisation de leurs ressources pour prendre en charge d'autres maladies chroniques pour lesquelles une externalisation n'est pas envisageable, en particulier pour les services hospitaliers qui font face à une saturation des files actives de patients. C'est le cas par exemple du Royaume Uni qui utilise la chimiothérapie orale comme un moyen de traiter le problème de la saturation des files actives de patients

cancéreux face à l'augmentation de la demande de traitements des cancers en *primary care*²⁰. Des recherches sont par ailleurs en cours sur le développement de l'administration du trastuzumab par voie sous-cutanée afin de démontrer son équivalence avec la voie intraveineuse en termes d'efficacité chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ en phase précoce (étude HannaH, essai international de Phase III randomisé). L'administration sous-cutanée augmenterait le confort des patients du fait d'une administration moins invasive et d'une durée sensiblement moins longue (5 minutes au lieu de 30 à 90 minutes) que l'administration intraveineuse (172). Une analyse économique comparative a permis de quantifier le temps épargné sur une cohorte hypothétique de 200 patientes au sein de trois hôpitaux et selon la perspective du système de soins anglais dans le cas d'une auto-administration par le patient à son domicile (1 500 000£), dans le cas d'une administration en ville (1 200 000£) et à l'hôpital (271 000£) (173). En France, la régulation imposée par la circulaire frontière²¹ impliquerait que ce type d'administration soit réalisée en ambulatoire sauf si un suivi particulier nécessite la facturation d'une hospitalisation de jour (174). L'arrivée de ce mode de prise en charge se rapprocherait du modèle économique qui prévaut actuellement pour les TAO.

Enfin, les résultats de notre étude montre que la prise en compte d'une revalorisation de l'acte de prescription et de suivi des TAO dans ce modèle semble être financièrement viable comparativement à l'usage du trastuzumab en dehors du cadre de l'AMM. Des données supplémentaires sur l'efficacité des TAO en conditions réelles d'utilisation sont toutefois nécessaires pour pouvoir réaliser une évaluation complète de ce mode alternatif de prise en charge intégrant notamment les coûts relatifs à la gestion des effets indésirables.

Toutefois, il est important de souligner que l'arrivée d'associations de bithérapies ou de trithérapie ciblées orales et intraveineuses induite par les phénomènes de résistances risque de remettre en question les coûts évités par l'usage des TAO.

²⁰ Représente le premier niveau de recours aux soins avant l'accès à des soins spécialisés dans le cadre d'un parcours de soins coordonné.

²¹ Circulaire encadrant les conditions de facturation d'un groupe homogène de séjours pour les prises en charge hospitalières de moins de 24 heures.

Partie 5

Partie 5 – Résultats : Facteurs influençant la prescription des traitements anticancéreux : impact de la voie orale et de son coût d'administration sur la décision thérapeutique

Cette partie présente les résultats de l'analyse de l'influence des considérations économiques dans la décision thérapeutique du point de vue des médecins. Il présente les résultats d'une étude de préférences qui a été conduite auprès de 207 médecins français afin de déterminer les facteurs influençant le choix de prescription d'une chimiothérapie parmi lesquels l'efficacité, la tolérance, l'adhésion, la voie d'administration et son coût associé. L'étude repose sur l'hypothèse principale que la voie d'administration et son coût associé peuvent influencer les choix de prescription des médecins.

5.1 Contexte et objectifs de l'étude

La question de l'acceptabilité des TAO est très souvent abordée sous l'angle de la préférence des patients pour ce mode d'administration. En situation de choix entre traitements anticancéreux oraux et intraveineux, les préférences des patients s'expriment majoritairement pour la voie orale sous condition d'efficacité équivalente (50) (171). Pourtant, du point de vue des prescripteurs, la préférence pour ce mode d'administration des traitements anticancéreux semble moins évidente. Le processus de décision thérapeutique, même s'il tend de plus en plus à être partagé entre le médecin et le patient avec l'abandon progressif du modèle paternaliste, est complexe et intègre des facteurs d'ordre médicaux et économiques qu'il est nécessaire d'évaluer conjointement. Ces facteurs peuvent parfois entrer en contradiction avec la volonté du patient. C'est justement cette divergence potentielle de point de vue qui invite à s'interroger sur les conséquences de l'impact croissant des TAO sur la pratique de l'oncologie et plus précisément sur la prise de décision thérapeutique. L'usage des TAO soulève la question du transfert de la responsabilité du traitement du médecin vers le malade ce qui remet en question les schémas traditionnels de prise en charge. L'externalisation de la prise en charge du cancer tend à répondre à

une exigence croissante des patients en termes de qualité de vie mais aussi à des préoccupations économiques et organisationnelles.

Les considérations pharmaco-économiques liées à l'usage des TAO ne sont pas encore résolues et peuvent contribuer à expliquer certaines réticences des prescripteurs à avoir recours à ce mode de prise en charge ambulatoire. A notre connaissance, ces freins n'ont pas encore fait l'objet d'une analyse quantifiée permettant d'affirmer ces hypothèses. En supposant l'existence d'un frein économique lié à la non valorisation des TAO par le système de T2A qui prévaut actuellement, nous nous sommes attachés à analyser les préférences des médecins pour la prescription d'un mode de chimiothérapie afin d'identifier l'attribut qui impacte le plus la décision thérapeutique au regard de l'efficacité, la tolérance, l'observance, le mode d'administration et le coût de prise en charge.

5.2 Hypothèses de recherche

Parmi les freins à l'utilisation des TAO, l'une des principales raisons évoquées par les oncologues serait le risque de mauvaise observance (non-observance, sur-observance). La prescription d'une thérapie orale réduit la fréquence des hospitalisations et implique une autogestion des prises médicamenteuses par le patient. Or, l'observance concourt au succès ou à l'échec d'une thérapie. Le second frein à la prescription aux TAO serait d'ordre budgétaire. Contrairement à la chimiothérapie intraveineuse qui fait l'objet d'une tarification à l'activité, cadre qui fixe la rémunération des établissements de soins, la chimiothérapie orale ne relève d'aucune activité hospitalière tarifée. Aujourd'hui, sa prescription n'est valorisée que dans le cadre d'une consultation spécialisée facturée 28 euros et des dépenses ambulatoires liées au coût des molécules onéreuses prises en charge à 100% par l'Assurance maladie au titre de l'ALD. L'hypothèse de recherche qui sous-tend cette analyse repose sur l'idée que le coût lié à la voie d'administration influence également le choix du prescripteur (176). Dans la littérature, aucune étude n'a analysé les préférences des médecins pour la chimiothérapie orale ou intraveineuse afin de quantifier leur niveau d'acceptabilité. Ce manque de données peut s'expliquer par la prédominance des données cliniques dans le modèle de l'Evidence Based

Medicine où l'efficacité et la tolérance des traitements figurent parmi les premiers déterminants de la décision thérapeutique surtout dans le cadre d'un traitement adjuvant où la recherche de l'efficacité prime contrairement au traitement palliatif où l'on peut supposer que la qualité de vie prédomine. La question de la tarification étant un élément conditionnant le développement de la chimiothérapie orale, on peut supposer qu'une revalorisation tarifaire pourrait influencer la décision thérapeutique, point qui a fait l'objet de discussions mais dont l'acceptabilité n'a pas été quantifiée (48). Enfin, les TAO se sont beaucoup développés dans des spécialités comme l'hématologie. On peut donc penser que l'acceptabilité des TAO dépend également de la disponibilité des molécules par voie orale ce qui pourrait contribuer à expliquer des différences de préférences selon la spécialité médicale.

Cette étude visait donc à répondre aux questions suivantes :

1. Quelles sont les caractéristiques principales d'un traitement par chimiothérapie qui influencent le plus la décision thérapeutique chez les médecins prescripteurs ?
2. Dans quelle mesure les médecins sont-ils sensibles à l'hypothèse d'une revalorisation tarifaire de la prescription des chimiothérapies orales ?
3. Quelle est l'influence de l'objectif du traitement (curatif *versus* palliatif) sur le choix des médecins ?
4. Les préférences sont-elles identiques quelle que soit la spécialité médicale ?

5.3 Matériel et méthode

5.3.1 Population de l'étude

Critères d'inclusion

L'étude a été conduite auprès de médecins habilités à prescrire une chimiothérapie tels qu'ils sont définis par le Code de santé publique (article D6124-134, 22 mars 2007) à savoir les oncologues (« médecins qualifiés spécialistes en oncologie médicale »), les oncologues-radiothérapeutes (« médecins qualifiés spécialistes en oncologie radiothérapique ») et les médecins spécialistes compétents en

cancérologie (ex : dermatologue titulaire du DESC) (177). Les critères d'inclusion des médecins étaient : (1) Etre médecin habilité à prescrire une chimiothérapie et (2) Etre ou non prescripteur d'une chimiothérapie orale ou intraveineuse. Dans cette étude, nous avons considéré que le fait d'être non prescripteur de chimiothérapie orale ne constituait pas un frein à l'inclusion dans la mesure où nous nous sommes intéressés à la préférence des médecins pour un type de traitement anticancéreux qu'ils aient déjà eu ou non eu à en prescrire. Ce choix se justifie par l'objet de la Méthode des Choix Discrets (MCD) qui est de simuler une mise en situation hypothétique dans laquelle le médecin devra révéler sa préférence pour l'une ou l'autre des formes de traitement.

Taille de l'échantillon

Dans la MDC, les calculs classiques²² de taille d'échantillon sont peu appropriés. Il n'existe pas non plus de recommandations sur le nombre de sujets à inclure dans l'échantillon de personnes interrogées (Green C & Gerard K, 2009) (178). Cependant, Pearmain et al. (1991) (179) suggéraient une taille d'échantillon minimum de 100 individus pour modéliser les préférences. Hensher et al. (2005) recommandaient une règle de 50 répondants par question afin d'obtenir une variance suffisante pour chaque variable d'intérêt (180). Dans cette étude, une large sélection de la population d'étude a donc été privilégiée afin d'obtenir un échantillon minimum de 100 médecins.

Sélection des médecins dans la base de données CEGEDIM

En France, CEGEDIM dispose d'une base de données de médecins généralistes et spécialistes et de professionnels de santé exerçant en milieu libéral et hospitalier (Base de Données Santé Individus, CEDEDIM, 2008). Le taux de couverture de la base CEGEDIM n'est pas connu et ses estimations peuvent varier par rapport aux données publiées par le Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) (181).

²² $n = \frac{t^2 p(1-p)}{m^2}$ où n= taille de l'échantillon requise, t= niveau de confiance à 95% (valeur type de 1,96), p=prévalence estimative de la variable étudiée dans le cadre du projet, m=marge d'erreur à 5% (valeur type de 0,05).

Toutefois, la base CEGEDIM permet de recueillir des informations nominatives utiles pour contacter les médecins dans le cadre des études. Les médecins éligibles à l'étude ont été sélectionnés dans la base CEGEDIM à partir de la spécialité et de la tendance. Les spécialistes à tendance oncologue ont été choisis en fonction des organes. Seules les spécialités d'organes pour lesquels des molécules par voie orale sont disponibles pour le traitement du cancer ont été retenues. Les gynécologues (N=79) et les urologues (N=12) à tendance oncologue, bien que potentiellement concernés par la voie orale (cancer du sein, de l'ovaire, cancer de la prostate), ont été exclus de l'étude du fait d'un effectif trop faible ne permettant pas de réaliser des analyses par sous-groupes.

En 2008, la base CEGEDIM comptait 105 526 médecins spécialistes dont 2 004 onco-hématologues, 419 radiothérapeutes à tendance oncologue et 854 médecins spécialistes d'organe à tendance oncologue. Au total, 3 511 ont été répertoriés parmi lesquels 236 (7%) ont été exclus car ils ne répondaient pas aux critères d'éligibilité de l'étude (ex : pharmaciens ...). 3 277 médecins ont été sélectionnés et sollicités pour participer à l'étude (**Tableau 18**). Les médecins ont été contactés par courrier postal comprenant une présentation de l'étude et un formulaire d'accord de participation. Les médecins n'ont pas reçu de rémunération pour la participation à l'étude. Des relances téléphoniques et par fax étaient prévues.

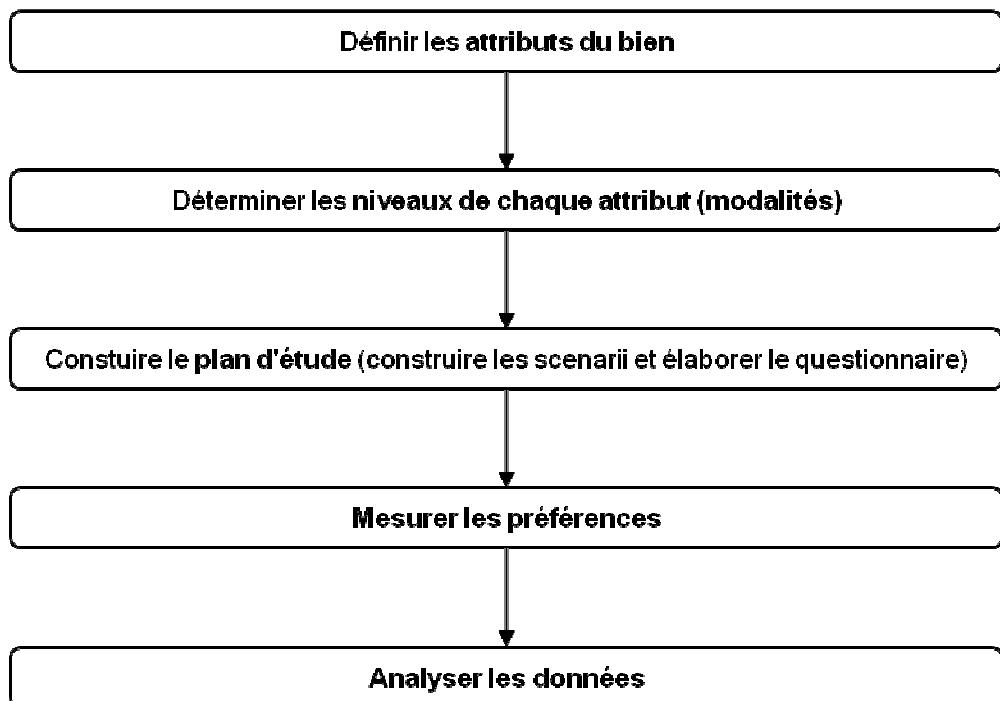
Tableau 18 Effectifs des médecins oncologues et spécialistes à tendance oncologue (Base CEDEDIM, 2008)

Spécialités médicales	Effectifs	Maladies cibles
Onco-Hématologues dont :	2004	
- <i>Oncologues médicaux</i>	840	<i>Toutes tumeurs liquides et solides</i>
- <i>Hématologues</i>	1100	
Radiothérapeute à tendance oncologue	419	<i>Tous cancers</i>
Spécialistes d'organes à tendance oncologue :	854	
- <i>Gastro-entérologues</i>	461	<i>Cancers du colon, colorectal, gastrique</i>
- <i>Pneumologues</i>	393	<i>Cancer du poumon</i>
TOTAL	3277	

5.3.2 Construction du questionnaire de Choix Discrets

Conformément aux recommandations issues de la littérature méthodologique (Ryan, 1999) (105), le questionnaire a été élaboré autour des cinq étapes classiques suivantes :

Figure 35 Etapes de construction du questionnaire de choix discrets



Sélection des attributs et modalités

Revue de littérature et entretiens semi-directifs

La sélection des attributs et des modalités du questionnaire a été réalisée à partir d'une revue de littérature afin d'établir une grille des facteurs pouvant influencer le choix de prescription de la chimiothérapie (**Annexe 14**). La revue a été conduite à partir de la littérature grise, des sites internet dédiés aux professionnels de santé et des sites institutionnels (comptes-rendus de tables rondes, abstracts de congrès, recommandations, guides et lettres d'information aux patients, articles en libre accès). L'âge, le rapport efficacité/tolérance du traitement, la tumeur (localisation et stade) et l'observance ont été identifiés comme les principaux facteurs influençant la

décision thérapeutique. Une recherche plus spécifique dans la base Medline a permis de documenter rigoureusement le choix de chaque attribut (termes libres : *oral chemotherapy, adherence, elderly patients, quality of life, shared medical decision, pharmacists, polymedication, cognitive abilities, efficacy, oral chemotherapy, chemotherapy administration, disease stage, nurses, toxicity*). Enfin, une recherche complémentaire dans la base Searchlight²³ a permis d'élargir la revue de littérature aux abstracts de congrès.

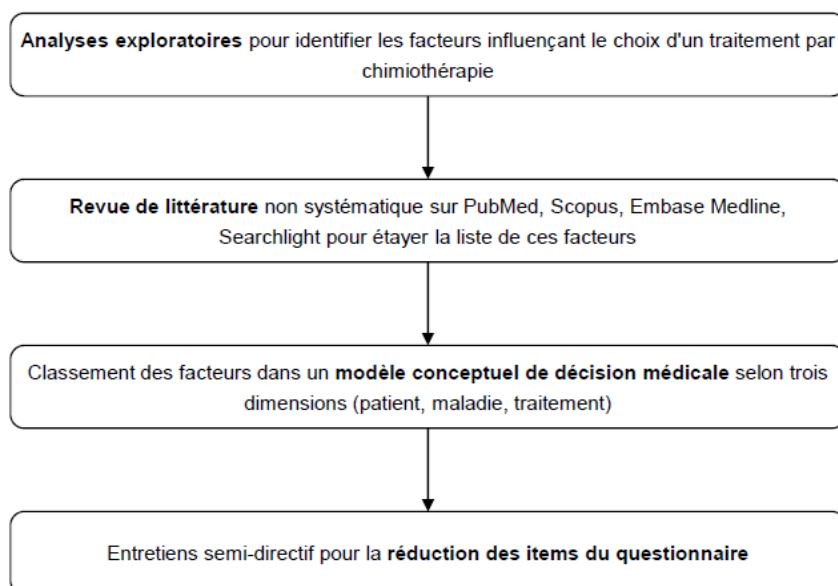
L'objectif de ce travail préliminaire était d'identifier les représentations et conceptions liées à chaque attribut du point de vue des médecins afin de déterminer les éléments qui conditionnent leur choix de prescription. Par exemple, la question de l'observance est conditionnée à la volonté de coopérer du patient, à ses capacités cognitives et à son environnement socio-familial (182) (183) (184). L'attribut de l'observance est donc défini par trois dimensions qui contribuent à peser dans la décision médicale.

Une lecture croisée de l'ensemble des documents a permis d'identifier les attributs les plus récurrents de la chimiothérapie et de les classer d'après trois dimensions principales relatives au **patient**, à la **maladie** et au **traitement**. Les facteurs entrant en compte dans la décision de prescription d'une chimiothérapie ont été analysés d'après le modèle décisionnel délibératif qui repose sur le principe d'une discussion des préférences dans le choix du traitement entre médecin et patient (185) . Ce modèle justifie donc la présence d'attributs relevant du choix du médecin mais également de facteurs liés aux préférences du patient. Les facteurs liés au patient relèvent essentiellement de l'évaluation de l'état clinique du patient par le médecin, de ses conditions de vie et de la prise en considération de ses préférences en termes de traitement. L'évaluation de l'état clinique du patient est généralement définie par un indice de performance prenant en compte l'âge, les antécédents médicaux et chirurgicaux, l'état physiologique avant l'entrée dans la maladie, le type de cancer et son extension, l'efficacité et la tolérance du traitement (186). S'agissant de la maladie, des critères comme la localisation, le stade voir l'extension peuvent

²³ SEARCHLIGHT est une base de données dédiée à la publication d'abstracts de congrès (Medical Intelligence Solutions, MIS).

peser dans la décision de prescription (187). Enfin, les facteurs liés au traitement semblent avant tout liés aux conditions d'efficacité et de tolérance de la chimiothérapie. D'autres facteurs entrent en compte dans le choix de prescription comme la voie d'administration ou encore l'existence d'essais thérapeutiques pour un traitement donné. L'ensemble des facteurs, pouvant influencer la décision thérapeutique, ont été classés dans une grille d'analyse (**Annexe 14**) qui a été soumise à l'avis d'experts en cancérologie à l'occasion d'entretiens semi-directifs. Les entretiens semi-directifs ont permis de réduire la liste de 24 items à 4 items jugés les plus pertinents. Conformément à la MCD, nous avons limité la sélection des attributs aux attributs relatifs au traitement.

Figure 36 Schéma d'analyse de la littérature pour la sélection des attributs et des modalités du questionnaire de choix discrets



Description des attributs et modalités

Quatre attributs ont finalement été retenus dans le questionnaire : efficacité attendue, tolérance attendue, observance attendue, mode et rémunération de la prise en charge. Le niveau des attributs d'efficacité, de tolérance et d'observance a été décrit de façon qualitative et non quantitative car l'étude portait sur l'ensemble des traitements anticancéreux. Il n'était donc pas envisageable de quantifier l'efficacité et

la tolérance dont les résultats dépendent du type de traitement, du patient et du type de tumeur. Une appréciation qualitative et générique a donc été privilégiée afin de couvrir toutes les situations cliniques. Le mode et la rémunération de la prise en charge ont été définis par rapport aux deux voies principales d'administration de la chimiothérapie (voie orale et voie intraveineuse). Le terme de chimiothérapie a été utilisé de façon générique en incluant les chimiothérapies cytotoxiques et les thérapies ciblées. Le coût associé à la chimiothérapie a été estimée à partir du coût d'une séance de chimiothérapie anticancéreuse réalisée en établissement privé (286€) et public (379€) selon les tarifs officiels (97). Le coût associé à la chimiothérapie orale a été estimé à partir du tarif conventionnel de consultation externe d'oncologue (28€).

Tableau 19 Attributs et modalités sélectionnés pour le questionnaire de choix discrets

Attributs	Modalités
Mode et rémunération de la prise en charge	<p>Chimiothérapie intraveineuse (286 – 379 € / séance) Prise en charge hospitalière rémunérée à hauteur de 286 € pour les établissements privés et 379 € pour les établissements publics lors d'une Hospitalisation de Jour</p> <p>Chimiothérapie orale (28 € / consultation) Prise en charge ambulatoire dont l'acte de prescription est rémunéré à hauteur de 28 € par consultation.</p> <p>Chimiothérapie orale (31 € / consultation) avec valorisation du suivi patient (83 € / an / patient) : Modalité fictive Imaginez une prise en charge ambulatoire qui rémunérée à hauteur d'une consultation de prescription et de suivi revalorisée à 31 € et d'un forfait annuel de 83 € au titre de l'éducation thérapeutique, de la coordination du parcours de soins (incluant le suivi téléphonique) et du suivi médical.</p>
Observance attendue	<p>Bonne Bonne capacités cognitives du patient et environnement socio-familial favorable.</p> <p>Moyenne Capacités cognitives altérées et environnement socio-familial défaillant.</p>
Efficacité attendue	<p>Bonne Activité anti-tumorale améliorant la survie.</p> <p>Moyenne Activité anti-tumorale partielle.</p>
Tolérance attendue	<p>Bonne Effets secondaires et toxicités limités ne remettant pas en cause la poursuite normale du traitement.</p> <p>Modérée Effets secondaires et toxicités de nature à nécessiter une modification du traitement.</p>

Une modalité fictive a été introduite dans le questionnaire afin d'analyser l'influence d'une revalorisation tarifaire de la chimiothérapie orale sur la décision thérapeutique. Son estimation repose sur une revalorisation de la consultation de prescription liée au temps de consultation plus long et à un programme d'accompagnement et de suivi du patient (suivi téléphonique, éducation thérapeutique) assuré par l'infirmière diplômée d'Etat (IDE). Au moment de l'étude, aucune donnée de la littérature n'était disponible pour documenter de façon précise une revalorisation tarifaire. Nous avons donc proposé un calcul reposant sur les éléments suivants :

Tableau 20 Estimation de la revalorisation tarifaire de la prescription des TAO utilisée dans le questionnaire de choix discrets

Postes	Coût	Source
Consultation externe d'oncologue		
CS : consultation au cabinet par le médecin spécialiste qualifié et le médecin spécialiste qualifié en médecine générale	23,00€	Tarifs conventionnels (150)
MPC : majoration forfaitaire transitoire applicable à la CS secteur 1 ²⁴	2,00€	Tarifs conventionnels (150)
MCS : majoration de coordination secteur 1	3,00€	Tarifs conventionnels (150)
Revalorisation du temps de la consultation de prescription (+11%)	3,00 €	CCAM (MGE = 3€) (150)
Total	31,00€	
Programme d'accompagnement et de suivi		
Consultation de conseil initiale (éducation thérapeutique)	40,00 €	Réseau Onco-Normand (188)
Organisation du parcours coordonné de soins (hôpital, pharmacie de ville, médecin généraliste), suivi téléphonique du traitement (gestion des effets indésirables, adaptations posologiques, observance)	25,60 €	NGAPI (189)
Suivi médicalisé classique à l'hôpital (bilans, examens ...)	17,00 €	ENCC MCO 2009 (190)
Total	82,60 €	

La revalorisation de la consultation externe du médecin repose sur les suppléments habituellement prévus dans les tarifs conventionnels de l'Assurance Maladie. Les majorations d'honoraires pour des actes plus longs, difficiles ou compliqués varient de 3,00 à 5,00 € en fonction de l'âge du patient. Nous avons retenu la majoration de coordination des soins (MCS) qui semble cohérente avec l'activité réalisée par l'oncologue lors de l'initiation d'une chimiothérapie orale (ordonnance pour le

²⁴ Le médecin de secteur 1 s'engage à appliquer les tarifs conventionnels de l'Assurance maladie par opposition au médecin de secteur 2 qui applique des honoraires libres.

passage d'une infirmière à domicile, prescription, carnet universel de suivi, lettre d'information au médecin généraliste et au pharmacien). La valorisation de l'accompagnement et du suivi du patient par l'IDE prend en compte une première consultation d'éducation thérapeutique dont le montant repose sur un forfait annuel de 40,00€ par patient qui a été attribué à des infirmières libérales de proximité dans le cadre du financement par le FIQCS d'un programme d'ETP pour la chimiothérapie orale au sein du réseau Onco-Normand (188). Ce montant est également cohérent avec la rémunération spécifique annuelle pour le suivi d'un patient en ALD (40,00 €) que perçoit le médecin traitant depuis la mise en place du Plan Cancer 2003-2007 (98). Nous avons également intégré la valorisation économique de la coordination des soins et le suivi du patient traité par chimiothérapie orale réalisés par l'IDE à partir de la Nomenclature Générale des Actes Professionnels Infirmiers (NGAPI) s'appliquant aux infirmières libérales. Le suivi téléphonique et l'organisation du parcours de soins coordonné a été valorisé sur la base d'une démarche de soins infirmiers (DSI)²⁵ initiale pour l'organisation du parcours de soins (15€) et quatre séances de surveillance clinique et de prévention pour le suivi téléphonique du traitement (10,60€). Enfin, le suivi clinique du patient au cours des consultations de suivi à l'hôpital a été valorisé à partir de l'ENCC MCO 2009 disponible au moment de l'étude. Les dépenses médico-techniques au cours d'une séance de chimiothérapie en établissement public hospitalier (GHS 28Z07Z) étaient estimées à 17,00€ en 2009.

5.3.3 Construction du plan d'expérience

Calcul des profils possibles

Après avoir déterminé les attributs du bien et le niveau de ces attributs, le calcul de l'ensemble des profils²⁶ ou situations possibles a été réalisé. Le nombre total de

²⁵ A partir de la NGAPI (article 11): cotation des actes se rapprochant le plus des tâches dédiées à la mise en place de la chimio orale (planification des soins, rédaction du résumé de la DSI et transmission au médecin). Une DSI initiale est côté 1,5 DI (tarif de la lettre clé DI = 10€) et une séance de surveillance clinique et de prévention est côté 1AIS (tarif de la lettre clé AIS = 2,65€).

²⁶ Profils (scenarii): ensemble des combinaisons possibles entre les attributs et les niveaux de ces attributs. Le calcul du nombre de profils (p) s'obtient en élevant le nombre de niveaux (n) à la puissance du nombre d'attributs (x) soit $p = n^x$. Stratégie ou scenario (*strategy*): modèle de préférence proposé aux individus. L'individu devra faire son choix entre deux scenarii au minimum, un

profils est obtenu en combinant le nombre d'attributs avec le nombre de niveaux déterminés pour chaque attribut. Il est d'autant plus grand que le nombre d'attributs et de niveaux est élevé. On le calcule de la manière suivante : $p = n^x$ où : p = nombre de profils possibles, n = nombre de niveaux et x = nombre d'attributs. Dans cette étude, le nombre de scenarios possibles était de 24 (3 attributs à 2 niveaux et 1 attribut à 3 niveaux= $2^3 \times 3^1=24$).

Sélection des scenarii optimaux

Deux approches existent pour construire un plan d'expérience. Le plan d'expérience complet (ou plan factoriel complet) permet de prendre en considération toutes les combinaisons des modalités des attributs dans l'expérience. Cette option n'est généralement pas retenue car le nombre de scenarii possibles, souvent trop élevé, dépasse les capacités cognitives des individus. Les réponses apportées risqueraient d'être biaisées par la lassitude des répondants à compléter le questionnaire (ex : défaut d'arbitrage entre les scenarii). Le plan d'expérience fractionnaire (ou plan factoriel fractionnaire) permet d'effectuer un nombre réduit d'expériences sans envisager toutes les combinaisons possibles. La sélection des scenarii est réalisée à l'aide de méthodes statistiques rigoureuses et doit vérifier des conditions (absence de multi colinéarité²⁷ et d'interaction entre les attributs²⁸). La sélection des scenarii optimaux a été réalisée à l'aide de la procédure OPTEX du logiciel SAS®.

5.3.4 Mesure des préférences : questionnaire en ligne

Un questionnaire auto-administré en ligne (e-Questionnaire) a été développé. Le questionnaire comportait une page d'accueil expliquant la méthode des choix discrets, un questionnaire destiné à recueillir des informations sociodémographiques et professionnelles et un questionnaire pour le recueil des préférences. Afin d'éviter un biais de réponse lié à la présentation des scenarios, une fonction aléatoire a été

troisième scenario, le plus souvent associé à l' « absence d'intervention » peut être proposé. Chaque scenario est composé d'une liste d'attributs eux même définis par deux niveaux au minimum ou plus.

²⁷ Cas de forte corrélation des variables explicatives.

²⁸ Se produit lorsque l'effet d'une variable varie en fonction de la valeur que prend l'autre variable indépendante.

programmée sous Excel pour générer un ordre de présentation aléatoire des attributs pour chaque questionnaire. Les attributs ont été présentés dans un ordre aléatoire pour chaque questionnaire. Une étude pilote a été réalisé auprès de 5 médecins.

Figure 37 Exemple de scenario proposé dans le questionnaire de choix discrets en ligne

Attributs	Choisissez A ou B parmi ces deux options.	
	Traitement A - Visée curative	Traitement B - Visée curative
Observance attendue	Bonne	Moyenne
Efficacité attendue	Bonne	Moyenne
Tolérance attendue	Modérée	Bonne
Mode et rémunération de la prise en charge	Chimiothérapie intraveineuse (286 - 379 € / séance)	Chimiothérapie orale (31 € / consultation) avec valorisation du suivi patient (83 € / an / patient)
Quelle option thérapeutique préférez-vous ? (Cochez A ou B)	<input type="radio"/> Traitement A	<input type="radio"/> Traitement B

Des questions complémentaires ont été ajoutées à la fin du questionnaire sur les habitudes de prescription de la chimiothérapie orale, la présence d'une infirmière de coordination dans le service et la file active de patients (**Tableau 21**). Ces questions étaient motivées par les hypothèses de recherche suivantes :

- Les médecins habitués à prescrire des TAO peuvent avoir une préférence plus marquée pour ce mode d'administration de la chimiothérapie,
- Les médecins dont le service dispose d'une infirmière coordinatrice (Infirmière Pivot (IPO)) peuvent être davantage incités à proposer des TAO,
- Les médecins exerçant dans des centres avec une file active importante peuvent être davantage incités à proposer des TAO pour réduire la file active

de patients traités ou inversement, ils peuvent être incités à maintenir l'activité médicale de l'établissement en proposant de la chimiothérapie intraveineuse.

Une question ouverte était également posée sur les éléments non pris en compte dans les scenarii proposés et qui pouvaient influencer leur décision thérapeutique. L'intégralité du questionnaire est présentée en **Annexe 15**.

Tableau 21 Questionnaire de pratique médicale

Q1. Parmi les attributs du traitement proposés dans ce questionnaire (efficacité, tolérance, mode et coût de prise en charge, observance), y a-t-il un élément qui vous semble important pour votre décision thérapeutique et qui n'a pas été évoqué?	<input type="checkbox"/> Oui, Lesquels : _____ <input type="checkbox"/> Non
Q2. Dans votre discipline, avez-vous déjà eu la possibilité de prescrire de la chimiothérapie orale ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Q3. Votre service dispose t-il d'une infirmière pivot (IPO) dédiée à la coordination des soins de chimiothérapie ambulatoire (prévention, information, éducation thérapeutique, soins, accompagnement) ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sais pas
Q4. A combien estimez-vous la <u>file active</u> des patients cancéreux <u>traités par chimiothérapie</u> dans votre service de cancérologie ou d'hématologie ?	<input type="checkbox"/> Moins de 50 patients par an <input type="checkbox"/> Entre 50 et 150 patients par an <input type="checkbox"/> Entre 150 et 450 patients par an <input type="checkbox"/> Plus de 450 patients par an <input type="checkbox"/> Ne sais pas

5.3.5 Analyses statistiques

Les caractéristiques de la population d'étude ont été décrites au moyen d'une analyse descriptive. Les variables décrivant la population d'étude concernaient l'âge (médiane, classe d'âge), le genre (homme/femme en %), la spécialité médicale (oncologue, hématologue, spécialiste compétent en oncologie en %), l'origine géographique selon la densité médicale (faible, moyenne, élevée)²⁹ et le lieu de pratique médicale (hôpital, centre anticancéreux, clinique, cabinet de ville, autres). Les variables ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage.

²⁹ La méthode de classification des régions est décrite en **Annexe 16**.

L'importance relative des attributs de chaque traitement a été évaluée à partir d'un modèle de régression logistique conditionnelle. Ce type de modèle a été privilégié pour pouvoir réaliser des analyses par sous-groupes de médecins puisque nous avons notamment émis l'hypothèse que la spécialité médicale pouvait avoir une influence sur les préférences en termes de décision thérapeutique. La régression logistique est un des modèles multi-variables les plus utilisés. Ce type de modèle s'utilise lorsque la variable à expliquer (variable dépendante Y, ici la préférence) peut s'expliquer par des variables qualitatives ou quantitatives. Dans notre étude, les variables explicatives sont de nature qualitative. L'intérêt de ces modèles repose sur la possibilité de quantifier la force de l'association entre chaque variable indépendante et la variable dépendante en prenant en compte l'effet des autres variables du modèle. Nous avons construit un modèle de régression logistique conditionnelle dont le principe est de forcer les variables d'appariement dans le modèle de régression logistique classique afin d'étudier l'influence des caractéristiques des répondants sur leurs préférences. Le modèle reposait sur l'équation suivante : $V = \beta_0 + \beta_1 OBSERVANCE + \beta_2 EFFICACITE + \beta_3 VOIE D'ADMINISTRATION + \beta_4 TOLERANCE + \varepsilon$, où V est l'utilité d'un traitement par chimiothérapie, β_0 est une constante reflétant les préférences des médecins pour la prescription du traitement A versus traitement B et $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4$ sont les coefficients β indiquant l'importante relative des différents attributs et ε le résidu du modèle. Le signe du coefficient β indique si l'attribut à un effet positif ou négatif sur l'utilité. Plus la valeur du coefficient β est élevée, plus la préférence du répondant pour cet attribut est forte. Afin de prendre en compte l'effet de préférence hiérarchique (préférence quasi-unanime pour un attribut donné quel que soit le scenario proposé) de l'attribut d'efficacité sur les autres attributs (191), une analyse exploratoire secondaire a été conduite en excluant l'attribut « efficacité » du modèle afin d'évaluer l'importance relative des autres attributs (Modèle 2). Les différences potentielles de préférences entre les trois groupes de médecins (oncologue, hématologue, spécialiste compétent en cancérologie) ont été prises en compte par des termes d'interaction dans le modèle. Enfin, une analyse univariée a été conduite afin de déterminer quelles étaient les caractéristiques des médecins qui pouvaient influencer le modèle de préférences. Les analyses ont été conduites à l'aide des logiciels Excel et SAS® (Version 9.2, North Carolina, United States of America).

5.4 Résultats

5.4.1 Caractéristiques des médecins participants

L'étude a été conduite de novembre 2010 à janvier 2011 comprenant une période d'inclusion d'un mois et demi (Courbe d'inclusion en **Annexe 17**). Sur 3 277 médecins sollicités pour participer à l'étude, 280 (8,5%) ont accepté de participer parmi lesquels 74% ont finalement complété le questionnaire (médecins actifs). 203 questionnaires ont été analysés et 4 ont été exclus (3 ont été remplis par des médecins ne prescrivant pas de chimiothérapie et 1 était incomplet) (**Figure 38**). Parmi les 203 répondants, 41% étaient oncologues, 30% étaient hématologues et 29% étaient médecins spécialistes avec une compétence en oncologie. Les médecins participants étaient représentatifs de l'ensemble des médecins éligibles sur l'origine géographique ($p = 0.796$) et le type d'exercice médical ($p = 0.174$). Ils n'étaient pas représentatifs sur l'âge ($p<0,001$), le genre ($p<0,001$) et la spécialité médicale ($p=0,028$). L'échantillon de médecins participants était plus jeune ($46,4 \pm 9,5$ ans) que la population éligible ($49,5 \pm 9,8$), avec une surreprésentation masculine (65% contre 57,2% en population médicale générale) et de médecins oncologues (41,4% contre 26,7% en population médicale générale) (**Tableau 22**).

Figure 38 Schéma de l'étude de préférences

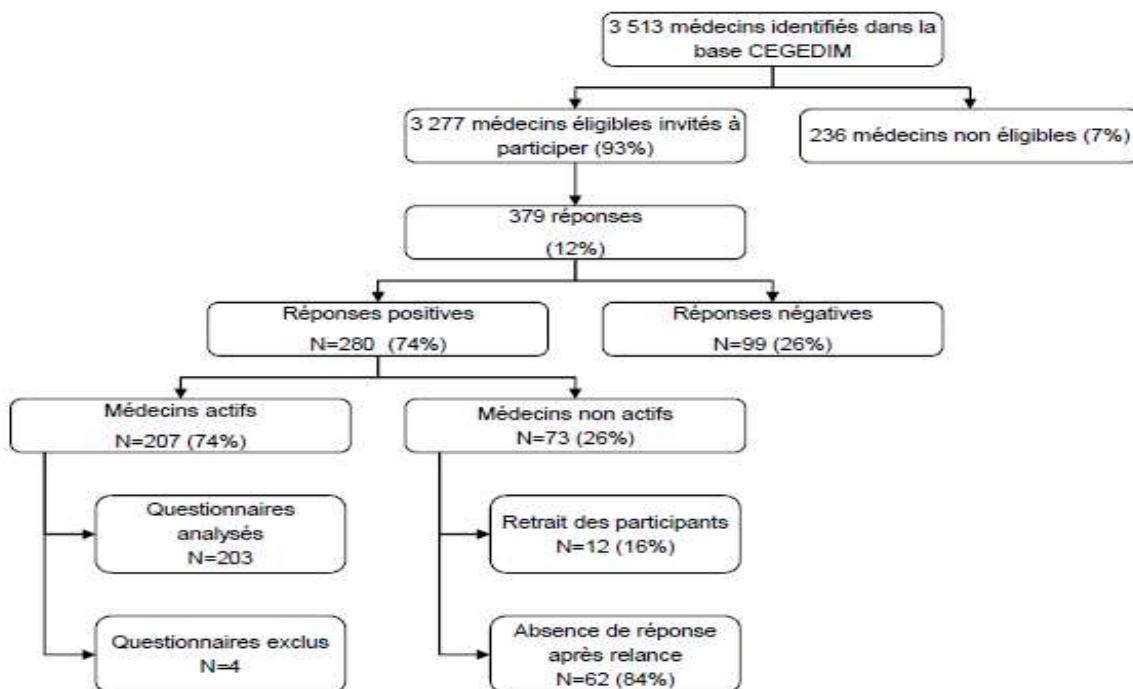


Tableau 22 Caractéristiques des médecins participants à l'étude

Table 1 – Characteristics of the study sample.		p-Value ^a	Total (N = 3277)
	Non-respondents (N = 3074)	Respondents (N = 203)	
<i>Age (years)</i>			<i>p < 0.001</i>
Mean (SD)	49.5 (9.8)	46.4 (9.5)	49.3 (9.8)
Class			
<40	410 (17.2%)	50 (28.1%)	460 (17.9%)
40–44	403 (16.9%)	32 (18.0%)	435 (17.0%)
45–49	404 (16.9%)	35 (19.7%)	439 (17.1%)
50–54	404 (16.9%)	22 (12.4%)	426 (16.6%)
55–59	323 (13.5%)	17 (9.6%)	340 (13.3%)
60–64	292 (12.2%)	20 (11.2%)	312 (12.2%)
>65	151 (6.3%)	2 (1.1%)	153 (6.0%)
Missing data	687	25	712
<i>Gender n (%)</i>			<i>p = 0.028</i>
Male	1757 (57.2%)	132 (65.0%)	1889 (57.6%)
Female	1317 (42.8%)	71 (35.0%)	1388 (42.4%)
<i>Medical specialty n (%)</i>			<i>p < 0.001</i>
Oncologists	820 (26.7%)	84 (41.4%)	904 (27.6%)
Haematologists	1040 (33.8%)	60 (29.6%)	1100 (33.6%)
Other specialists qualified in oncology ^b	1214 (39.5%)	59 (29.1%)	1273 (38.8%)
<i>Geographical origin^c n (%)</i>			<i>p = 0.796</i>
Low medical density	334 (10.9%)	19 (9.4%)	353 (10.8%)
Moderate medical density	198 (6.4%)	13 (6.4%)	211 (6.4%)
High medical density	2542 (82.7%)	171 (84.2%)	2713 (82.8%)
<i>Type of medical practice n (%)</i>			<i>p = 0.174</i>
Public hospital	2051 (66.7%)	128 (63.7%)	2179 (66.5%)
Anticancer centre	421 (13.7%)	39 (19.4%)	460 (14.0%)
Private hospitals	296 (9.6%)	22 (10.9%)	318 (9.7%)
Outpatient sector	144 (4.7%)	7 (3.5%)	151 (4.6%)
Other	162 (5.3%)	5 (2.5%)	167 (5.1%)

^a ANOVA, Kruskal Wallis, Chi-2 and Fisher exact tests were used to analyse the representativeness of respondents versus non-respondents.

^b Radio-oncologists, pneumologists, gastroenterologists.

^c Regions were classified according to the density of physicians: low (68–104 physicians for 100,000 inhabitants), moderate (105–171 physicians for 100,000 inhabitants), high (172–527 physicians for 100,000 inhabitants).

Source : Benjamin L et al., Eur J Cancer. 2012 Apr;48(6):912-20.

5.4.2 Pratique médicale des médecins participants

Les réponses ouvertes aux questions Q2, Q3 et Q4 ont permis de caractériser la pratique médicale en complément des données de la base CEGEDIM. Sur les 203 médecins participants, seul 1 médecin n'a pas renseigné le questionnaire de pratique médicale. Les 202 médecins ayant répondu avaient tous prescrits de la chimiothérapie orale au cours de leur pratique médicale. Sur les 202 médecins, 44% disposait d'une infirmière de coordination des soins dans le service (**Figure 39**). Enfin, la moitié des médecins ont indiqué que leur service prenait en charge une file active de patients supérieure à 450 patients par an (**Figure 40**).

Figure 39 Présence d'une infirmière coordonatrice dans le service

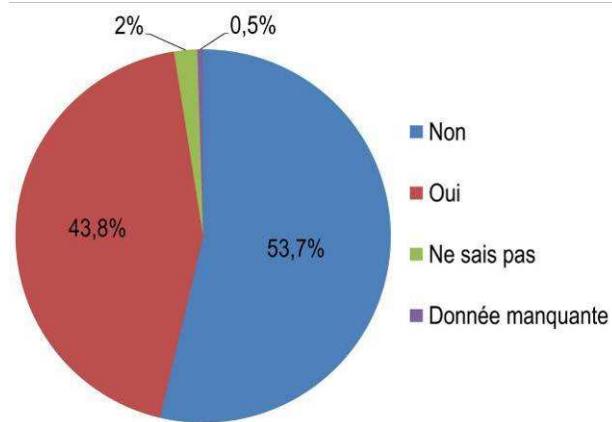
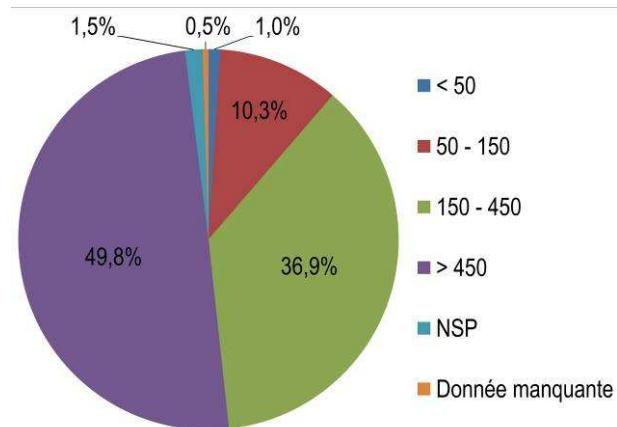


Figure 40 File active de patients atteints de cancer dans le service

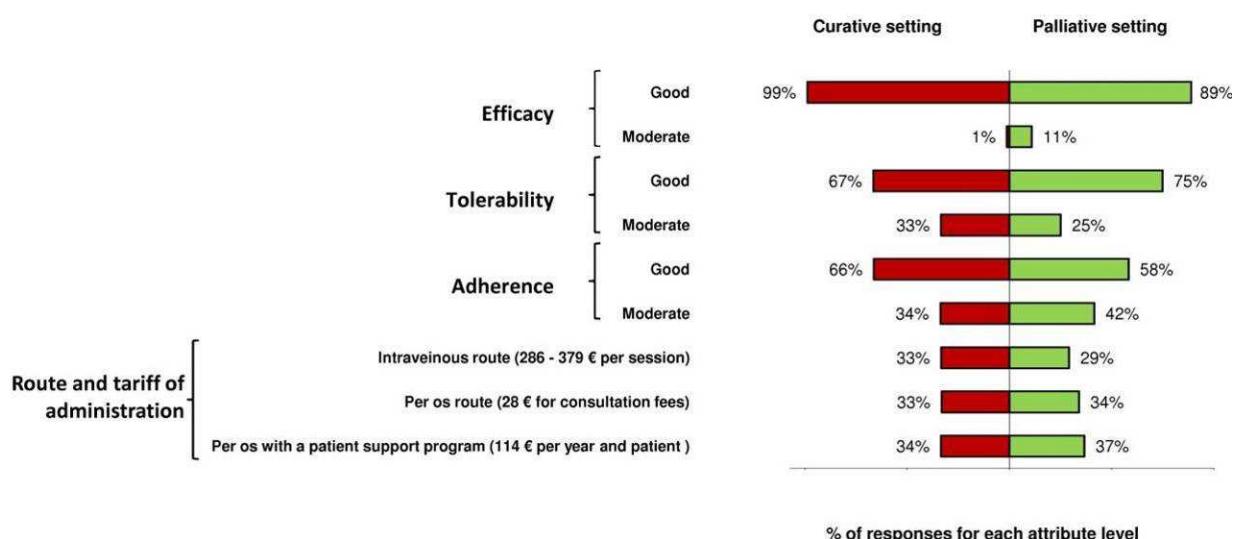


5.4.3 Influence relative des attributs (approche descriptive)

L'importance relative des attributs et des modalités est décrite dans la **Figure 41**. L'attribut de l'efficacité apparaissait comme un critère prépondérant dans les préférences des médecins avec une préférence très marquée pour un traitement apportant un bon niveau d'efficacité que ce soit dans le cadre d'un traitement curatif (99%) ou palliatif (89%). Au contraire, un niveau d'efficacité modéré semblait peser négativement dans les préférences surtout pour un traitement curatif (1%) et un peu moins pour un traitement palliatif (11%). La tolérance était le second critère le plus influent surtout pour un traitement à visée palliative (75% des réponses contre 67% pour le curatif). L'observance thérapeutique était le troisième critère le plus important

surtout dans le cadre du traitement curatif. Enfin, la voie d'administration et son coût associé était l'attribut le moins fréquent dans les réponses (environ 30% des réponses).

Figure 41 Importance relative des attributs et des modalités de la chimiothérapie



Source : Benjamin L et al., Eur J Cancer. 2012 Apr;48(6):912-20 (145)

5.4.4 Modélisation des préférences (approche analytique)

Les résultats du modèle de régression conditionnelle sont résumés dans le **Tableau 23** (modèle 1) et le **Tableau 24** (modèle 2). Le modèle 1 inclue l'ensemble des attributs du questionnaire et montre une influence très forte et significative de l'attribut "efficacité" que ce soit pour un traitement à visée curative ($\beta=2.114$, $p < 0.0001$) ou palliative ($\beta= 1.063$, $p < 0.0001$) en particulier pour les oncologues et les hématologues. La voie d'administration avait aussi une influence significative pour un traitement à visée palliative avec une préférence pour la voie orale ($\beta = 0,612$, $p = 0.035$ pour la modalité « voie orale au tarif actuel (28€/consultation) et $\beta = 0,506$, $p < 0.0001$ pour la modalité « voie orale avec revalorisation tarifaire » (114€)). Dans les analyses exploratoires, nous avons trouvé que la tolérance (bonne *versus* mauvaise : $\beta=1,228$, $p < 0.0001$) et l'adhésion attendue au traitement ($\beta=1,223$, $p <$

0.0001) influençait également le choix thérapeutique particulièrement pour les oncologues et les hématologues. Au stade palliatif, la voie d'administration restait le critère de choix le plus important avec une préférence plus marquée pour la modalité du traitement par voie orale revalorisée ($\beta = 0.431$, $p < 0.0001$), en particulier pour les hématologues et les médecins spécialistes.

Tableau 23 Résultats des modèles de régression logistique conditionnelle

Table 2a – Conditional logistic regression models of physician preference in curative and palliative settings (Model 1).								
Attributes and modalities	All physicians (n = 203)		Oncologists (n = 84)		Haematologists (n = 60)		Specialists (n = 59)	
	β Coeff.	p-Value	β Coeff.	p-Value	β Coeff.	p-value	β Coeff.	p-Value
Curative setting								
Efficacy								
Good vs. Moderate	2.114	<0.0001	2.411	<0.0001	1.701	<0.0001	9.099	N.S
Tolerability								
Good vs. Moderate	0.227	N.S	0.159	N.S	0.203	N.S	4.567	N.S
Expected adherence								
Good vs. Moderate	0.139	N.S	3.36E-15	N.S	0.203	N.S	2.065	N.S
Route and tariff of administration								
Oral (€28/consultation) vs. Intravenous (€286-379 /session)	-0.204	N.S	-0.212	N.S	-0.271	N.S	0	–
Oral (€114/year/patient) vs. Intravenous (€286-379 /session)	0.146	N.S	-0.424	N.S	0.271	N.S	9.134	N.S
Palliative setting								
Efficacy								
Good vs. Moderate	1.063	<0.0001	1.165	<0.0001	0.920	<0.0001	2.992	N.S
Tolerability								
Good vs. Moderate	4.560	N.S	4.543	N.S	4.663	N.S	6.542	N.S
Expected adherence								
Good vs. Moderate	3.976	N.S	3.956	N.S	4.014	N.S	4.115	N.S
Route and tariff of administration								
Oral (€28/consultation) vs. Intravenous (€286-379/session)	0.612	0.035	-0.209	N.S	0.940	N.S	8.460	N.S
Oral (€114/year/patient) vs. Intravenous (€286-379/session)	0.506	<0.0001	0.355	N.S	0.743	0.0003	0.461	0.037
N.S Not significant N.A Not applicable								

Table 2b – Conditional logistic regression models of physician preference in curative and palliative setting (Model 2).								
Attributes and modalities	All physicians (n = 203)		Oncologists (n = 84)		Haematologists (n = 60)		Specialists (n = 59)	
	β coeff.	p-Value	β coeff.	p-Value	β coeff.	p-Value	β coeff.	p-Value
Curative setting								
Tolerability								
Good vs. Moderate	1.228	<0.0001	1.282	<0.0001	1.021	<0.0001	4.555	N.S
Expected adherence								
Good vs. Moderate	1.223	<0.0001	1.277	<0.0001	1.021	<0.0001	4.547	N.S
Route and tariff of administration								
Oral (€28/consultation) vs. Intravenous (€286-379 /session)	-0.019	N.S	-0.0005	N.S	-0.059	N.S	2.17E-16	N.S
Oral (€114/year/patient) vs. Intravenous (€286-379/session)	0.019	N.S	-0.023	N.S	0.059	N.S	0.034	N.S
Palliative setting								
Tolerability								
Good vs. Moderate	4.691	N.S	4.670	N.S	4.764	N.S	4.663	N.S
Expected adherence								
Good vs. Moderate	4.432	N.S	4.447	N.S	4.401	N.S	4.444	N.S
Route and tariff of administration								
Oral (€28/consultation) vs. Intravenous (€286-379/session)	0.095	N.S	-0.025	N.S	0.190	N.S	0.178	N.S
Oral (€114/year/patient) vs. Intravenous (€286-379/session)	0.431	<0.0001	0.263	N.S	0.783	0.0002	0.359	N.S
N.S Not significant N.A Not applicable								

Source : Benjamin L et al., Eur J Cancer. 2012 Apr;48(6):912-20 (145)

Note: Analyse des préférences par un modèle de régression logistique conditionnel. Les attributs ayant une influence significative sont soulignés en gras. Le signe du coefficient beta (β) indique si l'attribut à un effet positif ou négatif sur les préférences. Plus la valeur du coefficient β est élevée, plus la préférence pour l'attribut est importante

5.4.5 Modèle explicatif des préférences : influence des caractéristiques des médecins sur les préférences

L'analyse des préférences des médecins a été complétée par l'analyse de l'influence des caractéristiques des médecins sur le modèle de préférences. De manière exploratoire, nous avons cherché à déterminer si les préférences des médecins pouvaient être influencées par l'âge, le sexe, la spécialité médicale, le lieu d'exercice (origine géographique, type d'établissement du médecin). Les variables suivantes ont donc été testées avec un seuil de significativité à 0,05 en fonction d'un certain nombre d'hypothèses fixées a priori. Ces analyses ont été jugées pertinentes notamment par rapport à l'absence de représentativité de l'échantillon sur l'âge, le sexe et la spécialité médicale.

Hypothèses de recherche :

- **Age du médecin** : l'âge étant corrélé à l'expérience clinique du médecin, on peut supposer qu'il influence la décision thérapeutique
- **Sexe** : pas d'hypothèse
- **Spécialité médicale** : certaines spécialités médicales sont plus concernées par la chimiothérapie orale comme l'hématologie où la voie orale est particulièrement développée ce qui peut influencer les préférences
- L'origine géographique caractérisée par la **densité médicale** (faible, moyenne, élevée) : on peut supposer que dans des régions à faible densité médicale, l'éloignement géographique par rapport à l'accès aux soins peut favoriser la préférence pour un traitement par voie orale
- Le **type d'établissement** : la politique des établissements de santé peut influencer les choix de prescription des médecins
- La **file active de patients** : un service disposant d'une forte file active de patients peut inciter à l'externalisation de la prise en charge et inversement
- La **présence d'une infirmière IPO** dans le service de cancérologie peut faciliter la prise en charge des patients traités par TAO notamment par l'aide à la coordination des soins entre ville et hôpital ce qui peut avoir un effet incitatif à la prescription des TAO.

Les résultats ont montré que ni l'âge ni le sexe du médecin influençaient les préférences des médecins alors que la spécialité médicale était déterminante dans les choix ($p=0.0007$). Les effectifs de chaque spécialité médicale étaient insuffisants (oncologues, $n=84$, hématologues, $n=60$ et spécialistes, $n=59$) pour pouvoir conduire des analyses en sous-groupes. Les résultats du modèle de préférence ont montré que la valeur du coefficient β de l'attribut « efficacité » était légèrement plus importante chez les oncologues ($\beta=2,411$) que les hématologues ($\beta=1,701$) (**Tableau 23**). La densité médicale avait une interaction significative avec le modèle de préférences ($p=0,010$). Toutefois, les faibles effectifs dans les deux premières catégories (faible, $n=19$; moyenne, $n=13$ et forte, $n=171$) n'ont pas permis de conduire des analyses en sous-groupes qui soient statistiquement pertinentes. Le type d'établissement a également montré une influence sur les préférences des médecins et en particulier sur la prescription de la chimiothérapie orale avec la valorisation du suivi du patient ($p=0.0400$). L'hétérogénéité et les faibles effectifs de certaines catégories (hôpital public, $n=128$; centres anticancéreux, $n=39$; cliniques privées, $n=22$; cabinet de ville= $n=7$; autres, $n=5$) n'ont pas non plus permis d'approfondir l'analyse sur la sous-catégorie d'établissement ayant une interaction significative avec le modèle de préférences. Enfin, la file active de patients et la présence d'une infirmière de coordination dans le service de cancérologie ne présentaient pas d'interaction significative avec le modèle de préférences. Le **Tableau 24** présente les interactions significatives avec les préférences. L'ensemble des résultats sont présentées en **Annexe 18**.

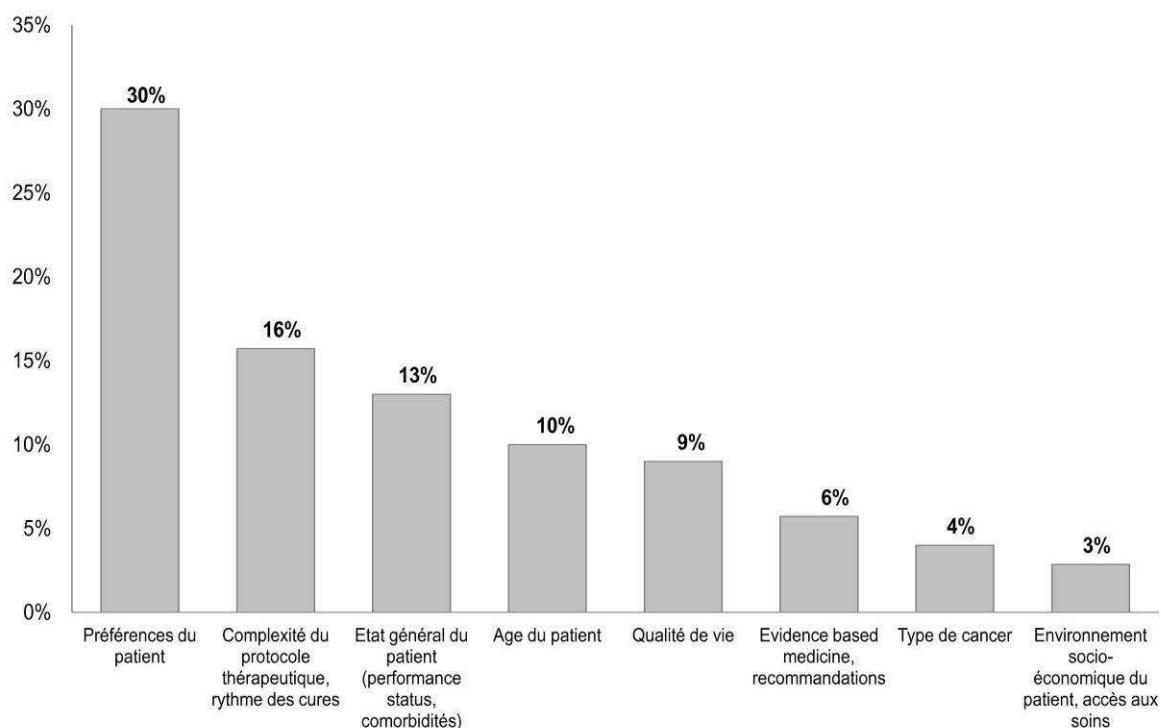
Tableau 24 Interactions significatives entre les caractéristiques des médecins et les préférences

Paramètre	Modalité	Estimateur	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Spécialité médicale	Efficacité attendue bonne	-0.3781	0.1116	11.4761	0.0007
Densité médicale	Efficacité attendue bonne	0.3689	0.1438	6.5784	0.0103
Type d'établissement	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient	-0.7338	0.3573	4.2173	0.0400

5.4.6 Autres facteurs influençant les préférences

Une analyse des verbatim de la question Q1 a permis d'identifier un certain nombre de facteurs influençant également dans la décision thérapeutique d'après les médecins (**Figure 42**). Parmi les 203 médecins interrogés, 70 (34,5%) ont répondu à cette question. Pour 30% des répondants, la préférence du patient interviendrait dans le choix du type de chimiothérapie. La complexité du protocole thérapeutique était également un facteur important pour 16% des répondants, suivi des caractéristiques cliniques du patient comme le critère du *performance status* et l'âge (11 et 10% des répondants respectivement). La qualité de vie était le cinquième critère intervenant dans la décision suivi par les données cliniques de la recherche/les recommandations, le type de cancer et l'environnement socio-économique du patient. Les données montrent que les préférences des patients représentent un trépied important de l'EBM qui tend à évoluer vers une décision médicale partagée. L'analyse descriptive complète des verbatim est présentée en **Annexe 19**.

Figure 42 Autres facteurs influençant le choix d'un traitement par chimiothérapie



5.5 Discussion

Notre étude a permis d'analyser l'influence relative de l'efficacité, la tolérance, l'observance, la voie et le coût d'administration de la chimiothérapie dans la décision thérapeutique grâce à la Méthode des Choix Discrets.

Comme attendu, l'efficacité est le facteur clé qui oriente la décision thérapeutique quel que soit l'objectif thérapeutique visé. Ce résultat correspond à la pratique mais surtout au principe de l'EBM. Ce résultat est cohérent avec une étude de pratique conduite en France et dans laquelle 95% des médecins interrogés jugeaient l'efficacité comme le critère principal de choix des chimiothérapies (192). Au stade curatif, la tolérance, l'observance, la voie d'administration et son coût n'étaient pas associés au choix du traitement. Ce résultat est surprenant dans la mesure où la décision thérapeutique est généralement basée sur l'évaluation du rapport efficacité/tolérance. Mais ce rapport est sans doute également laissé à l'appréciation du patient qui juge aussi de l'acceptabilité du traitement au regard des effets indésirables. La faible influence de l'observance sur les préférences s'explique sans doute par le fait qu'au stade précoce de la maladie, les patients sont généralement plus adhérents qu'au stade avancé où la persistance au traitement peut être altérée du fait de la complexité des protocoles thérapeutiques et de la durée du traitement (lassitude ...). Au stade palliatif, l'influence de la tolérance et de l'observance n'était pas statistiquement significative malgré des valeurs élevées des coefficients beta. Ce résultat s'explique par le fait que sur les douze paires de scenario proposées, l'ensemble des médecins ont choisi la même option thérapeutique. Ce consensus sur les préférences a conduit à un manque de variabilité dans les choix exprimés et donc à une déviation dans la construction du modèle (préférence hiérarchique ou lexicographique). Enfin, le manque de préférence pour la voie orale au stade curatif reflète sans doute une préconception liée à la voie orale. En dépit des données cliniques montrant la bioéquivalence de la voie orale et intraveineuse, les médecins semblent considérer que la voie intraveineuse reste la voie d'administration des anticancéreux la plus efficace tout comme les patients (193). Cette vision peut s'expliquer par les difficultés à contrôler l'adhésion et la gestion des effets indésirables, à la variation interindividuelle de la biodisponibilité, à l'hépato-toxicité

associée à l'usage de la voie orale (194). Ces facteurs peuvent affecter l'efficacité et la tolérance des protocoles de chimiothérapie orale et soulignent également le manque de données d'efficacité des traitements oraux en conditions réelles d'utilisation. Au contraire, au stade palliatif, la préférence pour la voie orale a été observée avec une sensibilité des répondants pour la modalité de revalorisation de la voie orale. Ce résultat tend à confirmer l'intérêt perçu de la voie orale au stade avancé de la maladie où la qualité de vie et la tolérance sont des enjeux plus importants de la prise en charge.

Nos résultats confirment également la sensibilité des répondants à la question de la valorisation économique de la chimiothérapie orale. D'une manière générale, l'influence des considérations économiques sur la décision thérapeutique avaient également rapportée dans la littérature (195) (196). En revanche, la question du coût de la voie orale ne semblait pas influencer les choix au stade curatif. Dans les analyses exploratoires, la tolérance était le critère clé de décision au stade curatif mais pas au stade palliatif là où pourtant la qualité de vie est d'autant plus importante (197). Comme attendu, l'adhésion, au stade curatif, et la voie d'administration et son coût associé au stade palliatif, influençaient la décision. Enfin, notre étude montre que la hiérarchisation des préférences est identique quelle que soit la spécialité médicale. Mais ils montrent aussi que la chimiothérapie orale est surtout préférée par les hématologues ce qui est sans doute lié à une disponibilité plus importante de la voie orale en hématologie et à la lourdeur de la prise en charge des tumeurs liquides pour lesquelles la qualité de vie peut être un enjeu central. Toutefois, l'analyse de préférences par sous-groupe a été limitée par les faibles effectifs de chaque spécialité médicale. Même si l'analyse des interactions a été limitée par les faibles effectifs de chaque catégorie, elle a permis de confirmer l'influence de certaines variables sur les préférences comme la spécialité médicale, la densité médicale et le type d'établissement. Une étude avec des effectifs plus importants aurait permis de mettre en évidence le sens de la relation et de conclure statistiquement. Cela aurait également permis d'obtenir une plus grande variabilité dans les choix exprimés.

La méthode des choix discrets est un outil multidimensionnel qui est pertinent pour évaluer simultanément l'importante relative de plusieurs facteurs sur le processus de

décision thérapeutique ce que ne permet pas des outils unidimensionnels comme les échelles de Likert. En dépit de la simplicité relative des scenarios proposés dans le questionnaire, chaque attribut et modalité ont eu un effet significatif sur la décision (modèle 1 et 2). Les résultats du modèle 1 montrent que tous les attributs étaient significativement prédictifs des préférences des médecins. Les résultats étaient également cohérents avec les recommandations de traitement du cancer. Cette méthode est également très utile pour tester des scenarios ou modalités hypothétiques qui peuvent être utiles pour évaluer, par exemple, une propension à payer.

Cependant, plusieurs limites à notre étude doivent être notées. Tout d'abord, le nombre limité d'attributs et de scenarios testés ne reflète pas forcément la complexité de la décision médicale en oncologie³⁰. De plus certains protocoles de chimiothérapie peuvent inclure à la fois un traitement oral et un traitement intraveineux. Le questionnaire n'intègre pas cette situation. Une description plus détaillée des modalités des attributs « efficacité » et « observance » auraient pu permettre d'obtenir une variabilité plus importante dans les choix exprimés. Cependant, l'étude portait sur l'ensemble des traitements de chimiothérapie et non sur un traitement en particulier. L'objectif de l'étude était donc peu adapté à une description détaillée des modalités du questionnaire. Ce point souligne la limite classique de la méthodologie qui requiert un nombre limité d'attributs et de modalités pour assurer la faisabilité de l'étude. Un questionnaire long et complexe conduirait à une limite en termes de capacités cognitives, augmenterait ainsi le nombre de données manquantes et limiterait le nombre de participants. L'ajout d'une question ouverte sur les autres facteurs influençant la décision a donc permis de prendre en compte cette limite et d'identifier de façon descriptive les autres facteurs comme les préférences du patient, la complexité du protocole thérapeutique ou le type de cancer qui influencent également la décision thérapeutique. Les données montrent que les préférences des patients représentent un trépied important de l'EBM qui évolue de plus en plus vers une décision médicale partagée. Enfin, les résultats ont

³⁰ Commentaire d'un médecin participant : « les notions de tolérance bonne ou moyenne sont très vagues: en situation palliative le rapport bénéfice/tolérance est plus subtil que cela ».

permis d'objectiver la sensibilité des médecins à la question du coût de traitement même si le tarif hypothétique n'a pu être testé à différents seuils.

Une autre limite concerne la prépondérance de l'attribut « efficacité » et peut s'interpréter comme une limite de la méthode lorsqu'une préférence hiérarchique est exprimée par les répondants et qui correspond, dans notre étude, au fait que les répondants aient toujours choisi le scenario avec la meilleure efficacité quel que soit les autres attributs (191). L'étude est donc limitée par la faible variabilité des réponses liée à l'expression d'une préférence hiérarchique chez les médecins qui ont basé leur choix pour un bon niveau d'efficacité quel que soit le scenario proposé sans arbitrer entre les attributs de chaque scenario. De ce fait, les facteurs influençant la décision que nous avons mis en évidence sont peu nombreux et il reste une part importante du modèle de préférence qui n'est pas expliquée par les modèles statistiques mis en œuvre. L'absence de préférence lexicographique est l'une des conditions posées par Ryan M (105) pour vérifier la validité de la méthodologie employée (198) (**Annexe 20**). Toutefois, il n'est pas étonnant de voir que, dans un domaine comme la cancérologie où le gain d'espérance de vie est un enjeu central, les préférences convergent dans le même sens. Aussi, la préférence lexicographique relevée dans cette étude n'invalider pas forcément la méthodologie employée et les résultats qui restent cohérents.

D'autre part, la MCD implique que les attributs soient déterminants, indépendants, manipulables par les personnes interrogées et qu'ils décrire complètement le bien évalué. Une analyse des matrices de corrélation a été conduite afin de montrer la corrélation entre attributs. Les matrices représentent l'expression mathématique des liaisons entre attributs (**Annexe 20**). La MCD implique en effet qu'il y ait le moins de corrélation possible entre attribut pour optimiser les conditions d'arbitrage entre attributs. Dans notre questionnaire, l'attribut « tolérance » et « observance » ont montré une assez forte corrélation ($r=0,6587$ dans le modèle 1, $r=0,9711$ dans le modèle 2). En pratique, même si les concepts de tolérance et d'observance sont distincts, ils peuvent avoir une corrélation dans la mesure où un défaut d'observance peut engendrer des toxicités. Enfin, certains courants théoriques précisent que les éléments relatifs au coût d'un bien ne doivent pas être inclus dans un questionnaire

de choix discrets en considérant que le coût d'un bien est lié à un système de fonctionnement et non à une préférence individuelle. Toutefois, l'analyse du système montre que le coût peut influencer les comportements individuels. Nous avons donc considéré qu'il était pertinent d'inclure la dimension économique dans la mesure où, le coût, même s'il est issu d'un système de fonctionnement, a une influence sur les comportements et peut donc faire l'objet d'une préférence individuelle.

L'échantillon de médecins participants était partiellement représentatif de l'ensemble de la population éligible. Le choix des variables de comparaison entre médecins participants et médecins éligibles repose sur l'utilisation de variables classiques (ex : âge, sexe), sur la disponibilité des variables de la base CEGEDIM et sur l'hypothèse de l'influence de certaines variables comme l'origine géographique, la spécialité médicale et le type de pratique médicale. Les répondants n'étaient pas différents des non-répondants sur l'origine géographique et le type de pratique médicale. Ils étaient différents sur l'âge, le sexe et la spécialité médicale. Toutefois, la distribution de l'échantillon en termes de classe d'âge est relativement similaire à celle décrite dans le rapport du CNOM sur la démographie médicale (181). Notre échantillon semble plus jeune que celui décrit dans le rapport du CNOM et peut s'expliquer par le mode d'administration du questionnaire (site internet dédié). L'étude a également montré un taux de participation plus élevé des hommes (65%) que des femmes (35%). Ce chiffre semble cohérent avec la répartition homme/femme au sein de l'activité médicale car la proportion d'hommes impliqués dans les spécialités d'oncologie est plus importante que celle des femmes (55% versus 45%). L'analyse des interactions du modèle a montré qu'il n'y avait pas d'interactions entre les préférences exprimées et l'âge et le sexe. On peut donc en conclure que l'absence de représentativité sur ces deux critères ne constitue pas une limite de l'étude. Concernant la spécialité médicale, le fait que la prise en charge du cancer relève principalement de la responsabilité des oncologues peut expliquer que les oncologues aient eu une incitation plus importante à participer à l'étude. La question de la représentativité reste un élément discutable dans le cadre de la MCD. En effet, la MCD est un moyen de modéliser le processus décisionnel et comme tout modèle, on ne peut pas considérer qu'il soit représentatif de l'ensemble des personnes étudiées. La modélisation consiste à modéliser une préférence moyenne, dans laquelle les

extrêmes haut et bas ne sont pas représentés. Un modèle est donc par essence non représentatif de l'ensemble des cas³¹.

5.6 Conclusion

En conclusion, nos résultats suggèrent que les considérations liées à la voie d'administration de la chimiothérapie et à son coût associé jouent un rôle déterminant dans le choix d'un traitement anticancéreux tout comme l'efficacité des traitements. Le fait que la voie orale soit privilégiée dans le cadre d'un traitement palliatif est en accord avec les objectifs de maintien de la qualité de vie des patients. Toutefois, le positionnement d'un traitement oral en première intention ne semble pas être privilégié par les cliniciens. La nécessité de contrôler l'initiation du traitement ainsi que le manque de données d'efficacité des TAO en conditions réelles d'utilisation peuvent contribuer à expliquer certaines réticences à l'utilisation des TAO dans le cadre d'un traitement curatif. Les différences de hiérarchisation des préférences observées entre le cadre curatif et palliatif soulignent par ailleurs l'influence de l'objectif thérapeutique dans la décision médicale. Ces résultats indiquent aussi la préoccupation des médecins pour les questions d'ordre économique. Au stade palliatif, la voie orale d'administration des anticancéreux semble privilégiée par les médecins qui ont par ailleurs exprimé une préférence pour la modalité proposant une revalorisation de la consultation de prescription et la prise en compte d'un forfait annuel dédié à l'éducation thérapeutique et au suivi du patient. Ce résultat confirme que la valorisation du temps supplémentaire dédié à l'accompagnement d'un patient traité par chimiothérapie orale demeure une question déterminante pour les professionnels de santé. Il semble donc important de le prendre en compte dans la mise en œuvre de programmes d'accompagnement visant à sécuriser l'usage de la TAO ainsi que dans la tarification de l'activité des établissements de santé.

³¹ Workhop « Applying conjoint analysis to study preferences and medical decision making » par JF Bridges, SMDM, Chicago, 21 Octobre 2011 : « La représentativité dépend de la question de recherche initialement posée. En matière de révélation de préférences, on peut considérer au fond que la politique ne s'intéresse pas à obtenir le vote de tous mais qu'elle cherche à obtenir le maximum de votes ». L'objectif ici n'est pas épidémiologique (déterminer si les résultats obtenus peuvent s'appliquer à l'ensemble d'une population concernée par une maladie) mais économique (la technologie de santé intéresse t-elle le plus grand nombre ?).

Discussion générale

Discussion générale

L'utilisation des TAO a un impact à la fois organisationnel (parcours de soins du patient et acteurs de santé impliqués différents) et économique (modification de la répartition de l'allocation des ressources ville/hôpital). L'analyse de la littérature étrangère révèle que la problématique de l'accès des patients aux TAO se pose également dans d'autres systèmes de soins (disparité de remboursement entre chimiothérapies orales et intraveineuses). Même si le développement des TAO s'est accéléré depuis le début des années 2000 leur diffusion en médecine de ville doit être nuancée au regard des données publiées sur les ventes d'anticancéreux en officine de ville. L'analyse comparée des coûts de traitements oraux et intraveineux montrent que les TAO requiert une moindre utilisation des ressources hospitalières ce qui peut induire un effet désincitatif à la prescription de ce type de traitement du point de vue hospitalier. Le système de T2A des établissements de santé joue donc un rôle déterminant en termes d'accès des patients aux TAO. Le rôle de la T2A avait par ailleurs été mis en évidence dans une étude de la DREES pour les activités de dialyse qui représente l'activité hospitalière la plus importante en volume avant la chimiothérapie. Toutefois, ce frein économique n'explique que partiellement la sous-utilisation des TAO. L'organisation et la coordination des soins par les différents acteurs de la prise en charge du cancer est également un facteur clé dans le développement de ce type de prise en charge alternative. Des contraintes organisationnelles et réglementaires jouent aussi un rôle dans la possibilité de développer des démarches de soins alternatives (122) (199). Ainsi, dans son étude, la DREES a montré que les incitations tarifaires destinées à favoriser le développement de la chirurgie ambulatoire et de la dialyse à domicile avaient eu un impact relatif sur le développement de ces activités. Dans le cadre des TAO, même si l'étude de préférence a montré une sensibilité des médecins au scenario d'une revalorisation tarifaire, on peut penser que ce type de mesure aurait un impact limité si elle ne s'accompagnait pas d'une prise en compte des contraintes organisationnelles des établissements de santé. Parmi ces contraintes, le temps nécessaire dédié à l'éducation thérapeutique du patient, à son suivi et à la coordination des soins entre la ville et l'hôpital est un enjeu majeur. Avec la chronisation d'un certain nombre de pathologies, une réflexion à conduire sur les

moyens de valoriser l'éducation thérapeutique dans l'activité médicale des établissements de santé pourrait être pertinente (ex : GHM dédié à l'éducation thérapeutique multi-pathologies). Les réflexions sur l'adaptation des systèmes de financement aux nouvelles modalités de prise en charge doit donc s'intégrer dans une approche globale.

La substitution des traitements intraveineux par les traitements oraux est également conditionnée par un certain nombre de paramètres médicaux qu'il convient d'analyser conjointement aux paramètres économiques afin de comprendre quel est l'ensemble des déterminants du choix des TAO et leur relation. L'analyse des préférences conduite auprès des médecins habilités à prescrire de la chimiothérapie a montré qu'au-delà des critères économiques, les enjeux médicaux des TAO sont également importants dans le choix du type de traitement. La sélection des patients éligibles à un TAO jouent donc un rôle significatif. L'âge, l'indice de performance, la qualité de vie, les comorbidités, les préférences du patient et son environnement socio-économique, la complexité des protocoles thérapeutiques, le type et le stade du cancer sont autant d'éléments qui influencent aussi le choix des TAO. Ces facteurs ont été mis en perspective dans un modèle conceptuel de la décision en oncologie à partir des résultats de l'étude de préférences (**Figure 43**) (145). Ce modèle montre qu'en plus des quatres critères caractéristiques principales d'un traitement par chimiothérapie (efficacité, tolérance, observance et voie et coût d'administration), des dimensions relatives au patient, à la maladie, au traitement et à l'environnement socio-économique du patient participent au fondement de la décision médicale.

Figure 43 Modèle conceptuel de la décision médicale en oncologie

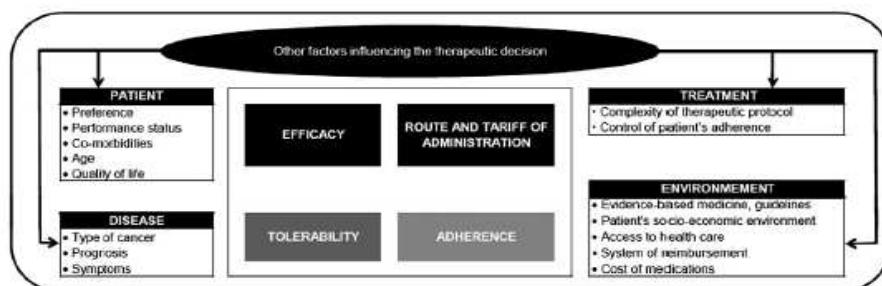


Fig. 3 – Conceptual model of medical decision-making in oncology: results of the Discrete Choice Experiment including responses to the open-question.

Source : Benjamin L et al. Eur J Cancer. 2012 Apr;48(6):912-20 (145)

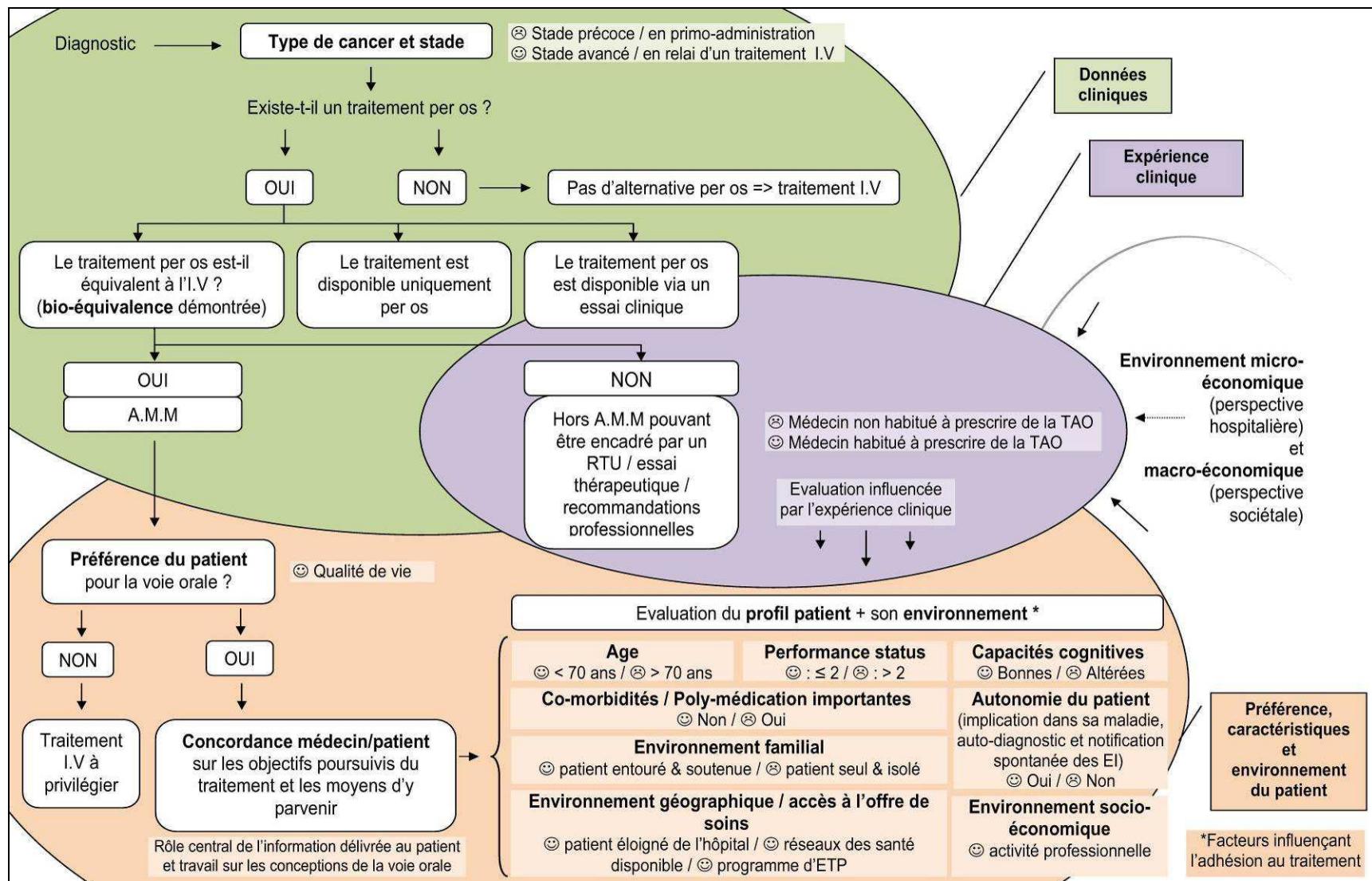
Contrairement à la chimiothérapie à domicile (HAD), il n'existe pas de consensus ayant pu aboutir à des recommandations précises en matière de prescription des TAO. Les seules recommandations concernent les critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile publiées par l'ANAES en 2003 et qui précisent qu'à efficacité équivalente avec les traitements intraveineux, les TAO doivent être privilégiés. Elle précise également que le choix d'une chimiothérapie à domicile doit prendre en compte les préférences du patient et de son entourage, son statut psychologique, son état clinique, ainsi que des critères socio-économiques et environnementaux. La prescription des TAO est donc laissée à la libre appréciation du prescripteur sur la base de son expérience clinique personnelle et de la volonté de son patient. Elle peut donc être prescripteur-dépendant mais aussi hôpital-dépendant. Les résultats de l'étude de préférence semblent montrer que ces recommandations sont bien intégrées par les médecins. Dans la littérature internationale, des critères de sélection des patients pour la chimiothérapie orale ont été proposés et reposent essentiellement sur l'évaluation du performance status, des contre-indications et comorbidités, des capacités cognitives des patients, de la capacité à détecter les effets secondaires et de l'encadrement du patient en dehors du cadre hospitalier (44). La hiérachisation de ces facteurs reste difficile à établir.

Cette analyse a permis de proposer un modèle conceptuel de l'ensemble des déterminants du choix des TAO basé sur le concept de trépied de l'Evidence Based Medicine qui fait reposer la décision thérapeutique sur trois axes majeurs : les données cliniques issues de la recherche, l'expérience clinique du médecin et les préférences du patient (**Figure 44**). Dans notre modèle, l'élément du trépied relatif à la préférence du patient inclus les données relatives à l'environnement du patient. Dans chacune de ces dimensions, les facteurs peuvent avoir une relation entre eux (ex : relation entre l'âge et les comorbidités ou les capacités cognitives comme la capacité à comprendre et à mémoriser le protocole thérapeutique). L'environnement familial est également important car les aidants familiaux peuvent jouer un rôle important en particulier dans les traitements pédiatriques. L'environnement socio-économique peut intervenir dans le choix des TAO notamment pour les patients en activité qui souhaitent maintenir une activité professionnelle. Enfin, la préférence des patients doit être prise en compte dans la mesure où une bonne concordance entre

les préférences du médecin et celles du patient influence l'adhésion au traitement. Concernant le traitement, la pharmacocinétique et la complexité du protocole thérapeutique pèse dans le choix des médecins. Le stade de la maladie influence également la décision thérapeutique. L'étude de préférences a en effet montré que la voie d'administration était importante surtout au stade palliatif. Ce résultat confirme que la voie orale est souvent considérée comme une alternative thérapeutique de seconde intention. La première administration par voie intraveineuse peut en effet permettre de stabiliser le traitement ou de l'initier dans des conditions de sécurité optimale avant d'envisager un passage à la voie orale. Le type de cancer peut aussi influencer le choix de la voie orale en fonction de la disponibilité ou non de l'anticancéreux sous forme orale et de sa bioéquivalence avec un traitement intraveineux. Enfin, les facteurs liés à l'environnement peuvent aussi influencer le choix. Les patients vivants en zone rurale et ayant un accès limité aux services de santé peuvent trouver en la chimiothérapie orale une alternative thérapeutique pertinente. L'efficacité des réseaux de santé et de la coordination des soins ou la présence d'un programme local pour accompagner le développement des TAO sont des leviers qui peuvent permettre de faciliter la mise en œuvre des TAO. La présence d'un essai thérapeutique portant sur une molécule orale peut clairement influencer la décision thérapeutique en particulier en hématologie et s'il existe des recommandations préconisant leur usage. Enfin, dans certains systèmes de santé, le niveau de couverture assurantielle peut être un facteur incitatif ou désincitatif à l'accès aux TAO comme dans le cas du système de santé américain.

En conclusion, même si le système de financement des soins joue un rôle dans l'accès des patients aux traitements anticancéreux oraux, cette influence doit être relativisée par l'importance des facteurs médicaux. L'analyse de l'impact médical des TAO montrent que le choix d'un traitement par voie orale n'a de pertinence clinique que si elle répond à un besoin médical identifié conjointement par le patient et le médecin. A cet égard, le large recours aux traitements antirétroviraux oraux (VIH) qu'à accompagner la levée de la réserve hospitalière illustre le fait que la question du frein à l'accès aux traitements oraux ne se pose pas lorsque le besoin médical identifié est important.

Figure 44 Modèle conceptuel des facteurs influençant le choix d'un traitement anticancéreux oral



Source : Production personnelle

Annexes

Annexe 1 Etudes de prévalence et d'incidence du cancer à partir du PMSI

Auteur	Année	Type de cancer	Schéma de l'étude
Neumann A et al. (200)	2012	Cancer de la vessie	Chainage des données du SNIIRAM et du PMSI pour évaluer l'association entre l'exposition à la pioglitazone et la survenue de cancer de la vessie chez les diabétiques
Mitton N et al. (201)	2011	Cancer du sein et de l'ovaire, cancer colorectal, cancer du rein	Utilisation des données de registres et du PMSI pour estimer l'incidence départementale de 4 cancers en 2007
Abramowitz L et al. (202)	2010	Cancer de l'anus	Etude du fardeau du cancer de l'anus à partir de la base du PMSI 2006 (prévalence et coût de prise en charge)
St Guily JL et al.(203)	2010	Cancer de la tête et du cou	Etude du fardeau du cancer de la tête et du cou à partir de la base PMSI 2007
Rémy V et al. (204)	2009	Cancer de la vulve, du vagin et dysplasie du col utérin	Analyse rétrospective des données PMSI pour évaluer le nombre de patientes hospitalisées pour cancer de la vulve, du vagin et pour dysplasie du col utérin en 2006.
Remontet L et al. (205)	2008	Cancer du sein avancé	Comparaison de l'incidence du cancer du sein avancé prédicté par le réseau FRANCIM à l'incidence estimée à partir des données PMSI dans 12 départements français en 2002.
Couris CM et al. (206)	2006	Cancer de la prostate	Sensibilité et spécificité de deux méthodes d'estimation de l'incidence du cancer de la prostate en 2002 à partir des données PMSI et des dossiers patients.
Geoffroy-Perez B et al. (207)	2006	Mésothéliome (cancer de la plèvre)	Analyse comparative des cas incidents de cancer de la plèvre à partir du PMSI et du Programme National Français de Surveillance du Mésothéliome entre 1998 et 1999.
Hafdi-Nejjari Z et al.(208)	2006	Cancer de la thyroïde	Analyse comparative des cas incidents de cancer thyroïdien estimés à partir de la base PMSI et des cas incidents inclus au registre de cancer en région Rhône-Alpes en 2002.
Carré N et al. (209)	2006	Cancer de la thyroïde	Sensibilité et valeur prédictive positive de deux méthodes d'estimation de l'incidence du cancer de la thyroïde entre 1999 et 2000 (PMSI vs registre du cancer).
Paviot BT et al. (210)	2003	Cancer colorectal	Analyse comparative des cas incidents de cancer colorectal estimés à partir de la base PMSI et des cas incidents inclus au registre de cancer sur 4 hôpitaux entre 1996 et 2000.
Ganry O et al. (211)	2003	Cancer du sein	Sensibilité et spécificité de deux méthodes d'estimation de l'incidence du cancer du sein dans les hôpitaux publics de la Somme (PMSI vs registre du cancer) en 1998.

Recherche bibliographique sur la base de données Medline avec le terme libre « PMSI » (113 résultats) - 21/04/2012.
 Sélection des études de prévalence et d'incidence du cancer à partir des données PMSI par une sélection sur le titre et le résumé (8 résultats).

Annexe 2 Méthode d'analyse des bases nationales du PMSI utilisée pour l'étude du fardeau du cancer du sein HER2+ avec métastases cérébrales

Type d'étude

Une analyse rétrospective de cohorte de patients avec un cancer du sein avec un nouveau diagnostic de métastases cérébrales a été conduite à partir de la base PMSI-MCO 2006-2009.

Population d'étude

Les patients avec un diagnostic de cancer du sein et de métastases cérébrales entre Janvier et Décembre 2008, ont été identifiés dans la base PMSI à l'aide des codes de diagnostiques de la 10^{ème} Révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) : C50 pour le cancer du sein et C79.3 pour les métastases cérébrales. Les critères d'inclusion étaient cumulatifs:

- 1) Femme avec un diagnostic primaire (DP³²) ou secondaire (DAS) de cancer du sein (C50)
- 2) Ayant développé des métastases cérébrales (C79.3) entre le 01/01/2008 et le 31/12/2008 (période d'inclusion) soit seules ou associées à d'autres métastases (os, poumon, ganglions, peau, foie).
- 3) Sans antécédent de métastases cérébrales entre le 01/01/2006 et le 31/12/2007
- 4) Prise en charge dans un établissement public ou PSPH (participant au service public)

Hypothèse de travail

Le trastuzumab, un anticorps monoclonal recombinant qui agit sur les récepteurs HER2/neu, a été utilisé comme molécule traceuse du statut HER2+ du cancer du sein. Il ne doit être utilisé que chez les patients dont la tumeur du sein sur-exprime HER2 car chez les autres malades, l'anticorps est totalement inactif, voire toxique sur les cellules normales. Ce produit est administré à l'hôpital par voie intraveineuse lors de chimiothérapie et, du fait de son coût élevé, il est inscrit sur la liste des molécules onéreuses. Les consommations de molécules onéreuses sont enregistrées dans un fichier dédié, le FICHCOMP, qui sert avec le PMSI de base à la tarification de l'activité médicale des établissements hospitaliers. Nous avons fait l'hypothèse que toutes les patientes ayant un cancer du sein HER2+ sont traitées par trastuzumab³³.

Méthode

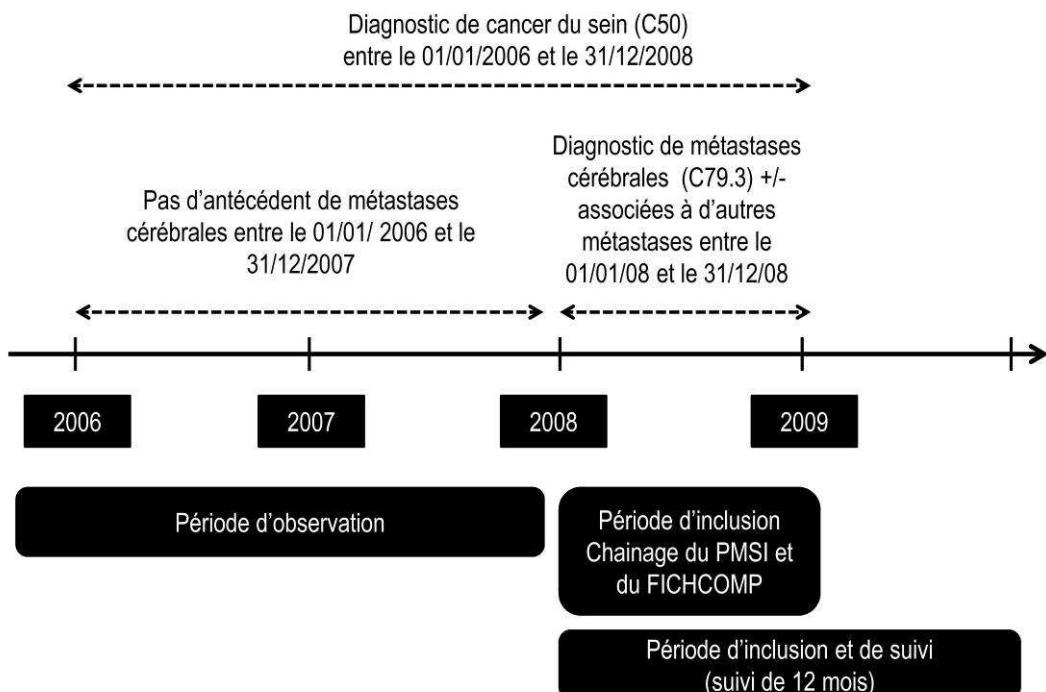
Le FICHCOMP contient l'ensemble des consommations de molécules onéreuses administrées au patient au cours d'une séance ou d'un séjour hospitalier et qui sont payées aux établissements de soins en plus de la tarification du Groupe Homogène de Séjour (GHS). Les patients ayant reçu du trastuzumab en 2008 ont donc été identifiés via le FICHCOMP. Les données du PMSI (séjours hospitaliers) et du FICHCOMP (molécules

³² Jusqu'en 2008, était considéré comme diagnostic principal celui qui avait mobilisé le plus les soins lors du séjour à l'hôpital. A partir de 2009, le diagnostic principal est le problème de santé qui a motivé l'admission du patient dans l'unité médicale, déterminé à la sortie de l'unité.

³³ Hypothèse de travail développée lors d'un Comité Scientifique de l'étude METACOST, une étude observationnelle rétrospective et multicentrique sponsorisée par le Laboratoire GlaxoSmithKline visant à décrire l'épidémiologie et le coût de prise en charge du cancer du sein HER2+ avec métastases cérébrales.

onéreuses) ont ensuite été chainées pour estimer la sous-population de cancer du sein HER2+. La base du PMSI recense toutes les séances et séjours hospitaliers réalisés en établissement public ou privé et contient l'ensemble des informations médico-administratives contenues dans les dossiers médicaux des patients. Depuis 2008, il est possible de chaîner les données des séances et séjours hospitaliers au FICHCOMP pour les établissements publics et PSPH seulement. Il n'est donc pas possible d'avoir cette information pour les établissements privés. Le chainage PMSI-MCO/FICHCOMP a permis de relier les informations de consommations de soins aux données de consommations de médicaments onéreux d'un même patient et de reconstituer ainsi l'ensemble du parcours de soins au cours d'un ou plusieurs séjours du patient dans un ou plusieurs établissements de soins grâce à un numéro de chainage unique et anonyme.

Les données PMSI 2006-2007 ont été utilisées pour vérifier l'absence d'hospitalisation pour métastases cérébrales deux ans avant l'inclusion pour pouvoir analyser une cohorte de patientes nouvellement diagnostiquées (approche d'incidence). Les patientes incluses entre janvier et décembre 2008 ont ensuite été suivies pendant 12 mois à partir de leur date respective d'inclusion. Cette période de suivi a permis de décrire le fardeau de la maladie sur 12 mois.



Annexe 3 Catégories majeures de diagnostics (10^{ème} révision de la Classification Internationale des Maladies)

- CMD 01 : Affections du système nerveux
- CMD 02 : Affections de l'oeil
- CMD 03 : Affections des oreilles, du nez, de la gorge, de la bouche et des dents
- CMD 04 : Affections de l'appareil respiratoire
- CMD 05 : Affections de l'appareil circulatoire
- CMD 06 : Affections du tube digestif
- CMD 07 : Affections du système hépatobiliaire et du pancréas
- CMD 08 : Affections et traumatismes de l'appareil musculosquelettique et du tissu conjonctif
- CMD 09 : Affections de la peau, des tissus sous-cutanés et des seins
- CMD 10 : Affections endocriniennes, métaboliques et nutritionnelles
- CMD 11 : Affections du rein et des voies urinaires
- CMD 12 : Affections de l'appareil génital masculin
- CMD 13 : Affections de l'appareil génital féminin
- CMD 14 : Grossesses pathologiques, accouchements et affections du post-partum
- CMD 15 : Nouveau-nés, prématurés et affections de la période périnatale
- CMD 16 : Affections du sang et des organes hématopoïétiques
- CMD 17 : Affections myéloprolifératives et tumeurs de siège imprécis ou diffus
- CMD 18 : Maladies infectieuses et parasitaires
- CMD 19 : Maladies et troubles mentaux
- CMD 20 : Troubles mentaux organiques liés à l'absorption de drogues ou induits par celles-ci
- CMD 21 : Traumatismes, allergies et empoisonnements
- CMD 22 : Brûlures
- CMD 23 : Facteurs influant sur l'état de santé et autres motifs de recours aux services de santé
- CM 24 : Séjours de moins de 2 jours
- CMD 25 : Maladies dues à une infection par le VIH
- CMD 26 : Traumatismes multiples graves
- CM 27 : Transplantations d'organes
- CMD 28 : Séances
- CM 90 : Erreurs et autres séjours inclassables

Source : ATIH 2012 (212)

Annexe 4 Liste des A.L.D exonérantes (A.L.D 30)

- Accident vasculaire cérébral invalidant
- Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques
- Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques
- Bilharziose compliquée
- Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves
- Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses
- Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH)
- Diabète de type 1 et diabète de type 2
- Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave
- Hémoglobinopathies, hémolyses, chroniques constitutionnelles et acquises sévères
- Hémophilie et affections constitutionnelles de l'hémostase graves
- Maladie coronaire
- Insuffisance respiratoire chronique grave
- Maladie d'Alzheimer et autres démences² (voir ci-dessous « carte d'urgence maladie d'Alzheimer ou maladies apparentées »)
- Maladie de Parkinson
- Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé
- Mucoviscidose
- Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif
- Paraplégie
- Vascularites, lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique
- Polyarthrite rhumatoïde évolutive
- Affections psychiatriques de longue durée
- Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives
- Sclérose en plaques
- Scoliose idiopathique structurale évolutive (dont l'angle est égal ou supérieur à 25 degrés) jusqu'à maturation rachidienne
- Spondylarthrite grave
- Suites de transplantation d'organe
- Tuberculose active, lèpre
- **Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique**

Source : Décret no 2011-77 du 19 janvier 2011 portant actualisation de la liste et des critères médicaux utilisés pour la définition des affections ouvrant droit à la suppression de la participation de l'assuré, JORF (213)

Annexe 5 Liste des cinquante molécules anticancéreuses disponibles sous forme orale et commercialisées en France

Nom commercial	DCI	AMM ³⁴	Classe ³⁵	Indications
CHIMIOTHERAPIES CYTOTOXIQUES ET THERAPIES CIBLEES*				
AFINITOR*	everolimus	2009	Inhibiteurs des protéines kinases	Cancer du rein
ALKERAN	melphalan	1968	Agents alkylants	Myélome multiple, adénocarcinome ovarien, cancer du sein avancé
BELUSTINE	lomustine	-	Agents alkylants	Tumeurs cérébrales, Cancers broncho-pulmonaires épidermoïdes et à petites cellules, Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, Myélomes, Mélanomes malins
CELLTOP	etoposide	1993	Dérivés de la podophyllotoxine	Carcinomes embryonnaires du testicule, cancers bronchiques à petites cellules, choriocarcinomes placentaires, lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, leucémies aiguës, cancers du sein
CHLORAMINOPHENE	chlorambucil	1956	Moutardes à l'azote	LLC, Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, Gloméronéphrite chronique primitive
ENDOXAN	cyclophosphamide	1960	Moutardes à l'azote	Adénocarcinomes mammaires, Cancers ovariens, Cancers bronchiques notamment à petites cellules, Séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, Cancers de la vessie, Sarcomes, Neuroblastomes, Lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, Myélomes multiples, Leucémies aiguës notamment lymphoïdes, Polyarthrites rhumatoïdes, granulomatose de Wegener, Lupus érythémateux aigus disséminés, Néphropathies autoimmunes cortico-résistantes
ESTRACYT	estramustine	1979	Autres antinéoplasiques	Cancers prostatiques hormonorésistants
FLUDARA	fludarabine	1994	Analogues de la purine	LLC
GLIVEC*	imatinib	2001	Inhibiteurs des protéines kinases	SMD, SMP, LMC, LAL, LCE, SHE
HEXASTAT	altrétamine	-	-	Cancer de l'ovaire et du cancer bronchique à petites cellules.
HYCAMTIN	topotécan	1996	Autres antinéoplasiques	Carcinome de l'ovaire, cancer du poumon à petites cellules (CPPC)
HYDREA	hydroxycarbamide	1968	Autres antinéoplasiques	Leucémies myéloïdes chroniques, Polyglobulie primitive, Thrombocythémie essentielle,

³⁴ Date de la première autorisation de mise sur le marché (AMM).

³⁵ Classe correspondant au niveau 4 de la classification ATC.

				Splénomégalie myéloïde, myélofibroses
IRESSA*	gefitinib	2009	Inhibiteurs de la tyrosine kinase	Cancer bronchique non à petites cellules
LANVIS	6-thioguanine	-	Immunosuppresseurs	Hématologie
LYSODREN	mitotane	2004	Antihormones et apparentées	Corticosurrénalome malin
METHOTREXATE	methotrexate	1974	Analogues de l'acide folique	Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)
MYLERAN	busulfan	1997	Alkylsulfonates	LMC
NATULAN	procarbazine	1974	Methylhidrazines	Maladies de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, tumeurs cérébrales, cancer du poumon à petites cellules
NAVELBINE	vinorelbine	2001	Vincaalcaloïdes et analogues	Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) , cancer du sein
NEVAXAR*	sorafénib	2006	Inhibiteurs de protéines kinases	Carcinome rénal et hépatocellulaire
PURINETHOL	mercaptopurine	1954	Analogues de la purine	LAL, LAM, LLC
REVLIMID*	lenalidomide	2007	Autres immunomodulateurs	Myélome multiple
SPRYCEL*	dasatinib	2006	Inhibiteur de protéine tyrosine kinase	LMC, LAL
SUTENT*	sunitinib	2006	Inhibiteurs des protéines kinases	Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)
TARCEVA*	erlotinib	2005	Inhibiteurs de la tyrosine kinase	CBNPC, cancer du pancréas,
TARGRETIN	bexarotène	2001	Autres antinéoplasiques	Lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT)
TASIGNA*	nilotinib	2007	Inhibiteur de protéine tyrosine kinase	LMC
TEMODAL	temozolomide	1999	Autres agents alkylants	Glioblastome, gliome malin
THALIDOMIDE*	thalidomide	2008	Autres immunomodulateurs	18 indications en maladie rares dont myélome, mélanome, lymphome,
TYVERB*	Lapatinib	2008	Inhibiteurs de protéines kinases	Cancer du sein HER2+
UFT	tégafur en association avec uracile	2001	Analogues de la pyrimidine	Cancer colorectal
VERCYTE	pipobroman	1983	Autres agents alkylants	Polycytémies vraies (maladie de Vaquez)
VESANOID	trétinoïne	1996	Autres antinéoplasiques	Leucémie aiguë promyélocyttaire (LAP)
XAGRID	anagrélide	2004	-	Thrombocytémie essentielle (TE)
XELODA	capecitabine	2001	Analogue de la pyrimidine	Cancer colorectal, cancer du colon, cancer gastrique, cancer du sein
ZAVEDOS	idarubicine	1998	Anthracyclines et apparentés	LAM
ZELBORAF*	vemurafenib	2012	Inhibiteur de l'enzyme produite par le gène BRAF	Mélanome
ZYTIGA	acétate d'abiratérone	2011	Autres antagonistes d'hormone	Cancer de la prostate
HORMONOTHERAPIE				
ANANDRON	nilutamide	1986	Antiandrogènes	Cancer de la prostate

ANDROCUR	cyproterone	1996	Antiandrogènes non associés	Cancer de la prostate
ARIMIDEX	anastrozole	1996	Inhibiteurs enzymatiques	Cancer du sein
AROMASINE	exemestane	1999	-	Cancer du sein
CASODEX	bicalutamid	1995	Antihormones et apparentés	Cancer de la prostate
DISTILBENE36	diéthylstilbestrol	1997	Estrogènes synthétiques non associés	Cancer de la prostate
EULEXINE	flutamide	1986	Antiandrogènes	Cancer de la prostate
FARESTON	torémifène	1996		Cancer du sein hormono-dépendant
FARLUTAL	médroxyprogesterone	1983	Progestatifs	Adénocarcinomes du sein ou de l'endomètre hormono-dépendants
FEMARA	letrozole	1996	Inhibiteur enzymatique	Cancer du sein
MEGACE	mégestrol	1993	-	Carcinome du sein
NOLVADEX	tamoxifène	1976	Anti estrogènes	Carcinome mammaire

Note : Liste établie au 01/05/2012 (dernière mise à jour : novembre 2012)

Aucune liste exhaustive ne répertorie la situation des chimiothérapies orales car le classement des spécialités pharmaceutiques est réalisé d'après la classe ou le principe actif et non d'après la voie d'administration. Un des moyens d'en évaluer le nombre en France a été d'analyser la liste des spécialités pharmaceutiques anticancéreuses sorties de la réserve hospitalière publiée par l'ANSM (117). En sélectionnant les médicaments par le système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC), il a été possible de sélectionner les médicaments comportant un code ATC commençant par la lettre L01 correspondant aux antinéoplasiques. Toutefois cette liste date de 2006 et n'est donc pas exhaustive. Des recherches complémentaires ont permis de mettre à jour cette liste afin de tenir compte de l'arrivée successive sur le marché des nouvelles thérapies ciblées orales depuis 2006. Ces informations ont été complétées par les données disponibles auprès des réseaux régionaux de cancérologie et de l'Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques (OMEDIT). L'OMEDIT du Centre a fourni une liste de 45 molécules anticancéreuses par voie orale (dernière mise à jour décembre 2011) (118) et l'OMEDIT Haute Normandie a publié un répertoire des chimiothérapies cytotoxiques et thérapies ciblées disponibles par voie orale présentant un risque élevé de toxicité nécessitant un suivi renforcé ainsi qu'une liste de 46 molécules par voie orale (dernière mise à jour en octobre 2011) (119). Une analyse consolidée de ces différentes sources d'information a permis de répertorier de façon plus exhaustive une liste de 49 molécules de chimiothérapie et hormonothérapie par voie orale. Enfin, l'analyse des avis de la Commission de Transparence a permis de retracer l'évolution de la commercialisation des molécules orales sur la période 1954 – 2011 (116). Une mise à jour de cette liste a été effectuée en novembre 2012 pour prendre en compte l'AMM du vemurafenib (Zelboraf®) dans le traitement du mélanome.

³⁶ Estrogènes synthétiques non associés.

Annexe 6 Grille d'entretien semi-directif avec les médecins oncologues pour l'évaluation du parcours et de la consommation de soins des patients traités par chimiothérapie

Thèmes	Oui	Non	Autre	Commentaire
Prise en charge / Parcours de soins				
Q1 Pour une patiente avec un cancer du sein métastatique HER2+, selon vous administre t-on la 1ère cure en hospitalisation complète pour surveiller tous risque d'allergie au trastuzumab ou pensez-vous qu'à ce stade de la maladie (métastatique), le risque d'allergie est connu et que la 1ère cure peut être administrée en HDJ en toute sécurité ? <i>(Indiquez ce qui vous semble correspondre à la pratique clinique)</i>				
Q2 D'après vous, parmi les patientes avec un cancer du sein métastatique HER2+, quelle proportion de patientes est hospitalisée: en HDJ, en HAD, ou a recours à la chimiothérapie orale ?				
Q3 Pourriez-vous décrire le parcours de soins classique d'une patiente ?				
Q4 D'après vous, au stade métastatique, quelle proportion de patientes avec un cancer du sein a un statut HER2+ objectivé ?				
Q5 D'après vous, les patientes sous chimiothérapie orale réalisent-elles leurs examens de suivi en ville ou à l'hôpital en HDJ ? Si oui, dans quelle proportion ?				
Coûts				
Q6 Selon vous, a combien est fixée la rémunération de la consultation d'oncologie médicale ? Consultation spécialiste : 28€ (secteur 1) Consultation spécifique : 49€ (secteur 1) <i>(Indiquez les règles de cotation en fonction du grade)</i>				
Q7 Quelle proportion de patientes a recours au transport médicalisé ? <i>(indiquez votre taux de prescription de transport)</i> Quel est d'après vous le transport le plus fréquent (VSL, ambulance, taxi, véhicule personnel) ?				
Q7 Quelle est la liste des examens biologiques en pré-chimiothérapie et en réévaluation pour : Le lapatinib ? Le trastuzumab ?				
Q8 Quelle est la fréquence des réévaluations pour des patientes sous chimiothérapie intraveineuse (IV) et sous chimiothérapie orale et quels tests ou examens sont effectués ?				
Q9 Selon vous, l'administration d'une chimiothérapie par trastuzumab se fait-elle sur 1 ou plusieurs jours ?				
Q10 Selon vous, ces scénarios de prise en charge sont-ils pertinents par rapport à la pratique clinique (dans le cancer du sein métastatique HER2+): <u>sur 9 cycles de chimiothérapie</u> Scenario 1: chimiothérapie orale en ville Scenario 2: chimiothérapie orale en HAD Scenario 3: chimiothérapie IV en HDJ Scenario 4: chimiothérapie IV en HAD Scenario 5: switch IV (HDJ) puis oral (en ville)				
Q11 Nombre de déplacements domicile / hôpital ?				
Q12 Taux de recours aux soins auxiliaires (kinésithérapeute)...				
Q13 Détaillez le bilan hépatique, la FEVG (déroulement : HDJ, HC ?)				

Annexe 7 Grille d'entretien semi-directif avec le personnel infirmier pour l'évaluation du parcours et de la consommation de soins des patients traités par chimiothérapie

Objectifs :

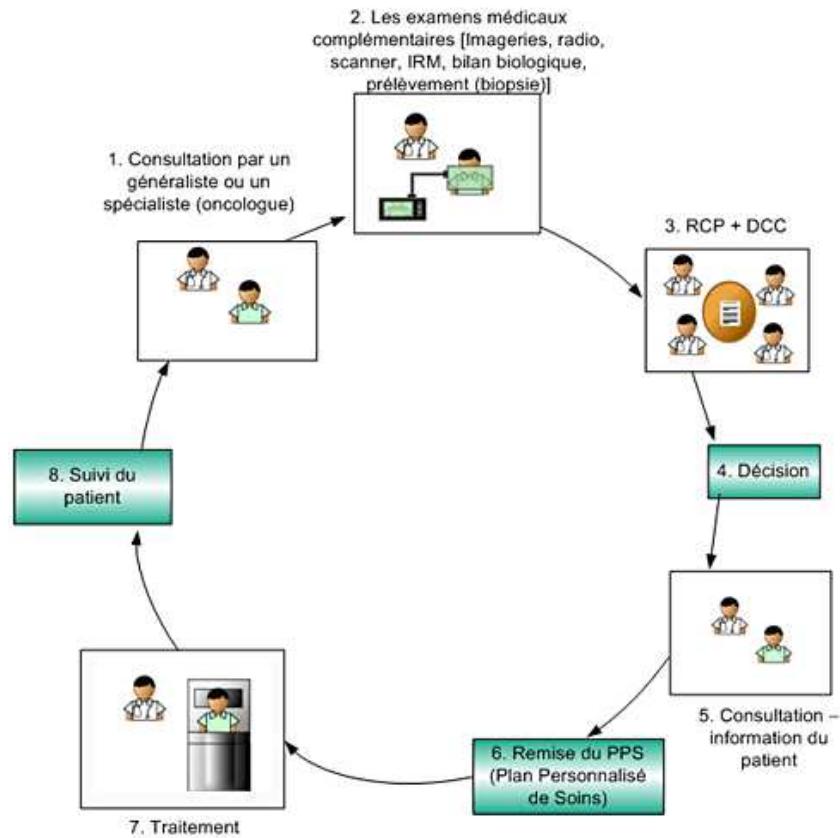
- Décrire la prise en charge des patients atteints de cancer, en particulier de cancer du sein
- Evaluer les consommations de soins induites par les différents types de prise en charge

Question générale

- 1) Quel type de cancer prenez-vous en charge le plus souvent au sein de votre service?

Parcours de soins des patients atteints de cancer du sein

- 1) D'après-vous, les patients traités pour un cancer du sein sont-ils essentiellement pris en charge :
 - En hospitalisation à domicile (HAD) :
 - o *Quelle proportion ?*
 - o *Quels types de patients ?*
 - En hospitalisation conventionnelle (HPT > 24h) :
 - o *Quelle proportion ?*
 - o *Quels types de patients ?*
 - En hospitalisation de jour / en ambulatoire (HPT < 24h) :
 - o *Quelle proportion ?*
 - o *Quels types de patients ?*
- 2) Savez-vous si les patientes atteintes de cancer du sein (ou d'un autre cancer) sont traitées en Maison de Santé Pluridisciplinaire (MSP) ou dans les réseaux de cancérologie ? Si oui, pouvez-vous décrire en quelques mots leur parcours de soins dans ces structures ?
- 3) D'après-vous, dans votre service quelle est approximativement la proportion de patientes sous chimiothérapie intraveineuse et sous chimiothérapie orale ?
- 4) D'après-vous, la prise en charge des patients atteints de cancer est-elle différente selon le secteur de l'hôpital (public ou privé) ? Si oui, sur quels aspects de la prise en charge peut-elle être sensiblement différente ?
- 5) Arrive-t-il souvent qu'au cours d'une cure de chimiothérapie, que les patients changent de voie d'administration (orale vers intraveineux et inversement) ? Si oui, quelles sont les raisons principales ?
- 6) D'après-vous, ce parcours de prise en charge correspond-t-il à votre pratique quotidienne ?



- 7) Si ce schéma ne correspond pas à la pratique, comment décririez-vous le parcours de prise en charge classique d'un patient ?
 - a. Consultation d'annonce : par qui est-elle réalisée ?
 - b. Explication du traitement
 - c. Education thérapeutique
 - d. Suivi téléphonique ...
- 8) Quels sont les principaux bilans et examens réalisés avant, pendant et après l'administration d'une cure de chimiothérapie ?
- 9) Dans quel cadre ces bilans et examens sont-ils réalisés :
 - a. A l'occasion d'une cure (en hôpital de jour) ?
 - b. En dehors des cures (en ambulatoire) ?
- 10) Selon vous, les patients ont-ils souvent recours au transport médicalisé ?
- 11) Si oui, s'agit-il de patients sous chimiothérapie intraveineuse ou sous chimiothérapie orale ?
- 12) Pour quelle(s) raison(s) prennent-ils un transport médicalisé ?
 - a. VSL
 - b. Taxi
 - c. Ambulance
- 13) Quel est d'après-vous le moyen de transport le plus utilisé ?
 - a. VSL
 - b. Taxi
 - c. Ambulance

- 14) Pour le suivi du traitement, les patients viennent-ils la même journée pour :
- les examens et bilans
 - la consultation avec leur oncologue
 - l'administration d'un cycle de chimiothérapie
 - leur éducation thérapeutique
- 15) Quelle proportion de patients ont recours à des soins auxiliaires (kinésithérapeute..)
- 16) Combien de patients travaillent-ils ?
- 17) Parmi ceux qui travaillent, quelle proportion perçoit-elle des indemnités journalières ?
- 18) Quels sont les effets indésirables les plus fréquents ? Les plus graves ? Quels sont ceux qui nécessitent une ré-hospitalisation ? Comment ces patients sont-ils pris en charge (urgence, ambulatoire ...) et quels types de soins consomment t-ils ?

Education thérapeutique

- Existe-t-il un programme d'éducation thérapeutique au sein du service de cancérologie ?
- Si oui, est-il mis en place systématiquement pour tous les patients ?
- Comment est-il mis en œuvre auprès des malades ? Quel est le temps dédié à l'éducation thérapeutique ? Quel est le contenu des programmes d'éducation thérapeutique ?
- Comment est-il financée (ressources du service, subventions) ?
- Les infirmières perçoivent-elles une rémunération à l'acte pour la mise en œuvre de programme d'éducation thérapeutique ?
- Existe-t-il une consultation de soins infirmiers ? Si oui, à quoi sert-elle ? Est-elle rémunérée ? Si oui, quelle est la cotation de l'acte utilisée ?

Annexe 8 Calcul des taux d'attrition de la population cible du modèle d'impact budgétaire

Scenario 1 : Extraction des données de survie sans progression à partir de l'article de Extra JM (2010) (147)

Scenario 2 : Extraction des données de survie sans progression à partir de l'article de Kroep JR (148) avec prise en compte supplémentaire de la toxicité entraînant un arrêt du traitement par L+C

Les données ont été extraites à l'aide du logiciel Excel.

Taux d'attrition calculés dans les deux scénarios de traitement

Cycle de traitement	Lapatinib + Capécitabine*		Trastuzumab	
	Proportion de patients arrêtant le traitement suite à la progression de la maladie ou au décès	Proportion de patients arrêtant le traitement pour toxicité	Proportion de patients arrêtant le traitement suite à la progression de la maladie ou au décès	Proportion de patients arrêtant le traitement pour toxicité
Cycle 1	2,6%	0,5%	5,5%	0,0%
Cycle 2	9,0%	0,5%	8,4%	0,0%
Cycle 3	12,8%	0,5%	12,6%	0,0%
Cycle 4	26,9%	0,5%	17,6%	0,0%
Cycle 5	44,9%	0,4%	21,4%	0,0%
Cycle 6	51,3%	0,3%	26,0%	0,0%
Cycle 7	62,8%	0,3%	28,2%	0,0%
Cycle 8	70,5%	0,2%	32,2%	0,0%
Cycle 9	73,1%	0,2%	36,5%	0,0%
Cycle 10	82,1%	0,1%	41,0%	0,0%
Cycle 11	83,3%	0,1%	45,0%	0,0%
Cycle 12	84,6%	0,1%	48,8%	0,0%
Cycle 13	84,6%	0,1%	51,3%	0,0%
Cycle 14	84,6%	0,1%	55,3%	0,0%
Cycle 15	84,6%	0,1%	58,3%	0,0%
Cycle 16	89,7%	0,1%	60,7%	0,0%

*Les données de survie sans progression ont été extraites de Kroep JR et al., (2010). Le taux d'attrition a été calculé sur la population des patients traités par L+C (N=1 129 en 2012, N=1 556 en 2013 et N= 1 992 en 2014) et T (N=3 053 en 2012, N=2 672 en 2013 et N=2 283 en 2014). Une proportion d'arrêt de traitement de 4% a été observée dans l'étude de Kroep JR soit 45 patients de la population du modèle en 2012. Le taux d'arrêt de traitement a été ensuite lissé sur l'ensemble des cycles de traitement avec l'hypothèse d'un taux constant sur l'ensemble de la période.

Annexe 9 Détail des ressources unitaires consommées du modèle

1 ^{er} cycle de traitement (21 jours)	Trastuzumab			
	Coûts hospitaliers		Coûts ambulatoires	
	Public	Privé		
Première cure (dose de charge initiale)				
Consultation externe				
Consultation oncologue	28,00 €	28,00 €	-	
Bilan pré-clinique				
Numération de formule sanguine (BFS)			8,64 €	
Ionogramme sanguin			7,83 €	
Bilan hépatique			8,91 €	
FEVG (échographie cardiaque)			95,66 €	
ECG (électrocardiogramme)			13,52 €	
Forfait de prise en charge des examens de laboratoire			3,24 €	
Aquisition et administration du traitement				
Hospitalisation de jour (HDJ)	385,95 €	295,51 €		
Acquisition des molécules onéreuses	1 048,75 €	1 048,75 €		
Transport médicalisé				
Trajet domicile - hôpital (aller)	6,94 €	6,94 €		
Trajet hôpital - domicile (retour)	6,94 €	6,94 €		
Sous-total	1 476,58 €	1 386,14 €	137,80 €	
Deuxième cure				
Bilan pré-clinique				
Numération de formule sanguine (BFS)	-	-	8,64 €	
Ionogramme sanguin	-	-	7,83 €	
Bilan hépatique	-	-	-	
FEVG (échographie cardiaque)	-	-	95,66 €	
ECG (électrocardiogramme)	-	-	-	
Forfait de prise en charge des examens de laboratoire	-	-	3,24 €	
Aquisition et administration du traitement				
Hospitalisation de jour (HDJ)	385,95 €	295,51 €		
Acquisition des molécules onéreuses	524,38 €	524,38 €		
Transport médicalisé				
Trajet domicile - hôpital (aller)	6,94 €	6,94 €		
Trajet hôpital - domicile (retour)	6,94 €	6,94 €		
Sous-total	924,21€	833,77 €	115,37 €	
Troisième cure (réévaluation clinique à la fin de chaque cycle de chimiothérapie)				
Consultations externe				
Consultation oncologue	28,00 €	28,00 €		
Bilan pré-clinique				
Numération de formule sanguine (BFS)	-	-	8,64 €	
Ionogramme sanguin	-	-	7,83 €	
Bilan hépatique	-	-	8,91 €	
FEVG (échographie cardiaque)	-	-	95,66 €	
ECG (électrocardiogramme)	-	-	13,52 €	
Forfait de prise en charge des examens de laboratoire	-	-	3,24 €	
Aquisition et administration du traitement				
Hospitalisation de jour (HDJ)	385,95 €	295,51 €		
Acquisition des molécules onéreuses	524,38 €	524,38 €		
Transport médicalisé				
Trajet domicile - hôpital (aller)	6,94 €	6,94 €		
Trajet hôpital - domicile (retour)	6,94 €	6,94 €		
Sous-total	925,21 €	861,77 €	137,80 €	

2 ^{ème} cycle de traitement (21 jours)	Trastuzumab			
	Coûts hospitaliers		Coûts ambulatoires	
	Public	Privé		
Quatrième cure				
Bilan pré-clinique				
Numération de formule sanguine (BFS)	-	-	8,64 €	
Ionogramme sanguin	-	-	7,83 €	
Bilan hépatique	-	-	-	
FEVG (échographie cardiaque)	-	-	95,66 €	
ECG (électrocardiogramme)	-	-	-	
Forfait de prise en charge des examens de laboratoire	-	-	3,24 €	
Aquisition et administration du traitement				
Hospitalisation de jour (HDJ)	385,95 €	295,51 €		
Acquisition des molécules onéreuses	524,38 €	524,38 €		
Transport médicalisé				
Trajet domicile - hôpital (aller)	6,94 €	6,94 €		
Trajet hôpital - domicile (retour)	6,94 €	6,94 €		
Sous-total	924,21 €	833,77 €	115,37 €	
Cinquième cure				
Bilan pré-clinique				
Numération de formule sanguine (BFS)	-	-	8,64 €	
Ionogramme sanguin	-	-	7,83 €	
Bilan hépatique	-	-	-	
FEVG (échographie cardiaque)	-	-	95,66 €	
ECG (électrocardiogramme)	-	-	-	
Forfait de prise en charge des examens de laboratoire	-	-	3,24 €	
Aquisition et administration du traitement				
Hospitalisation de jour (HDJ)	385,95 €	295,51 €		
Acquisition des molécules onéreuses	524,38 €	524,38 €		
Transport médicalisé				
Trajet domicile - hôpital (aller)	6,94 €	6,94 €		
Trajet hôpital - domicile (retour)	6,94 €	6,94 €		
Sous-total	924,21 €	833,77 €	115,37 €	
Sixième cure (réévaluation clinique à la fin de chaque cycle de chimiothérapie)				
Consultation externe				
Consultation oncologue	28,00 €	28,00 €		
Bilan pré-clinique				
Numération de formule sanguine (BFS)	-	-	8,64 €	
Ionogramme sanguin	-	-	7,83 €	
Bilan hépatique	-	-	8,91 €	
FEVG (échographie cardiaque)	-	-	95,66 €	
ECG (électrocardiogramme)	-	-	13,52 €	
Forfait de prise en charge des examens de laboratoire	-	-	3,24 €	
Aquisition et administration du traitement				
Hospitalisation de jour (HDJ)	385,95 €	295,51 €		
Acquisition des molécules onéreuses	524,38 €	524,38 €		
Transport médicalisé				
Trajet domicile - hôpital (aller)	6,94 €	6,94 €		
Trajet hôpital - domicile (retour)	6,94 €	6,94 €		
Sous-total	952,21 €	861,77 €	137,80 €	

1 ^{er} cycle de traitement (21 jours)	Lapatinib + Capecitabine		
	Coûts hospitaliers		Coûts ambulatoires
	Public	Privé	
Consultations			
Consultation oncologue	28,00 €	28,00 €	
Consultation médecins généraliste		23,00 €	
Forfait annuel de suivi d'un patient en ALD		40,00 €	
Bilan pré-clinique			
Numération de formule sanguine (BFS)		8,64 €	
Ionogramme sanguin		7,83 €	
Bilan hépatique		8,91 €	
FEVG (échographie cardiaque)		95,66 €	
Forfait de prise en charge des examens de laboratoire		3,24 €	
Aquisition du traitement			
Traitements par lapatinib (21 jours)			1 903,31 €
Traitements par capecitabine (14 days)			314,37 €
Transport médicalisé			
Trajet domicile - hôpital (aller)	6,94 €	6,94 €	
Trajet hôpital - domicile (retour)	6,94 €	6,94 €	
Total	41,88€	41,88€	2 404,96 €

2 ^{ème} cycle de traitement (21 jours)	Lapatinib + Capecitabine		
	Coûts hospitaliers		Coûts ambulatoires
	Public	Privé	
Consultations			
Consultation oncologue			23,00 €
Consultation médecins généraliste			-
Forfait annuel de suivi d'un patient en ALD			-
RMT for GP (annual)			-
Bilan pré-clinique			
Numération de formule sanguine (BFS)			8,64 €
Ionogramme sanguin			7,83 €
Bilan hépatique			8,91 €
FEVG (échographie cardiaque)			-
Forfait de prise en charge des examens de laboratoire			3,24 €
Aquisition du traitement			
Traitements par lapatinib (21 jours)			1 903,31 €
Traitements par capecitabine (14 days)			314,37 €
Transport médicalisé			
Trajet domicile - hôpital (aller)	- €	- €	
Trajet hôpital - domicile (retour)	- €	- €	
Total	- €	- €	2 269,30 €

Annexe 10 Détail du calcul des coûts unitaires du modèle

Coût de traitement journalier (CTJ)

Molécule	Dose journalière recommandée	Surface corporelle moyenne	Poids moyen	Dose	Présentation commerciale	Total mg	Prix public TTC 2011	Prix unitaire (par mg)	Prix total/jour (CTJ)	Coût d'un cycle
Lapatinib	1250 mg	n.a	n.a	250 mg/cp	140 cp	35000	2 537,74 €	0,07 €	90,63 €	1 903,31 €
Capécitabine	2000 mg/m ² soit 3360 mg/jour	1,68 m ²	n.a	500 mg/cp	120 cp	60000	401,41 €	0,01 €	22,45 €	314,37 €
Coût total d'un <u>cycle</u> de chimiothérapie par patient :										
										2 217,67 €

Molécule	Dose journalière recommandée	Surface corporelle moyenne	Poids moyen	Dose	Présentation commerciale	Total mg	Prix public TTC 2011	Prix unitaire (par mg)	Prix total/jour (CTJ)	Coût d'une cure
Trastuzumab (dose de charge)	4 mg/kg	n.a	65	4 mg	150 mg	260	605,05 €	4,03 € ¹	048,75 €	1 048,75 €
Trastuzumab (doses suivantes)	2 mg/kg	n.a	65	2 mg	150 mg	130	605,05 €	4,03 €	524,38 €	524,38 €
Coût total des <u>deux premières cures</u> de chimiothérapie par patient :										
										1 573,13 €

Calcul et actualisation des coûts de transport

Le coût de transport a été estimé à partir du coût de transport médicalisé annuel moyen par patient relevé en 2004 (411€). Ce coût a été mensualisé (34,25€ /mois en 2004) et rapporté au nombre de cures (11,42€/cure à raison de trois cures par cycle de traitement). Le coût d'un aller a donc été estimé à 5,71€. Le coût a ensuite été actualisé à partir des taux d'inflation sur la période 2004 – 2011. Le coût de transport (aller-retour) a ainsi été estimé à 13,87€ en 2011.

Coûts de transport en 2004	Inflation	11,42 €
nov-04	5,20%	11,42 €
nov-05	3,80%	11,85 €
nov-06	0,80%	11,95 €
nov-07	5,70%	12,63 €
nov-08	1,30%	12,79 €
nov-09	0,20%	12,82 €
nov-10	3,40%	13,25 €
nov-11	4,70%	13,87 €

Honoraires médicaux et examens biologiques et cliniques

Variables	Valeur	Facteur(s) de variations*	Source
Honoraires médicaux			
Consultation médecin spécialiste - Lettre clé CS	23,00 €	Statut du médecin, dépassements d'honoraires en secteur 2	Tarifs conventionnels d'Assurance Maladie (Janvier 2011) (150)
MPC: majoration forfaitaire transitoire applicable à la CS - Secteur 1	2,00 €	–	Tarifs conventionnels d'Assurance Maladie (Janvier 2011) (150)
MCS : majoration de coordination - Secteur 1	3,00 €	–	Tarifs conventionnels d'Assurance Maladie (Janvier 2011) (150)
Total Consultation Oncologue (23,00€ + 2,00€ + 3,00€)	28,00 €	–	–
Consultation médecin généraliste - Lettre clé C	23,00 €	–	Tarifs conventionnels d'Assurance Maladie (Janvier 2011) (149)
RMT : rémunération spécifique annuelle du médecin généraliste pour le suivi d'un patient en ALD	40,00 €	–	Tarifs conventionnels d'Assurance Maladie (Janvier 2011) (149)
Forfait mensuel du médecin traitant participant à la coordination des soins palliatifs - dans le cadre de la H.A.D	40,00 €	Rôle du médecin traitant dans la coordination des soins	Tarifs conventionnels d'Assurance Maladie (Janvier 2011) (149)
Examens biologiques et cliniques			
Numération de formule sanguine Cotation acte: 32B soit 32 x 0,27€	8,64 €	–	Table Nationale de Biologie Médicale (NABM) (151), Tarifs officiels des lettres clés (214)
Ionogramme sanguin Cotation acte : 29B soit 29 x 0,27€ (Code 1610: Sang : ionogramme complet (NA+K+CL+CO2+protides))	7,83 €	–	Table Nationale de Biologie Médicale (NABM) (151), Tarifs officiels des lettres clés (214)
Bilan hépatique avant le début du traitement puis mensuellement pour le lapatinib (D'après le résumé des caractéristiques du produit du lapatinib: transaminases (code 0522, cotation 15B), bilirubine (code 1601, cotation 10B), phosphatases alcalines (code 0514, cotation 8B))	8,91 €	–	Table Nationale de Biologie Médicale (NABM), Résumé des caractéristiques du produit du lapatinib (215)
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient Cotation acte: 12B soit 12 x 0,27€ (Code 9005)	3,24 €	–	Table Nationale de Biologie Médicale (NABM) (151)
ECG (pour un traitement par trastuzumab) - Code NAGP: K0,6 - Cotation CCAM: DEQP003	13,52 €	–	CCAM (152)
FEVG: échographie cardiaque (trastuzumab) Code : DZQM006 - Échographie-doppler transthoracique du cœur et des vaisseaux intrathoraciques	95,66 €	–	CCAM (152)

* Facteurs susceptibles d'influencer l'estimation de la valeur du paramètre.

Annexe 11 Valorisation économique du coût journalier d'une séquence de chimiothérapie anti-cancéreuse réalisée en HAD

Note : L'HAD bénéficie d'un mode de tarification particulier. Elle se base sur le principe d'un forfait visant à couvrir l'ensemble des ressources mobilisées par la structure d'HAD pour la prise en charge d'un patient hospitalisé à domicile (personnel infirmier, matériels ...), à l'exception des produits facturés en sus (molécules onéreuses et dispositifs médicaux). Comme dans le cadre d'une hospitalisation classique, les informations médicales et administratives sont systématiquement recueillies sous forme de résumés par sous-séquences (RPSS). Chaque RPSS est définie par un Groupe homogène de prise en charge (GHPC) consistant en une combinaison de trois éléments : un mode de prise en charge principale (MPP), un mode de prise en charge associée (MPA) et d'un indice de Karnofsky (IK) qui mesure la dépendance. A chaque GHPC est affecté un indice de pondération destiné à tenir compte de la durée de prise en charge, selon un schéma de dégressivité au cours de chaque séquence de soins. Le tarif du GHT (Groupe Homogène de Tarifs) est ensuite obtenu par la combinaison du GHPC et de l'indice de pondération. Il existe 31 GHT également fixés par arrêté .

Hypothèses retenues pour le modèle d'impact budgétaire:

- Administration de la chimiothérapie en HAD
- Sans protocole associé
- Indice de Karnofsky moyen de 70%
- Durée de séjour inférieure à 4 jours

Etape 1 : Calcul de l'Indice de Pondération Intermédiaire (IPI)

$$IPI = \text{Coeff du MPP} \times \text{Coeff du MPA} \times \text{Coeff du IK} = MP\ 05 \times MA\ 00 \times K\ 70\% = 1,7686 \times 1 \times 1,23 = 2,17$$

Pondération associée au mode de prise en charge principal	code	pondération
assistance respiratoire	01	2,1
nutrition parentérale	02	1,9
traitement par voie veineuse : anti-infectieux ou autre	03	2,1303
soins palliatifs	04	2,066
chimiothérapie	05	1,7686
nutrition entérale	06	1,7686
prise en charge de la douleur	07	1,7686
autres traitements	08	1,7686
pansements complexes (escarres, ulcères, brûlés...)	09	1,6146
post traitement chirurgical	10	1,6146
rééducation orthopédique	11	1,4376
rééducation neurologique	12	1,4376
surveillance post chimiothérapique	13	1,3521
soins de nursing lourds	14	1,3521
éducation du patient et de son entourage	15	1
radiothérapie	17	1,15
transfusion sanguine	18	1,15
surveillance de grossesse à risque	19	1
post-partum physiologique	20	1
post-partum pathologique	21	1,15
prise en charge du nouveau-né	22	1
surveillance d'aplasie	24	1,15

La prise en charge pour chimiothérapie anticancéreuse (MP 05) comporte l'examen clinique et la vérification des critères biologiques préalables à l'administration de la chimiothérapie, l'administration de la chimiothérapie, la surveillance médico-soignante des thérapeutiques administrées et la surveillance et la gestion des effets secondaires.

Pondération associée au mode de prise en charge associé	code	pondération
pas de protocole associé	00	1
assistance respiratoire	01	1,1636
nutrition parentérale	02	1,4899
traitement par voie veineuse : anti-infectieux ou autre	03	1,1636
soins palliatifs	04	1,4899
chimiothérapie	05	1,4899
nutrition entérale	06	1,3616
prise en charge de la douleur	07	1,1636
autres traitements	08	1,2642
pansements complexes (escarres, ulcères, brûlés...)	09	1,2642
post traitement chirurgical	10	1,1618
rééducation orthopédique	11	1,1636
rééducation neurologique	12	1,1636
surveillance post chimiothérapique	13	1,1636
soins de nursing lourds	14	1,0558
éducation du patient et de son entourage	15	1,1618
radiothérapie	17	1,2642
transfusion sanguine	18	1,2642
surveillance de grossesse à risque	19	1,0558
post-partum physiologique	20	1,0558
post-partum pathologique	21	1,1
surveillance d'aplasie	24	1,2642
prise en charge psychologique et/ou sociale	25	1,0558

Pondération associée à l'indice de Karnofsky	code	pondération
100%	100	1
90%	090	1
80%	080	1,23
70%	070	1,23
60%	060	1,44
50%	050	1,71
40%	040	1,85
30%	030	1,91
20%	020	2,1
10%	010	2,1

Etape 2 : Calcul de l'Indice de Pondération Total (IPT) :

La durée de séjour pour l'administration d'une chimiothérapie à domicile a été supposée inférieure à 4 jours, le coefficient 1 a été appliqué à l'IPI soit $2,17 \times 1 = 2,17$

Pondération associée à la durée de séjour	code	pondération
du 1 ^{er} au 4 ^{eme} jour	1	1
du 5 ^{eme} au 9 ^{eme} jour	2	0,7613
du 10 ^{eme} au 30 ^{eme} jour	3	0,6765
au-delà du 30 ^{eme} jour	4	0,6300

Etape 3 : Identification du groupe tarifaire à partir de l'IPT calculé

L'identification du groupe tarifaire permet de rechercher le Groupe Homogène de Tarif (GHT) correspondant fixé par arrêté et publié au JORF.

La valeur de l'indice de pondération totale (IPT) détermine le groupe tarifaire et ainsi le tarif.	Coefficient multiplicateur
0,57 =< IPT < 0,77 : groupe tarifaire 1	0,67
0,77 =< IPT < 0,97 : groupe tarifaire 2	0,87
0,97 =< IPT < 1,17 : groupe tarifaire 3	1,07
1,17 =< IPT < 1,37 : groupe tarifaire 4	1,27
1,37 =< IPT < 1,57 : groupe tarifaire 5	1,47
1,57 =< IPT < 1,77 : groupe tarifaire 6	1,67
1,77 =< IPT < 1,97 : groupe tarifaire 7	1,87
1,97 =< IPT < 2,17 : groupe tarifaire 8	2,07
2,17 =< IPT < 2,37 : groupe tarifaire 9	2,27
2,37 =< IPT < 2,57 : groupe tarifaire 10	2,47
2,57 =< IPT < 2,77 : groupe tarifaire 11	2,67
2,77 =< IPT < 2,97 : groupe tarifaire 12	2,87
2,97 =< IPT < 3,17 : groupe tarifaire 13	3,07
3,17 =< IPT < 3,37 : groupe tarifaire 14	3,27
3,37 =< IPT < 3,57 : groupe tarifaire 15	3,47
3,57 =< IPT < 3,77 : groupe tarifaire 16	3,67
3,77 =< IPT < 3,97 : groupe tarifaire 17	3,87
3,97 =< IPT < 4,17 : groupe tarifaire 18	4,07
4,17 =< IPT < 4,37 : groupe tarifaire 19	4,27
4,37 =< IPT < 4,57 : groupe tarifaire 20	4,47
4,57 =< IPT < 4,77 : groupe tarifaire 21	4,67
4,77 =< IPT < 4,97 : groupe tarifaire 22	4,87
4,97 =< IPT < 5,17 : groupe tarifaire 23	5,07
5,17 =< IPT < 5,37 : groupe tarifaire 24	5,27
5,37 =< IPT < 5,57 : groupe tarifaire 25	5,47
5,57 =< IPT < 5,77 : groupe tarifaire 26	5,67
5,77 =< IPT < 5,97 : groupe tarifaire 27	5,87
5,97 =< IPT < 6,17 : groupe tarifaire 28	6,07
6,17 =< IPT < 6,37 : groupe tarifaire 29	6,27
6,37 =< IPT < 6,57 : groupe tarifaire 30	6,47
6,57 =< IPT < 6,77 : groupe tarifaire 31	6,67

Etape 4 : Recherche des GHT dans le JORF

Extrait des forfaits appliqués aux GHT pour les établissements publics et PSPH (Ex-DGF) :

A N N E X E II

TARIFS DES FORFAITS « GROUPES HOMOGÈNES DES TARIFS » DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ
MENTIONNÉS AUX A, B ET C DE L'ARTICLE L. 162-22-6 DU CODE DE LA SÉCURITÉ SOCIALE

CODE	TARIF 2011 (en euros)	TARIF 2011 (en euros) en application de l'article 4 du présent arrêté
GHT 1	53,94	46,93
GHT 2	69,86	60,78
GHT 3	86,03	74,85
GHT 4	102,00	88,74
GHT 5	118,04	102,69
GHT 6	134,01	116,59
GHT 7	150,02	130,51
GHT 8	166,04	144,45
GHT 9	182,07	158,40

Extrait des forfaits appliqués aux GHT pour les établissements privés (Ex-DGF) :

A N N E X E VI

TARIFS DES FORFAITS « GROUPES HOMOGÈNES DES TARIFS » DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ
MENTIONNÉS AU D DE L'ARTICLE L. 162-22-6 DU CODE DE LA SÉCURITÉ SOCIALE

CODE	TARIF 2011 (en euros)	TARIF 2011 (en euros) en application de l'article 4 du présent arrêté
GHT 1	53,50	46,55
GHT 2	69,48	60,44
GHT 3	85,45	74,34
GHT 4	101,42	88,23
GHT 5	117,39	102,13
GHT 6	133,36	116,02
GHT 7	149,33	129,92
GHT 8	165,30	143,82
GHT 9	181,28	157,71

Annexe 12 Simulation du coût de traitement du cancer du sein métastatique HER2+ par double blocage (lapatinib en association au trastuzumab)

Molécule	Posologie utilisée dans l'essai EGF104900 [†]	Poids moyen [‡]	Dose totale	Présentation commerciale	Total mg/boîte	Prix public TTC 2011	Prix unitaire (par mg)	CTJ *	Coût par cure (7 jours)	Coût par cycle (21 jours)	Coût pour 12 semaines de traitement (3 mois) **	Coût pour 52 semaines de traitement (13 mois) ***
Lapatinib	1 000mg/jour	n.a	250 mg/cp (soit 4 cp/jour)	140 cp (soit 35 jours de traitement)	35 000	2 537,74 €	0,07 €	72,51 €	507,55 €	1 522,64 €	6 090,58 €	26 392,50 €
Trastuzumab (dose de charge)	4 mg/kg	65	260 mg	150 mg	150 mg	605,05 €	4,03 €	1 048,75 €	1 048,75 €	n.a	1 048,75 €	1 048,75 €
Trastuzumab (doses suivantes)	² mg/kg/semaine	65	130 mg	150 mg	150 mg	605,05 €	4,03 €	524,38 €	524,38 €	2 097,51 €	44 047,64 €	190 873,11 €
Coût total de traitement (sans le coût d'administration de la chimiothérapie) :												
– 1er cycle de traitement												
– Cycles suivants												
Coût total de traitement (avec le coût d'administration de la chimiothérapie) :												
– Etablissement public et PSPH (ex-DGF): 385,95€/séance												
– Etablissement privé (ex-OQN): 295,51€/séance												

[†] Posologie utilisée dans l'essai EGF104900 (essai randomisé comparant l'efficacité et la tolérance du lapatinib en monothérapie au lapatinib pris en association avec du trastuzumab (L+T) (89).

[‡] Poids moyen relevé dans l'étude de Rezai K. (154) évaluant la pharmacocinétique de l'association vinorelbine/lapatinib dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique HER2+.

* CTJ = Coût total journalier

** Estimation sur la base de 12 semaines de traitement consécutif (sans arrêt de traitement). Dans l'essai EGF104900, la survie globale sans progression du bras L+T était de 12 semaines.

*** Estimation sur la base de 52 semaines de traitement consécutif (sans arrêt de traitement). Dans l'essai EGF104900, la survie globale médiane sans progression du bras L+T était de 52 semaines.

Annexe 13 Comparaison des données des études de Extra JM et Kroep JR (survie sans progression)

	Etude Hermine (Extra JM et al, The Oncologist, 2010;15:799-809)	Etude Lapatinib (Kroep JR et al, The Netherlands Journal of Medicine, September 2010, Vol 68, N°9)																														
Pays	France	Pays-Bas																														
Type d'étude	Etude observationnelle, multicentrique, prospective et rétrospective	Etude de suivi en pratique courante d'une cohorte de patients ayant reçu du lapatinib en association à la capécitabine dans le cadre d'un programme mondial d'accès étendu (en 2007)																														
Médecins participants	Oncologues (Hôpitaux universitaires, hôpitaux, CLCC)	Oncologues																														
Population	Patientes avec un cancer du sein métastatique HER2+ traitées par trastuzumab en pratique courante, notamment au-delà de la progression	Patientes avec un cancer du sein métastatique HER2+ ayant progressé après un traitement par trastuzumab, une anthracycline ou un taxane																														
Taille de l'échantillon	623 patientes (dont 177 traitées par trastuzumab au-delà de la progression)	83 patientes																														
Durée de suivi	≥ 2 ans	60 semaines																														
Critères d'inclusion	- Femme - Agée de 18 ans+ - Pré-traitées par trastuzumab pour leur maladie métastatique entre 1 ^{er} Janvier – 31 Décembre 2002	Critères d'inclusion/d'exclusion moins restrictifs que dans les essais cliniques : <u>Inclusion :</u> <ul style="list-style-type: none">- Tumeur évaluabile- Score ECOG de 0 à 2- Espérance de vie ≥ 12 semaines- FEVG normale- Fonctions rénales, hépatiques et hématologiques satisfaisantes- Métastases cérébrales stabilisées depuis au moins 3 mois en cas de présence <u>Exclusion :</u> <ul style="list-style-type: none">- Prise de dexamethasone et d'anticonvulsif- Prise d'un inhibiteur ou inducer de la CYP3A4 Recrutement: Janvier 2007 à Juillet 2008																														
Stratégies évaluées	- Traitement à base de trastuzumab dont trastuzumab administré au-delà de la progression (sous-groupe) - Administration toutes les semaines ou toutes les 3 semaines	Lapatinib (1250mg/jour) en continu et capecitabine (1000mg/m ²) deux fois/jour pendant 2 semaines sur 3 trois cycles																														
Critères de résultats	<table border="1"> <thead> <tr> <th>1^{er} critère</th> <th>Toute la population</th> <th>Sous-groupe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Durée de traitement (temps entre la première et la dernière administration)</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td>2^{èmes} critères</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Associations de chimiothérapies au trastuzumab</td> <td>✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fréquence d'administration</td> <td>✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Raison d'arrêt de traitement</td> <td>✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Temps jusqu'à progression</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td>Sites de progression</td> <td>✓</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Survie globale</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td>Tolérance cardiaque</td> <td>✓</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	1 ^{er} critère	Toute la population	Sous-groupe	Durée de traitement (temps entre la première et la dernière administration)	✓	✓	2 ^{èmes} critères			Associations de chimiothérapies au trastuzumab	✓		Fréquence d'administration	✓		Raison d'arrêt de traitement	✓		Temps jusqu'à progression	✓	✓	Sites de progression	✓		Survie globale	✓	✓	Tolérance cardiaque	✓		<ul style="list-style-type: none">- Survie sans progression- Survie globale
1 ^{er} critère	Toute la population	Sous-groupe																														
Durée de traitement (temps entre la première et la dernière administration)	✓	✓																														
2 ^{èmes} critères																																
Associations de chimiothérapies au trastuzumab	✓																															
Fréquence d'administration	✓																															
Raison d'arrêt de traitement	✓																															
Temps jusqu'à progression	✓	✓																														
Sites de progression	✓																															
Survie globale	✓	✓																														
Tolérance cardiaque	✓																															

Principaux résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Durée médiane de traitement: 13,3 mois - Temps jusqu'à progression (sous-groupe): 10,2 mois 	<ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression médiane: 17 semaines - Survie globale médiane: 39 semaines
Critères de mesure utilisés pour mesurer l'efficacité	<i>Information non disponible</i>	RECIST
Définitions	<ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression = temps entre initiation du trastuzumab jusqu'à progression, ou décès lié à la maladie - Survie globale = temps entre initiation du trastuzumab jusqu'à décès toute cause 	<ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression = temps entre l'initiation du traitement jusqu'à progression ou décès - Survie globale = temps entre initiation du trastuzumab jusqu'à décès toute cause

Annexe 14 Grille d'analyse des facteurs entrant en compte dans le choix d'une chimiothérapie utilisée dans le cadre des entretiens semi-directifs auprès des médecins spécialistes en oncologie

N°	Facteurs	Justification(s)	Modalités	Source	Pertinence de l'item
1	Age	- L'âge est pris en compte dans l'évaluation du <i>performance status</i> . - La pharmacocinétique des molécules est modifiée par l'âge (comorbidités, poly-médication, interactions médicamenteuses, variabilité nutritionnelle, maladies chroniques)	- Jusqu' 65 ans - 65 ans et + (Seuil Afssaps)	Lièvre A (182) InCa, 2008 (216) Pigneux A (186) Skirvin J.A (217) Borras N (218)	Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si oui, quel degré : Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/>
2	Capacités cognitives Niveau d'instruction Autonomie physique et mentale du patient Statut psychologique	Critère de jugement principal utilisé par les praticiens comme marqueur prédictif de l'observance thérapeutique attendue . Inclus : capacités à dialoguer (ex : rapporter des effets indésirables, comportement participatif)	- Satisfaisant - Insuffisant	Regnier-Dubois (184) Lièvre A (182) Moreau A (185) ANAES (46)	Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si oui, quel degré : Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/>
3	Présence de comorbidités (poly maladies)	La présence de co-morbidités chez le sujet âgé est un marqueur de la poly-médication indiquant un risque d'interactions médicamenteuses et d'altération de l'efficacité de la chimiothérapie. La poly-médication peut être d'autant plus incontrôlée en cas d'administration d'une chimiothérapie à domicile.	- Oui - Non	Lièvre A (182)	Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si oui, quel degré : Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/>
4	Etat de santé général du patient	Cf. Indice global de <i>performance status</i>	Echelle OMS (4 grades)	InCa, 2008 (216) Pigneux A (186)	Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si oui, quel degré : Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/>
5	Mode de vie (tabac, drogue, alcool, interactions alimentaires)	L'absorption digestive du médicament peut varier en fonction des caractéristiques du médicament et des caractéristiques individuelles (âge, alimentation, association médicamenteuse ...) bien que des progrès permettent une meilleure reproductibilité de la biodisponibilité des molécules.	- Favorable - Défavorable	Lokiec F (194)	Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si oui, quel degré : Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/>
6	Environnement (ou soutien) socio-familial du patient	L'entourage du patient peut jouer un rôle positif mais également négatif dans le partage de fausses croyances et de préjugés. L'entourage peut se composer de la famille, de l'infirmière, du pharmacien	- Favorable - Défavorable	Regnier-Dubois V (184) Moreau A (185) Lièvre A (182)	Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si oui, quel degré : Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/>

		et des médias.			
7	Ressources sociales du patient	Le statut Actif / Chômeur peut aider au choix du mode d'administration.	- Actif - Chômeur	-	Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si oui, quel degré : Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/>
8	Gestion des effets secondaires - Suivi - Accès au système de soins	Le recours aux soins générés par la chimiothérapie implique la définition du niveau de prise en charge et intervient dans la décision thérapeutique (accès au réseau de soins coordonné, implication du médecin généraliste). Toutefois en pratique cette évaluation est laissée à l'appréciation de l'IDE.	- Aisé - Peu aisément	ANAES (46)	Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si oui, quel degré : Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/>
9	Demande - Volonté de l'entourage/d'un professionnel paramédical/ d'un confrère	Q° : quel est le poids du partage de la décision thérapeutique avec le médecin?	- Oui - Non	ANAES (46)	Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si oui, quel degré : Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/>
10	Adhésion – Coopération – Préférence du patient par rapport au traitement	L'acceptabilité du traitement par le patient est considérée par les praticiens comme un facteur important de réussite du traitement et un élément important à prendre en considération dans la consultation de prescription de la chimiothérapie. La préférence et le consentement du patient pour le mode de prise en charge est un préalable à la prescription d'une chimiothérapie. Le consentement éclairé du patient inclus l'obligation d'information du médecin à son patient. Dans l'étude de Lotz J.P et al. (192): 83.7% des médecins interrogés estiment que la préférence du patient est un paramètre majeur dans la décision de prescription d'une chimiothérapie orale.	- Bonne - Moyenne	Regnier-Dubois V (184) ANAES (46) Moreau A (185) InCA, 2008 (216) Lotz J.P (192)	Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si oui, quel degré : Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/>

11	Confort et qualité de vie du patient	<p>La QDV est devenue est élément important dans la prise de décision thérapeutique (paramètre fondamental pour 94.6% des médecins, Lotz JP (192)).</p> <p>Les conséquences du traitement sur la QDV sont une clé de compréhension pour aider à la décision du médecin.</p> <p>Cette donnée est d'autant plus importante en situation palliative. Mais la pratique de l'évaluation de la QDV n'est pas courante même si le nombre croissant d'études sur la QDV peut inciter les praticiens à intégrer le point de vue des patients dans leur décision.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Amélioration attendue importante - Amélioration attendue modérée - Amélioration attendue faible 	Dolbeault S. (219) Lotz J.P (192)	<p>Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, quel degré :</p> <p>Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/></p>
12	Localisation de la maladie cancéreuse	<p>Le type de cancer, son stade, son évolution (extension de la métastase) semble influencer la décision médicale.</p> <p>Toutefois, l'ANAES rappelle que dans le cadre de la chimiothérapie à domicile, les critères d'éligibilité médicaux ne constituent pas des critères d'exclusion ou d'inclusion pour le choix du mode de traitement mais des critères d'ajustement du traitement au cours du suivi (âge, tumeur, stade, performance status).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du sein - Cancers pulmonaires - Cancers digestifs - Néoplasies hématologiques - Cancers gynécologiques - Cancers urologiques 	InCa, 2008 (216) Pigneux A (186) Clavero-Fabri M.-C (220) ANAES (46)	<p>Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, quel degré :</p> <p>Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/></p>
13	Stade de la maladie	<p>En situation adjuvante, la chimiothérapie orale serait mieux acceptée par le patient mais avec une crainte corrélée d'efficacité moindre (idée que moins le traitement est lourd, moins il est efficace).</p> <p>En situation métastatique, la chimiothérapie orale serait également mieux acceptée (banalisation du traitement, chronicité de la maladie).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Néo-adjuvant - Adjuvant - Métastatique 	Regnier-Dubois V (184)	<p>Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, quel degré :</p> <p>Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/></p>
14	Voie d'administration	<p>Le choix entre un traitement oral pris au domicile du patient et un traitement intraveineux administré de façon conventionnelle à l'hôpital peut être motivé par la QDV, les préférences du patient, son statut ...</p> <p>A efficacité égale entre les deux modes de traitement, le recours à la chimiothérapie orale devra être privilégié (Plan Cancer et recommandations).</p> <p>Lotz JP: 54% des médecins se disent intéressés par la</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Oral (à domicile) - I.V (à l'hôpital) 	ANAES (46) Plan Cancer (98) Lotz JP (192) Plan Cancer (98) FLNCC, 2006 (221)	<p>Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, quel degré :</p> <p>Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/></p>

		chimiothérapie orale à cause des problèmes liés à l'administration intraveineuse (risques infectieux ...).			
15	Efficacité	L'efficacité clinique du traitement est un critère fondamental dans le choix du médecin (Paramètre fondamental pour 94.6% des médecins, Lotz JP, 2008).	Généralement exprimé sous la forme d'un ratio efficacité/tolérance ou bénéfice/risque	Lotz JP (192)	Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si oui, quel degré : Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/>
16	Tolérance	Les effets toxiques ou secondaires des anticancéreux sont systématiquement pris en compte dans la décision thérapeutique. Ils sont réévalués au cours du suivi pour ajuster le traitement si nécessaire.	Généralement évaluée en 4 grades (échelle OMS)	Pigneux A (186) InCa, 2008 (216)	Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si oui, quel degré : Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/>
17	Existence d'essais thérapeutiques / Protocoles	L'existence d'essais thérapeutiques peut permettre de faire entrer un patient dans un protocole donné et lui faire bénéficier d'un suivi particulier. Cette donnée peut entrer en compte dans le choix de décision thérapeutique notamment en hématologie	- Oui - Non	InCA , 2008 (216) Avis d'expert : M-C Quarre, Hématologue (Cochin)	Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si oui, quel degré : Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/>
18	Recommandations institutionnelles (ex : Plan Cancer)	On peut penser que les recommandations institutionnelles, lorsqu'elles sont accompagnées de dispositifs législatifs, peuvent contribuer à influencer la pratique médicale quant au mode de prise en charge de certaines maladies (ex : levée de la réserve hospitalière).	- Existante - Non existante	-	Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si oui, quel degré : Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/>
19	Schéma d'administration du traitement (nb de comprimés, nb de prises, dosage)	La facilité du schéma d'administration peut entrer en compte dans le choix de la voie d'administration du traitement (oral ou intraveineux, existence de poly-médication ...).	- Facile - Complexé	-	Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si oui, quel degré : Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/>

20	Usage du système de soins	<p>Le recours à la chimiothérapie orale ou intraveineuse mobilise des ressources et des acteurs du système de soins différents. La chimiothérapie orale permet, du point de vue de l'Assurance maladie, de réaliser des économies en termes d'hospitalisations et en coûts de transports. Pour l'hôpital, elle libère des hospitalisations de jour.</p> <p>Les considérations économiques préoccupent également les médecins mais dans une moindre mesure (58.3% des médecins, Lotz JP).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement coûteux - Traitement peu coûteux 	Lotz JP (192) ANAES (46)	Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si oui, quel degré : Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/>
21	Objectif du traitement	<i>A discuter</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Guérison - Confort/QDV 	-	Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si oui, quel degré : Très pertinent <input type="checkbox"/> Moyennement <input type="checkbox"/> Peu pertinent <input type="checkbox"/>

Annexe 15 Questionnaire de choix discrets

Informations pour le remplissage du questionnaire



Qu'est-ce que la Méthode des Choix Discrets ?

La Méthode des Choix Discrets permet d'analyser les préférences des individus pour un bien donné à l'aide d'un questionnaire composé de scénarios fictifs.

Principe du questionnaire de préférences

Ce questionnaire consiste à vous présenter une succession de **scénarios**.

Chaque scénario comporte un **traitement A** et un **traitement B** qui sont chacun caractérisés par des **attributs** (efficacité, tolérance, observance, mode et rémunération de la prise en charge).

Les **modalités** qui définissent chaque attribut varient d'un scénario à l'autre.

Remplissage du questionnaire

Nous vous demandons d'imaginer que vous devez prescrire une chimiothérapie pour traiter un cancer ou une hémopathie maligne.

Pour chaque scénario proposé, vous devrez indiquer le type de chimiothérapie que vous préférez, en cochant A ou B, compte tenu des modalités décrites.

Le questionnaire se compose de deux séries de 6 scénarios :

- Dans la **première série** (6 scénarios), vous devrez indiquer vos préférences entre le traitement A et le traitement B en considérant qu'il s'agit d'un **traitement est à visée CURATIVE**.
- Dans la **deuxième série** (6 scénarios), vous devrez indiquer vos préférences entre le traitement A et le traitement B en considérant que le **traitement est à visée PALLIATIVE**.

Important :

Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse.

Il ne s'agit pas d'une évaluation de vos pratiques professionnelles.

Il est important de cocher l'ensemble des choix de scénarios proposés.

Exemple

Première série : Cas d'un traitement à visée CURATIVE

Scenario 1 sur 6

		Traitement A	Traitement B
Attribut « Mode et rémunération de la prise en charge »			Deux modalités possibles de l'attribut « Mode et rémunération de la prise en charge »
Mode et rémunération de la prise en charge	Chimiothérapie intraveineuse (286 - 379 € / séance)	Chimiothérapie orale (31 € / consultation) avec valorisation du suivi patient (83 € / an / patient)	
Efficacité attendue	Bonne	Moyenne	
Observance attendue	Bonne	Moyenne	
Tolérance attendue	Modérée	Bonne	
Quelle option thérapeutique préférez-vous ? (Merci de cocher A ou B)	A <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	
	Choisir A ou B		

Deuxième série : Cas d'un traitement à visée PALLIATIVE

Scenario 1 sur 6

		Traitement A	Traitement B
Mode et rémunération de la prise en charge	Chimiothérapie intraveineuse (286 - 379 € / séance)	Chimiothérapie orale (31 € / consultation) avec valorisation du suivi patient (83 € / an / patient)	
Efficacité attendue	Bonne	Moyenne	
Observance attendue	Bonne	Moyenne	
Tolérance attendue	Modérée	Bonne	
Quelle option thérapeutique préférez-vous ? (Merci de cocher A ou B)	A <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	

Description des attributs et des modalités du questionnaire

Attributs	Modalités
Mode et rémunération de la prise en charge	<p>Chimiothérapie intraveineuse (286 – 379 € / séance) Prise en charge hospitalière rémunérée à hauteur de 286 € pour les établissements privés et 379 € pour les établissements publics lors d'une Hospitalisation de Jour.</p> <p>Chimiothérapie orale (28 € / consultation) Prise en charge ambulatoire dont l'acte de prescription est rémunéré à hauteur de 28 € par consultation.</p> <p>Chimiothérapie orale (31 € / consultation) avec valorisation du suivi patient (83 € / an / patient) : Modalité fictive Imaginez une prise en charge ambulatoire qui rémunérée à hauteur d'une consultation de prescription et de suivi revalorisée à 31 € et d'un forfait annuel de 83 € au titre de l'éducation thérapeutique, de la coordination du parcours de soins (incluant le suivi téléphonique) et du suivi médical.</p>
Observance attendue	<p>Bonne Bonne capacités cognitives du patient et environnement socio-familial favorable.</p> <p>Moyenne Capacités cognitives altérées et environnement socio-familial défaillant.</p>
Efficacité attendue	<p>Bonne Activité anti-tumorale améliorant la survie.</p> <p>Moyenne Activité anti-tumorale partielle.</p>
Tolérance attendue	<p>Bonne Effets secondaires et toxicités limités ne remettant pas en cause la poursuite normale du traitement.</p> <p>Modérée Effets secondaires et toxicités de nature à nécessiter une modification du traitement.</p>

Questionnaire de préférences

Première série de 6 scenarios : Cas d'un traitement à visée CURATIVE

Scenario 1/6

En tenant compte des caractéristiques de chaque traitement, quelle option thérapeutique seriez-vous prêt à choisir pour traiter un cancer ou une hémopathie maligne ?

Choisissez A ou B parmi ces deux options.

Attributs	Traitement A	Traitement B
Mode et rémunération de la prise en charge	Chimiothérapie intraveineuse (286 - 379 € / séance)	Chimiothérapie orale (31 € / consultation) avec valorisation du suivi patient (83 € / an / patient)
Efficacité attendue	Bonne	Moyenne
Observance attendue	Bonne	Moyenne
Tolérance attendue	Modérée	Bonne
<i>Quelle option thérapeutique préférez-vous ? (Cochez A ou B)</i>	A <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Scenario 2/6

En tenant compte des caractéristiques de chaque traitement, quelle option thérapeutique seriez-vous prêt à choisir pour traiter un cancer ou une hémopathie maligne ?

Choisissez A ou B parmi ces deux options.

Attributs	Traitement A	Traitement B
Mode et rémunération de la prise en charge	Chimiothérapie orale (31 € / consultation) avec valorisation du suivi patient (83 € / an / patient)	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)
Efficacité attendue	Moyenne	Bonne
Observance attendue	Moyenne	Bonne
Tolérance attendue	Modérée	Bonne
<i>Quelle option thérapeutique préférez-vous ? (Cochez A ou B)</i>	A <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Scenario 3/6

En tenant compte des caractéristiques de chaque traitement, quelle option thérapeutique seriez-vous prêt à choisir pour traiter un cancer ou une hémopathie maligne ?

Choisissez A ou B parmi ces deux options.

Attributs	Traitement A	Traitement B
Mode et rémunération de la prise en charge	Chimiothérapie orale (31 € / consultation) avec valorisation du suivi patient (83 € / an / patient)	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)
Efficacité attendue	Bonne	Moyenne
Observance attendue	Bonne	Moyenne
Tolérance attendue	Bonne	Modérée
Quelle option thérapeutique préférez-vous ? (Cochez A ou B)	A <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Scenario 4/6

En tenant compte des caractéristiques de chaque traitement, quelle option thérapeutique seriez-vous prêt à choisir pour traiter un cancer ou une hémopathie maligne ?

Choisissez A ou B parmi ces deux options.

Attributs	Traitement A	Traitement B
Mode et rémunération de la prise en charge	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	Chimiothérapie intraveineuse (286 - 379 € / séance)
Efficacité attendue	Bonne	Moyenne
Observance attendue	Moyenne	Bonne
Tolérance attendue	Bonne	Modérée
Quelle option thérapeutique préférez-vous ? (Cochez A ou B)	A <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Scenario 5/6

En tenant compte des caractéristiques de chaque traitement, quelle option thérapeutique seriez-vous prêt à choisir pour traiter un cancer ou une hémopathie maligne ?

Choisissez A ou B parmi ces deux options.

Attributs	Traitement A	Traitement B
Mode et rémunération de la prise en charge	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	Chimiothérapie intraveineuse (286 - 379 € / séance)
Efficacité attendue	Moyenne	Bonne
Observance attendue	Bonne	Moyenne
Tolérance attendue	Modérée	Bonne
Quelle option thérapeutique préférez-vous ? (Cochez A ou B)	A <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Scenario 6/6

En tenant compte des caractéristiques de chaque traitement, quelle option thérapeutique seriez-vous prêt à choisir pour traiter un cancer ou une hémopathie maligne ?

Choisissez A ou B parmi ces deux options.

Attributs	Traitement A	Traitement B
Mode et rémunération de la prise en charge	Chimiothérapie intraveineuse (286 - 379 € / séance)	Chimiothérapie orale (31 € / consultation) avec valorisation du suivi patient (83 € / an / patient)
Efficacité attendue	Moyenne	Bonne
Observance attendue	Moyenne	Bonne
Tolérance attendue	Bonne	Modérée
Quelle option thérapeutique préférez-vous ? (Cochez A ou B)	A <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Deuxième série de 6 scenarios : Cas d'un traitement à visée PALLIATIVE

Scenario 1/6

En tenant compte des caractéristiques de chaque traitement, quelle option thérapeutique seriez-vous prêt à choisir pour traiter un cancer ou une hémopathie maligne ?

Choisissez A ou B parmi ces deux options.

Attributs	Traitement A	Traitement B
Mode et rémunération de la prise en charge	Chimiothérapie intraveineuse (286 - 379 € / séance)	Chimiothérapie orale (31 € / consultation) avec valorisation du suivi patient (83 € / an / patient)
Efficacité attendue	Bonne	Moyenne
Observance attendue	Bonne	Moyenne
Tolérance attendue	Modérée	Bonne
Quelle option thérapeutique préférez-vous ? (Cochez A ou B)	A <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Scenario 2/6

En tenant compte des caractéristiques de chaque traitement, quelle option thérapeutique seriez-vous prêt à choisir pour traiter un cancer ou une hémopathie maligne ?

Choisissez A ou B parmi ces deux options.

Attributs	Traitement A	Traitement B
Mode et rémunération de la prise en charge	Chimiothérapie orale (31 € / consultation) avec valorisation du suivi patient (83 € / an / patient)	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)
Efficacité attendue	Moyenne	Bonne
Observance attendue	Moyenne	Bonne
Tolérance attendue	Modérée	Bonne
Quelle option thérapeutique préférez-vous ? (Cochez A ou B)	A <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Scenario 3/6

En tenant compte des caractéristiques de chaque traitement, quelle option thérapeutique seriez-vous prêt à choisir pour traiter un cancer ou une hémopathie maligne ?

Choisissez A ou B parmi ces deux options.

Attributs	Traitement A	Traitement B
Mode et rémunération de la prise en charge	Chimiothérapie orale (31 € / consultation) avec valorisation du suivi patient (83 € / an / patient)	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)
Efficacité attendue	Bonne	Moyenne
Observance attendue	Bonne	Moyenne
Tolérance attendue	Bonne	Modérée
Quelle option thérapeutique préférez-vous ? (Cochez A ou B)	A <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Scenario 4/6

En tenant compte des caractéristiques de chaque traitement, quelle option thérapeutique seriez-vous prêt à choisir pour traiter un cancer ou une hémopathie maligne ?

Choisissez A ou B parmi ces deux options.

Attributs	Traitement A	Traitement B
Mode et rémunération de la prise en charge	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	Chimiothérapie intraveineuse (286 - 379 € / séance)
Efficacité attendue	Bonne	Moyenne
Observance attendue	Moyenne	Bonne
Tolérance attendue	Bonne	Modérée
Quelle option thérapeutique préférez-vous ? (Cochez A ou B)	A <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Scenario 5/6

En tenant compte des caractéristiques de chaque traitement, quelle option thérapeutique seriez-vous prêt à choisir pour un patient atteint d'un cancer ou d'une hémopathie maligne ?

Choisissez A ou B parmi ces deux options.

Attributs	Traitement A	Traitement B
Mode et rémunération de la prise en charge	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	Chimiothérapie intraveineuse (286 - 379 € / séance)
Efficacité attendue	Moyenne	Bonne
Observance attendue	Bonne	Moyenne
Tolérance attendue	Modérée	Bonne
Quelle option thérapeutique préférez-vous ? (Cochez A ou B)	A <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Scenario 6/6

En tenant compte des caractéristiques de chaque traitement, quelle option thérapeutique seriez-vous prêt à choisir pour traiter un cancer ou une hémopathie maligne ?

Choisissez A ou B parmi ces deux options.

Attributs	Traitement A	Traitement B
Mode et rémunération de la prise en charge	Chimiothérapie intraveineuse (286 - 379 € / séance)	Chimiothérapie orale (31 € / consultation) avec valorisation du suivi patient (83 € / an / patient)
Efficacité attendue	Moyenne	Bonne
Observance attendue	Moyenne	Bonne
Tolérance attendue	Bonne	Modérée
Quelle option thérapeutique préférez-vous ? (Cochez A ou B)	A <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Questions optionnelles

Pour nous aider à mener des analyses statistiques globales, merci de bien vouloir renseigner les champs suivants :

(UNIQUEMENT dans le cas où l'information pour le médecin est manquante dans la base CEGEDIM) :

Votre année de naissance :

Votre lieu d'exercice : Hôpital Ville Mixte

(UNIQUEMENT dans le cas où l'information n'a pas été renseignée sur le coupon-réponse) :

Etes-vous en situation de prescrire de la chimiothérapie ? Oui Non

Questions complémentaires

Q1.

Parmi les attributs du traitement proposés dans ce questionnaire (efficacité, tolérance, mode et coût de prise en charge, observance), y a-t-il un élément qui vous semble important pour votre décision thérapeutique et qui n'a pas été évoqué ?

Oui	<input type="checkbox"/> Merci de préciser : _____
Non	<input type="checkbox"/>

Q2.

Dans votre discipline, avez-vous déjà eu la possibilité de prescrire de la chimiothérapie orale ?

Oui	<input type="checkbox"/>
Non	<input type="checkbox"/>

Q3.

Votre service dispose t-il d'une infirmière pivot (IPO) dédiée à la coordination des soins de chimiothérapie ambulatoire (prévention, information, éducation thérapeutique, soins, accompagnement) ?

Oui	<input type="checkbox"/>
Non	<input type="checkbox"/>
Ne sais pas	<input type="checkbox"/>

Q4.

A combien estimatez-vous la file active des patients cancéreux traités par chimiothérapie dans votre service de cancérologie ou d'hématologie ?

Moins de 50 patients par an	<input type="checkbox"/>
Entre 50 et 150 patients par an	<input type="checkbox"/>
Entre 150 et 450 patients par an	<input type="checkbox"/>
Plus de 450 patients par an	<input type="checkbox"/>
Ne sais pas	<input type="checkbox"/>

Annexe 16 Classement régional utilisé pour établir les classes de densité médicale

Densité des médecins spécialistes au 01/01/2008 (Source: Drass-Drees)

Faible : 68 à 104 médecins spécialistes pour 100 000 habitants

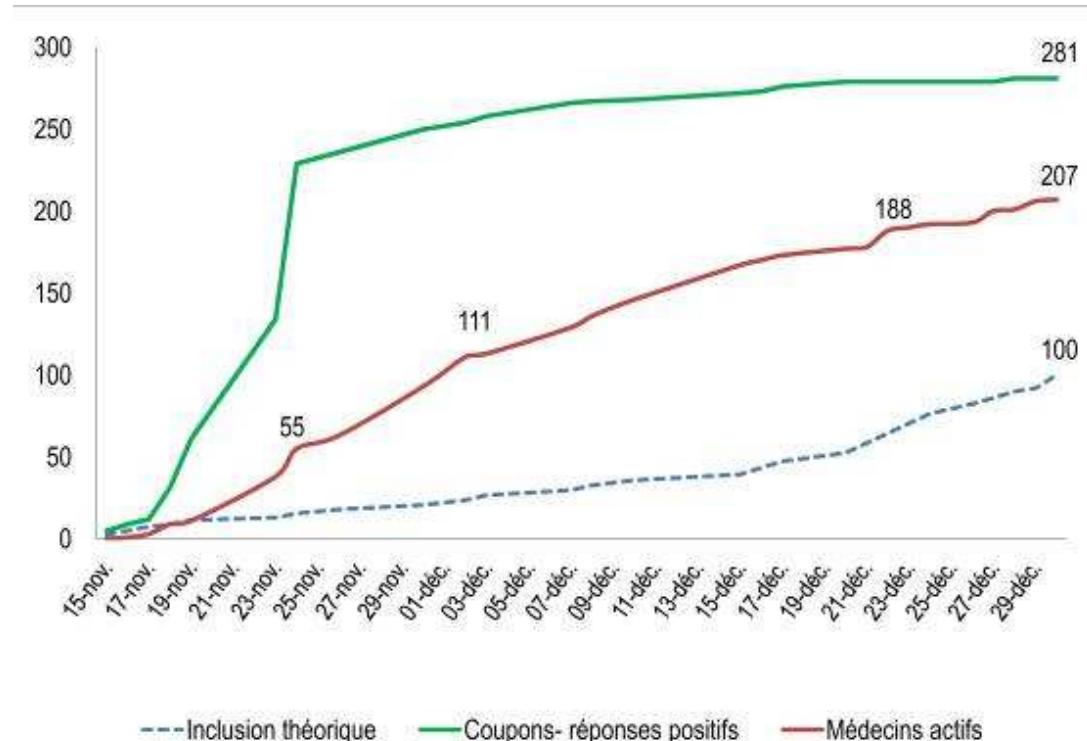
Moyenne : 105 à 171 médecins spécialistes pour 100 000 habitants

Elevée: 133 à 527 médecins spéclistes pour 100 000 habitants

N° Dept	Dept	Région	Densité
1	Ain	Rhône-Alpes	Faible
2	Aisne	Picardie	Faible
3	Allier	Auvergne	Moyenne
4	Alpes de Hautes-Provence	Provence-Alpes-Côte d'Azur	Moyenne
5	Hautes-Alpes	Provence-Alpes-Côte d'Azur	Elevée
6	Alpes-Maritimes	Provence-Alpes-Côte d'Azur	Elevée
7	Ardèche	Rhône-Alpes	Faible
8	Ardennes	Champagne-Ardenne	Faible
9	Ariège	Midi-Pyrénées	Moyenne
10	Aube	Champagne-Ardenne	Moyenne
11	Aude	Languedoc-Roussillon	Elevée
12	Aveyron	Midi-Pyrénées	Moyenne
13	Bouches-du-Rhône	Provence-Alpes-Côte d'Azur	Elevée
14	Calvados	Basse-Normandie	Elevée
15	Cantal	Auvergne	Moyenne
16	Charente	Poitou-Charentes	Moyenne
17	Charente-Maritime	Poitou-Charentes	Elevée
18	Cher	Centre	Faible
19	Corrèze	Limousin	Elevée
2A	Corse-du-Sud	Corse	Elevée
2B	Haute-Corse	Corse	Elevée
21	Côte-d'Or	Bourgogne	Elevée
22	Côtes d'Armor	Bretagne	Moyenne
23	Creuse	Limousin	Faible
24	Dordogne	Aquitaine	Faible
25	Doubs	Franche-Comté	Elevée
26	Drôme	Rhône-Alpes	Elevée
27	Eure	Haute-Normandie	Faible
28	Eure-et-Loir	Centre	Faible
29	Finistère	Bretagne	Elevée
30	Gard	Languedoc-Roussillon	Elevée
31	Haute-Garonne	Midi-Pyrénées	Elevée
32	Gers	Midi-Pyrénées	Faible
33	Gironde	Aquitaine	Elevée
34	Hérault	Languedoc-Roussillon	Elevée
35	Ille-et-Vilaine	Bretagne	Elevée
36	Indre	Centre	Faible
37	Indre-et-Loire	Centre	Elevée
38	Isère	Rhône-Alpes	Elevée
39	Jura	Franche-Comté	Faible
40	Landes	Aquitaine	Moyenne
41	Loir-et-Cher	Centre	Faible
42	Loire	Rhône-Alpes	Elevée
43	Haute-Loire	Auvergne	Faible
44	Loire-Atlantique	Pays de la Loire	Elevée
45	Loiret	Centre	Moyenne
46	Lot	Midi-Pyrénées	Moyenne
47	Lot-et-Garonne	Aquitaine	Moyenne

N° Dept	Dept	Région	Densité
48	Lozère	Languedoc-Roussillon	Faible
49	Maine-et-Loire	Pays de la Loire	Elevée
50	Manche	Basse-Normandie	Moyenne
51	Marne	Champagne-Ardenne	Elevée
52	Haute-Marne	Champagne-Ardenne	Moyenne
53	Mayenne	Pays de la Loire	Faible
54	Meurthe-et-Moselle	Lorraine	Elevée
55	Meuse	Lorraine	Faible
56	Morbihan	Bretagne	Elevée
57	Moselle	Lorraine	Elevée
58	Nièvre	Bourgogne	Moyenne
59	Nord	Nord-Pas-de-Calais	Elevée
60	Oise	Picardie	Faible
61	Orne	Basse-Normandie	Faible
62	Pas-de-Calais	Nord-Pas-de-Calais	Faible
63	Puy-de-Dôme	Auvergne	Elevée
64	Pyrénées-Atlantiques	Aquitaine	Elevée
65	Hauts-Pyrénées	Midi-Pyrénées	Elevée
66	Pyrénées-Orientales	Languedoc-Roussillon	Elevée
67	Bas-Rhin	Alsace	Elevée
68	Haut-Rhin	Alsace	Elevée
69	Rhône	Rhône-Alpes	Elevée
70	Haute-Saône	Franche-Comté	Faible
71	Saône-et-Loire	Bourgogne	Moyenne
72	Sarthe	Pays de la Loire	Faible
73	Savoie	Rhône-Alpes	Elevée
74	Haute-Savoie	Rhône-Alpes	Elevée
75	Paris	Ile-de-France	Elevée
76	Seine-Maritime	Haute-Normandie	Faible
77	Seine-et-Marne	Ile-de-France	Moyenne
78	Yvelines	Ile-de-France	Elevée
79	Deux-Sèvres	Poitou-Charentes	Faible
80	Somme	Picardie	Elevée
81	Tarn	Midi-Pyrénées	Elevée
82	Tarn-et-Garonne	Midi-Pyrénées	Moyenne
83	Var	Provence-Alpes-Côte d'Azur	Elevée
84	Vaucluse	Provence-Alpes-Côte d'Azur	Elevée
85	Vendée	Pays de la Loire	Faible
86	Vienne	Poitou-Charentes	Elevée
87	Haute-Vienne	Limousin	Elevée
88	Vosges	Lorraine	Faible
89	Yonne	Bourgogne	Faible
90	Territoire-de-Belfort	Franche-Comté	Moyenne
91	Essonne	Ile-de-France	Elevée
92	Hauts-de-Seine	Ile-de-France	Elevée
93	Seine-Saint-Denis	Ile-de-France	Elevée
94	Val-de-Marne	Ile-de-France	Elevée
95	Val-d'Oise	Ile-de-France	Elevée

Annexe 17 Courbe d'inclusion des médecins participants à l'étude de préférences



Annexe 18 Résultats complets de l'analyse des interactions du modèle

AGE						
Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Paramete r		DF	Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
a	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	1	-0.6645	0.6997	0.9020	0.3422
a	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	1	0.1305	0.3039	0.1845	0.6675
b	Efficacité attendue : Bonne	1	2.3270	0.1617	206.9950	<.0001
c	Observance attendue : Bonne	1	0.4467	0.1924	5.3882	0.0203
d	Tolérance attendue : Bonne	1	0.9639	0.1825	27.8918	<.0001
a*trait	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	2 1	1.4578	0.7272	4.0188	0.0450
a*trait	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	2 1	0.3828	0.3114	1.5117	0.2189
b*trait	Efficacité attendue : Bonne	2 1	-1.2280	0.1496	67.4138	<.0001
a*sexé	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	2 1	-0.7010	0.4556	2.3669	0.1239
a*sexé	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	2 1	0.0348	0.2214	0.0247	0.8752
b*sexé	Efficacité attendue : Bonne	2 1	-0.1501	0.1328	1.2774	0.2584
c*sexé	Observance attendue : Bonne	2 1	0.1087	0.3314	0.1075	0.7430
d*sexé	Tolérance attendue : Bonne	2 1	0.1430	0.3158	0.2050	0.6507

SPECIALITE MEDICALE							
Analysis of Maximum Likelihood Estimates							
Parameter		DF	Estimate	Standard	Wald	Pr > ChiSq	
				Error	Chi-Square		
a	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	1	-1.4504	0.7487	3.7532	0.0527	
a	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	1	-0.0829	0.3232	0.0658	0.7976	
b	Efficacité attendue : Bonne	1	2.4175	0.1783	183.8948	<.0001	
c	Observance attendue : Bonne	1	0.4591	0.2729	2.8305	0.0925	
d	Tolérance attendue : Bonne	1	1.0232	0.2574	15.8048	<.0001	
a*trait	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	2	1	1.4962	0.7343	4.1520	0.0416
a*trait	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	2	1	0.4145	0.3119	1.7665	0.1838
b*trait	Efficacité attendue : Bonne	2	1	-1.2428	0.1503	68.3518	<.0001
a*spe	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	3	1	7.6776	417.5	0.0003	0.9853
a*spe	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	2	1	0.4855	0.4932	0.9689	0.3250
a*spe	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	3	1	0.1883	0.2758	0.4661	0.4948
a*spe	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	2	1	0.4123	0.2524	2.6683	0.1024
b*spe	Efficacité attendue : Bonne	3	1	1.6641	104.4	0.0003	0.9873
b*spe	Efficacité attendue : Bonne	2	1	-0.3911	0.1473	7.0473	0.0079
c*spe	Observance attendue : Bonne	3	1	3.1888	203.9	0.0002	0.9875
c*spe	Observance attendue : Bonne	2	1	-0.0293	0.3380	0.0075	0.9309
d*spe	Tolérance attendue : Bonne	3	1	4.8485	229.1	0.0004	0.9831
d*spe	Tolérance attendue : Bonne	2	1	-0.1109	0.3167	0.1226	0.7263

DENSITE MEDICALE							
Analysis of Maximum Likelihood Estimates							
Parameter		DF	Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq	
a	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	1	-1.2798	0.8168	2.4547	0.1172	
a	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	1	-0.1229	0.3929	0.0978	0.7545	
b	Efficacité attendue : Bonne	1	1.9005	0.2006	89.7825	<.0001	
c	Observance attendue : Bonne	1	3.7996	241.8	0.0002	0.9875	
d	Tolérance attendue : Bonne	1	4.2962	241.8	0.0003	0.9858	
a*trait	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	2	1	1.4439	0.7295	3.9172	0.0478
a*trait	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	2	1	0.3679	0.3128	1.3839	0.2394
b*trait	Efficacité attendue : Bonne	2	1	-1.2327	0.1500	67.5231	<.0001
a*densit	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	3	1	0.6206	0.5875	1.1156	0.2909
a*densit	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	2	1	-7.3649	521.2	0.0002	0.9887
a*densit	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	3	1	0.3477	0.3238	1.1532	0.2829
a*densit	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	2	1	0.1435	0.5155	0.0775	0.7807
b*densit	Efficacité attendue : Bonne	3	1	0.4552	0.1705	7.1312	0.0076
b*densit	Efficacité attendue : Bonne	2	1	1.9009	130.3	0.0002	0.9884
c*densit	Observance attendue : Bonne	3	1	-3.4249	241.8	0.0002	0.9887
c*densit	Observance attendue : Bonne	2	1	-0.0383	360.6	0.0000	0.9999
d*densit	Tolérance attendue : Bonne	3	1	-3.3646	241.8	0.0002	0.9889
d*densit	Tolérance attendue : Bonne	2	1	1.5377	383.4	0.0000	0.9968

CATEGORIE D'ETABLISSEMENT							
Analysis of Maximum Likelihood Estimates							
Parameter		DF	Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square		Pr > ChiSq
a	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	1	-0.7088	0.6893	1.0572		0.3039
a	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	1	0.3682	0.3039	1.4685		0.2256
b	Efficacité attendue : Bonne	1	2.2505	0.1586	201.2433		<.0001
c	Observance attendue : Bonne	1	0.4856	0.1933	6.3105		0.0120
d	Tolérance attendue : Bonne	1	0.9880	0.1816	29.5871		<.0001
a*trait	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	2	1	1.4586	0.7253	4.0446	0.0443
a*trait	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	2	1	0.3885	0.3131	1.5395	0.2147
b*trait	Efficacité attendue : Bonne	2	1	-1.2366	0.1499	68.0583	<.0001
a*categ	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	5	1	7.9160	1431.4	0.0000	0.9956
a*categ	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	4	1	-8.1707	663.7	0.0002	0.9902
a*categ	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	3	1	7.2675	1218.6	0.0000	0.9952
a*categ	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	2	1	-0.9547	0.6788	1.9779	0.1596
a*categ	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	5	1	-0.2502	0.7109	0.1239	0.7249
a*categ	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	4	1	-0.7338	0.3573	4.2173	0.0400
a*categ	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	3	1	-0.7072	0.5882	1.4454	0.2293
a*categ	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	2	1	-0.5337	0.2792	3.6542	0.0559
b*categ	Efficacité attendue : Bonne	5	1	5.7874	782.4	0.0001	0.9941
b*categ	Efficacité attendue : Bonne	4	1	1.7795	165.9	0.0001	0.9914
b*categ	Efficacité attendue : Bonne	3	1	1.7117	304.7	0.0000	0.9955
b*categ	Efficacité attendue : Bonne	2	1	0.1069	0.1854	0.3326	0.5641
c*categ	Observance attendue : Bonne	5	1	-4.6277	695.7	0.0000	0.9947
c*categ	Observance attendue : Bonne	4	1	3.2911	338.9	0.0001	0.9923
c*categ	Observance attendue : Bonne	3	1	3.4241	589.8	0.0000	0.9954
c*categ	Observance attendue : Bonne	2	1	3.3065	275.5	0.0001	0.9904
d*categ	Tolérance attendue : Bonne	5	1	1.1472	357.8	0.0000	0.9974
d*categ	Tolérance attendue : Bonne	4	1	5.0311	377.3	0.0002	0.9894
d*categ	Tolérance attendue : Bonne	3	1	5.1137	663.8	0.0001	0.9939
d*categ	Tolérance attendue : Bonne	2	1	3.4098	275.5	0.0002	0.9901

FILE ACTIVE DE PATIENTS							
Analysis of Maximum Likelihood Estimates							
Parameter		DF	Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq	
a	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	1	7.8806	3069.0	0.0000	0.9980	
a	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	1	8.7868	3070.2	0.0000	0.9977	
b	Efficacité attendue : Bonne	1	5.9106	1257.9	0.0000	0.9963	
c	Observance attendue : Bonne	1	2.2751	1433.4	0.0000	0.9987	
d	Tolérance attendue : Bonne	1	2.2856	1463.8	0.0000	0.9988	
a*trait	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	2	1	1.4594	0.7168	4.1453	0.0418
a*trait	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	2	1	0.3980	0.3133	1.6136	0.2040
b*trait	Efficacité attendue : Bonne	2	1	-1.2137	0.1499	65.6006	<.0001
a*fileact	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	5	1	-0.4570	3806.7	0.0000	0.9999
a*fileact	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	4	1	-9.0837	3069.0	0.0000	0.9976
a*fileact	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	3	1	-8.6237	3069.0	0.0000	0.9978
a*fileact	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	2	1	-8.7675	3285.5	0.0000	0.9979
a*fileact	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	5	1	-9.1066	3070.2	0.0000	0.9976
a*fileact	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	4	1	-8.7751	3070.2	0.0000	0.9977
a*fileact	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	3	1	-8.4452	3070.2	0.0000	0.9978
a*fileact	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	2	1	-8.3838	3070.2	0.0000	0.9978
b*fileact	Efficacité attendue : Bonne	5	1	-2.3909	1378.2	0.0000	0.9986
b*fileact	Efficacité attendue : Bonne	4	1	-3.7124	1257.9	0.0000	0.9976
b*fileact	Efficacité attendue : Bonne	3	1	-3.6344	1257.9	0.0000	0.9977
b*fileact	Efficacité attendue : Bonne	2	1	0.3461	1320.9	0.0000	0.9998
c*fileact	Observance attendue : Bonne	5	1	2.0530	1794.7	0.0000	0.9991
c*fileact	Observance attendue : Bonne	4	1	1.6014	1443.8	0.0000	0.9991
c*fileact	Observance attendue : Bonne	3	1	-2.0330	1433.4	0.0000	0.9989
c*fileact	Observance attendue : Bonne	2	1	-2.2907	1548.6	0.0000	0.9988
d*fileact	Tolérance attendue : Bonne	5	1	4.2154	1904.2	0.0000	0.9982
d*fileact	Tolérance attendue : Bonne	4	1	2.1271	1474.0	0.0000	0.9988
d*fileact	Tolérance attendue : Bonne	3	1	-1.5807	1463.8	0.0000	0.9991
d*fileact	Tolérance attendue : Bonne	2	1	1.9702	1517.2	0.0000	0.9990

INFIRMIERE COORDONATRICE DANS LE SERVICE

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter		DF	Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
a	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	1	-0.7403	0.6837	1.1726	0.2789
a	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	1	0.2549	0.3049	0.6990	0.4031
b	Efficacité attendue : Bonne	1	2.1818	0.1587	189.0239	<.0001
c	Observance attendue : Bonne	1	0.4752	0.1932	6.0527	0.0139
d	Tolérance attendue : Bonne	1	0.9545	0.1821	27.4624	<.0001
a*trait	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	2 1	1.4466	0.7208	4.0279	0.0448
a*trait	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	2 1	0.4132	0.3124	1.7493	0.1860
b*trait	Efficacité attendue : Bonne	2 1	-1.2098	0.1497	65.2725	<.0001
a*ipo	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	2 1	4.0382	3187.3	0.0000	0.9990
a*ipo	Chimiothérapie orale (28 € / consultation)	1 1	-0.5073	0.4553	1.2416	0.2652
a*ipo	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	2 1	6.1072	373.5	0.0003	0.9870
a*ipo	Chimiothérapie orale avec valorisation du suivi patient (114 € / an / patient)	1 1	-0.2752	0.2210	1.5501	0.2131
b*ipo	Efficacité attendue : Bonne	2 1	5.8572	833.3	0.0000	0.9944
b*ipo	Efficacité attendue : Bonne	1 1	0.1391	0.1337	1.0813	0.2984
c*ipo	Observance attendue : Bonne	2 1	-1.0904	1585.0	0.0000	0.9995
c*ipo	Observance attendue : Bonne	1 1	0.0175	0.3318	0.0028	0.9580
d*ipo	Tolérance attendue : Bonne	2 1	1.2747	797.0	0.0000	0.9987
d*ipo	Tolérance attendue : Bonne	1 1	0.1032	0.3131	0.1088	0.7415

Annexe 19 Tableau d'analyse des verbatim du questionnaire additionnel (étude de préférences)

Remarques méthodologiques :

Les médecins pouvaient indiquer plusieurs éléments de réponse dans le champ libre de la question Q1. Les réponses ont été extraites des questionnaires (n=71) et leur contenu a été analysé et classé en différents concepts (n=12). Parmi les concepts analysés, quatre recouvraient déjà des notions abordées dans le questionnaire de préférences. Ces réponses n'ont donc pas été prises en compte dans l'analyse des réponses (efficacité, tolérance, mode de prise en charge et tarification) car nous avons considéré que la question n'avait pas bien été comprise par les répondants. Une réponse (n°53) relevait d'un avis plus général sur la qualité du questionnaire. Elle n'a donc pas été considérée dans l'analyse. L'analyse des réponses porte donc sur 70 questionnaires soit 70 médecins.

N°	Réponses (Extraction brute des réponses à partir des questionnaires)	Verbatim (Analyse des concepts clé à partir des réponses brutes)											
		Age	Préférences du patient	Schéma thérapeutique Suivi Monitoring (rythme des cures)	Efficacité	Tolérance	Mode de prise	Etat général du patient (performance status)	Entourage du patient/accès aux soins	Qualité de vie	Evidence based-medicine / protocoles et recommandations	Tarification	Type de cancer
1	age	X											
2	âge du malade	X											
3	age du patient	X											
4	age du patient	X											
5	age état général	X											
6	alopecie									X			
7	assistance au patient au domicile vérifier prise tt par auxiliaire médicale								X				
8	avis du patient		X										
9	avis du patient		X										
10	avis du patient		X										
11	avis du patient, et pour les traitements palliatifs, symptômes d'inconfort liés à la maladie		X							X			
12	avis patient		X										
13	choix du patient		X										
14	contraintes (rythme, durée de séance, durée de séjour, prises de sang, traitements de supports)			X									
15	contraintes pour le patient			X									
16	contre-indications, qualité de vie du patient en fonction du nombre et de la durée de la chimiothérapie			X						X			
17	date de commercialisation										X		
18	décision partagée avec le patient, type de patient, état du patient		X						X				
19	données des essais cliniques										X		
20	durée de la bonne efficacité				X								
21	efficacité				X								
22	efficacité				X								
23	efficacité				X								

N°	Réponses (Extraction brute des réponses à partir des questionnaires)	Verbatim (Analyse des concepts clé à partir des réponses brutes)											
		Age	Préférences du patient	Schéma thérapeutique Suivi Monitoring (rythme des cures)	Efficacité	Tolérance	Mode de prise	Etat général du patient (performance status)	Entourage du patient/accès aux soins	Qualité de vie	Evidence based-medicine / protocoles et recommandations	Tarification	Type de cancer
24	efficacité				X								
25	efficacité				X								
26	efficacité				X								
27	efficacité				X								
28	Efficacité				X								
29	efficacité				X								
30	efficacité en phase curative, tolérance en phase palliative				X	X							
31	efficacité et la tolerance				X	X							
32	efficacité et tolerance				X	X							
33	efficacité pour curateur, tolerance pour paliatif				X	X							
34	efficacité, tolerance				X	X							
35	Efficacité: parle-t-on de survie globale ou sans progression???				X								
36	Etat du patient (si mauvais état, la tolérance au traitement sera un critère supérieur à l'efficacité)								X				
37	état et "préférence" du malade	X							X				
38	état général du patient OMS								X				
39	état général, age	X							X				
40	facilité de prescription (simplicité des modalités, politique de remboursement)			X								X	
41	impact du traitement sur la durée d'hospitalisation notamment en palliatif			X									
42	la fréquence des consultations			X									
43	La maladie (différence entre une Leucémie aiguë et un Lymphome indolent par exemple) et surtout l'âge en particulier !	X											X
44	la préférence du patient		X										

N°	Réponses (Extraction brute des réponses à partir des questionnaires)	Verbatim (Analyse des concepts clé à partir des réponses brutes)											
		Age	Préférences du patient	Schéma thérapeutique Suivi Monitoring (rythme des cures)	Efficacité	Tolérance	Mode de prise	Etat général du patient (performance status)	Entourage du patient/accès aux soins	Qualité de vie	Evidence based-medicine / protocoles et recommandations	Tarification	Type de cancer
45	la préférence du patient, les atccd de complications de chambre implantable		X							X			
46	la qualité de vie									X			
47	L'avis du malade (et le contexte psychologique)		X					X					
48	le choix éclairé du patient		X										
49	le coût du produit indépendamment de la rémunération de l'acte											X	
50	le pronostic de la maladie, la notion de chimiothérapie dans un contexte palliatif n'est pas la même pour un cancer du poumon et un cancer du sein par exemple												X
51	Le risque pour le pte de prescrire un tt plutôt bien toléré mais qui ne serait pas efficace (en palliatif)				X	X							
52	Le terrain (comorbidités du patient), et le souhait du patient (certains sont prêts à tolérer des traitements très toxiques pour un bénéfice même mineur), la distance du domicile (importante pour les hospitalisations récurrentes)		X					X	X				
53	les notions de tolérance bonne ou moyenne sont très vagues: en situation palliative le rapport bénéfice/tolérance est plus subtil que cela												
54	l'état général du patient							X					
55	Maladie symptomatique ou non en phase palliative, le critère efficacité étant alors plus ou moins important				X								X

N°	Réponses (Extraction brute des réponses à partir des questionnaires)	Verbatim (Analyse des concepts clé à partir des réponses brutes)											
		Age	Préférences du patient	Schéma thérapeutique Suivi Monitoring (rythme des cures)	Efficacité	Tolérance	Mode de prise	Etat général du patient (performance status)	Entourage du patient/accès aux soins	Qualité de vie	Evidence based-medicine / protocoles et recommandations	Tarification	Type de cancer
56	mode de prise (injectable ou orale)					X							
57	niveau de contrainte pour le patient (fréquence des hospitalisations/consultations)			X									
58	nombre de lignes de chimiothérapie antérieurement reçue			X									
59	préférence du patient		X										
60	preference du patient (en palliatif)		X										
61	préférence du patient vis à vis des modalités et effets secondaires attendus		X			X							
62	préférence du patients		X										
63	projet thérapeutique établi avec le patient		X										
64	protocole et recommandations										X		
65	réactualisation sous traitement										X		
66	rythme des cures			X									
67	Rythmes traitements, état général du patient			X				X					
68	satisfaction et experice personnelle positive du traitement		X							X			
69	souhait du patient		X										
70	soutien équipe pour observance		X	X									
71	T2A et activité hospitalière										X		
Nombre de réponses		7	21	11	-	-	-	9	2	6	4	2	3
% (N/70)		10%	30%	16%	-	-	-	13%	3%	9%	6%	3%	4%

Annexe 20 Matrices de corrélation entre attributs

L'application de la méthode des choix discrets répond à la vérification des hypothèses théoriques suivantes qui permettent de rester la validité de la méthodologie employée (105):

Hypothèses théoriques de la méthode des choix discrets		
Hypothèse 1	Non saturation des préférences	Si le scénario A domine le scénario B ($A > B$), alors le scénario A est préféré au scénario B (Ryan, 1999)
Hypothèse 2	Transitivité des préférences	Si le scénario A est préféré au scénario B, et si le scénario C est dominé par le scénario B ($A > B > C$) alors le scénario A est préféré au scénario C par transitivité
Hypothèse 3	Stabilité des préférences des individus dans le temps	Les individus fournissent une réponse identique à une question répétée à différents moments du questionnaire.
Hypothèse 4	Absence de préférences lexicographiques	Les individus ne fondent pas leurs préférences sur le niveau d'un seul attribut du bien mais sur l'ensemble des niveaux des autres attributs qui définissent ce bien (Ryan, 1999).

MODELE 1

Estimated Correlation Matrix

Parameter	aChimioth_rapie_orale_28_co	aChimioth_rapie_orale_avec_valor	bEfficacit_attendue_Bonne	cObservance_attendue_Bonne	dTol_rance_attendue_Bonne
aChimioth_rapie_orale_28_co	1.0000	0.3177	-0.1027	-0.0218	-0.1530
aChimioth_rapie_orale_avec_valor	0.3177	1.0000	0.0402	0.1316	0.0358
bEfficacit_attendue_Bonne	-0.1027	0.0402	1.0000	-0.4455	-0.3242
cObservance_attendue_Bonne	-0.0218	0.1316	-0.4455	1.0000	0.6587
dTol_rance_attendue_Bonne	-0.1530	0.0358	-0.3242	0.6587	1.0000

MODELE 2

Estimated Correlation Matrix

Parameter	aChimioth_rapie_orale_28_co	aChimioth_rapie_orale_avec_valor	cObservance_attendue_Bonne	dTol_rance_attendue_Bonne
aChimioth_rapie_orale_28_co	1.0000	0.0285	-0.0060	-0.0060
aChimioth_rapie_orale_avec_valor	0.0285	1.0000	0.0060	0.0060
cObservance_attendue_Bonne	-0.0060	0.0060	1.0000	0.9711
dTol_rance_attendue_Bonne	-0.0060	0.0060	0.9711	1.0000

Articles

Articles publiés dans le cadre de la thèse

Benjamin L, Cotte FE, Mercier F, Vainchtock A, Vidal-Trecan G, Durand-Zaleski I. Burden of breast cancer with brain metastasis: a French national hospital database analysis. J Med Econ 2012;15(3):493-9.

Journal of Medical Economics Vol. 15, No. 3, 2012, 493-499

1369-6998
doi:10.3111/13696998.2012.662924

Article 0153.R1/662924

All rights reserved: reproduction in whole or part not permitted

Original article

Burden of breast cancer with brain metastasis: a French national hospital database analysis

L. Benjamin

Epidémiologie, Evaluation et Politiques de santé (EA 4069), Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, France, Health Outcomes Studies, GlaxoSmithKline, Marly le Roi, France, and Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP), Rennes, France

F.-E. Cotté

Health Outcomes Studies, GlaxoSmithKline, Marly le Roi, France

F. Mercier

Stat Process, Port-Mort, France

A. Vainchtock

HEVA, Lyon, France

G. Vidal-Trécan

Epidémiologie, Evaluation et Politiques de santé (EA 4069), Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, France, Unité de Santé Publique, Gestion du risque et Qualité, AP-HP, Groupe hospitalier Paris centre, Paris, France, and Département de Santé publique, Faculté de médecine, Université Paris Descartes, Paris, France

I. Durand-Zaleski

Département Santé Publique et Recherche clinique, AP-HP, Hôpital Henri-Mondor, Crétel, France, and URC-Eco Ile-de-France, Paris, France

Address for correspondence:

Laure Benjamin, MPH, PhD Student, Health Outcomes Studies, GlaxoSmithKline, 100 route de Versailles, 78163 Marly le Roi Cedex, France.
Tel.: + 33 1 39 17 86 00; Fax: + 33 1 39 17 86 00;
laure.i.benjamin@gsk.com

Key words:

Breast cancer – Brain metastases – Claims analysis – Cost-of-illness – Treatment pattern – Database linkage – HER2 positive

Accepted: 30 January 2012; published online: 17 February 2012
Citation: J Med Econ 2012; 15:493-99

Abstract

Objective:

Incidence of breast cancer with brain metastases (BCBM) is increasing, especially among patients over-expressing HER2. Epidemiology on this sub-type of cancer is scarce, since cancer registries carry no information on the HER2 status. A retrospective database analysis was conducted to estimate the burden of BCBM, especially among HER2-positive patients in a secondary objective.

Methods:

Patients with a new diagnosis of BCBM carried out between January and December 2008 were identified from the national hospital database using the International Disease Classification. Patients receiving a targeted anti-HER2 therapy were identified from the national pharmacy database. Hospital and pharmacy claims were linked to estimate the burden of HER2-positive patients. Data on hospitalizations were extracted to describe treatment patterns and healthcare costs during a 1-year follow-up. Predictors of treatment cost were analyzed through multi-linear regression analysis.

Results:

Two thousand and ninety-nine BCBM patients were identified (mean age (SD) = 57.8 (13.6)), of whom 12.2% received a targeted anti-HER2 therapy; 79% of patients had brain metastases associated with extracranial metastases, and the attrition rate reached 82%. Patients received mostly palliative care (47.4%), general medical care (40.6%), and chemotherapy (35.0%). The total annual hospital cost of treatment was 8,426,392€, representing a mean cost of 22,591€ (\pm 14,726) per patient, mainly influenced by extracranial metastases, surgical acts, and HER2-overexpression ($p < 0.0001$).

Conclusions:

The database linkage of hospital and pharmacy claims is a relevant approach to identify sub-type of cancer. Chemotherapy was widely used as a systemic treatment for breast cancer rather than for local treatment of brain metastases whose morbi-mortality remains high. The variability of treatment costs suggests clinical heterogeneity and, thus, extensive individualization of protocols.

Introduction

Breast cancer (BC) is the second primary tumor responsible for the development of brain metastases (BM)^{1,2}. The incidence of BM is increasing due to advances in diagnosis and improvement of treatments which change the natural history of the disease. BM are frequent, occurring in 10–16% of metastatic breast cancer (MBC)³, especially for patients who over-express the Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2+). The HER2-oncoprotein was identified as a predictive factor of BM⁴, but data on this sub-population are scarce, as French cancer registries carry no information on the HER2 status. Ten-to-30% of BC patients over-express the HER2-oncoprotein^{5,6}, but the efficacy of therapies targeting HER2 may have changed the clinical course of this sub-set of patients. Because

of their intracranial localization, BM result in important functional disorders such as headaches, altered cognitive or motor functions, psychological disorders, and seizures⁷. Therapeutic management can be ablative, such as surgery or stereotactic radio-surgery, depending mainly on the number of intracranial metastases. For multiple BM, whole-brain radiotherapy is considered the treatment of reference^{3,8}. Chemotherapy is generally used in addition to these reference treatments as a systemic treatment, and is a source of important healthcare costs which have not been extensively evaluated. Indeed, more than 70% of patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases (BCBM) are also affected by other extracranial metastases^{9,10}. Major side-effects such as hair loss or transient worsening of neurological symptoms are associated with classical treatments for BM that may have a major impact on patients' quality-of-life.

The medical need for effective treatments of BM is still unmet and contributes to the high morbidity and poor prognosis associated with this disease^{3,8}. Chemotherapy is not considered as an effective standard treatment for BM because most chemotherapeutic agents do not cross the blood-brain barrier to deliver active substance at the tumor site. Nevertheless, the role of chemotherapy is increasingly debated and studied^{7,11–15}. Recent data from clinical trials suggest that new oral drugs with a low molecular weight are able to cross the blood-brain barrier and may be effective for treating BM^{16–19}. However, the sub-population likely to benefit from these new treatments remains poorly defined. Epidemiological as well as economic data on BCBM are scarce and fragmentary. Further data are needed to improve understanding of the size and the needs of this population. With the emergence of new oral drugs, it is necessary to estimate the healthcare costs associated with classical treatments and to understand its predictors, especially in an economic environment increasingly constrained.

The availability of exhaustive national hospital and pharmacy claims data in France provides an opportunity to assess the burden of BCBM more completely and to estimate the sub-population of HER2-positive patients which is specifically treated with anti-HER2 therapy. The first objective of our study was to estimate the burden of BCBM and the second, the burden of HER2-positive patients with BCBM. Data were collected on incidence, current treatment patterns, and hospital healthcare costs related to their management.

Patients and methods

Study design and data source

A retrospective cohort analysis of BC patients within their first year of a BM diagnosis was conducted using French

national hospital and pharmacy claims recorded between 2006–2009. The hospital claims database contains medico-administrative information registered in the patient medical records during 1-day hospital stays (i.e., outpatient hospitalizations) and conventional hospital stays (i.e., inpatient hospitalizations). The pharmacy claims database contains all expensive innovative drugs delivered during each hospitalization that are paid to hospitals by the Health Insurance in addition to the per-case payment. Since 2008, hospitalizations can be linked to pharmacy claims, but only for public hospitals and non-profit private hospitals involved in public hospital duties. This last hospital category includes cancer treatment centers. This new linkage system allows analyzing expensive drug exposure during hospital stays for a given patient, thanks to a unique anonymous patient number.

Selection of the study population and time of follow-up

Patients included in the study were selected from the national hospital claims database using the diagnostic codes of the 10th Revision of the International Classification of Diseases (ICD-10)²⁰. Inclusion criteria were cumulative (Figure 1):

- (i) Female with a primary or secondary diagnosis of BC (C50);
- (ii) Who developed secondary BM (C79.3) between 01/01/2008 and 12/31/2008 (i.e., inclusion period), including BM only (without extracranial metastases) as well as BM associated with extracranial metastases (i.e., bone, lung, lymph node, skin and liver metastases);
- (iii) Who had no previous BM from 2006–2007 (i.e.; newly diagnosed for BM); and
- (iv) Who were treated in public hospital.

The claims data from 2006–2007 were used to check if patients had a prior hospitalization for BCBM to the inclusion period (01/01/2008 to 12/31/2008). Thus, patients with a hospitalization for BCBM between 01/01/2006 and 12/31/2007 were excluded to fulfill the incidence approach of the analysis. Patients who were included were then followed over a period of 12 months from the date of their inclusion (i.e., date of the diagnosis of BM) until death or last news. For instance, a patient included in July 2008 was followed until July 2009, except if she died before the end of the follow-up period.

Hospitalizations not apparently linked to the BC diagnoses (5.7%) and hospitalizations with no patient identification number (6.5% and 1.8% of hospitalizations, respectively, in 2006 and 2009) were excluded from the database. Patients treated in private hospital were excluded since the information on expensive drugs was

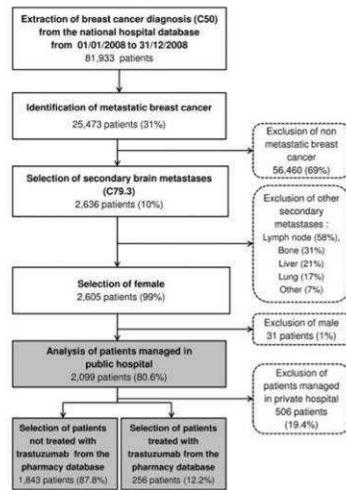


Figure 1. Algorithm used for the selection of the study population. The shaded boxes indicate the patient groups analyzed.

not available for these hospitals (i.e., clinics and private centers).

The study cohort was divided into two groups of interest: not trastuzumab treated patients (Group 1) and trastuzumab treated patients (Group 2). The prescription of trastuzumab, a targeted therapy for HER2-positive patients, was used as a surrogate marker for the HER2+ status. The data collected for each patient were anonymous. Since the study was a retrospective analysis of databases, no further specific authorization was required. HEVA (a Contract Research Organization) holds an authorization to extract data from the French hospital and pharmacy claims databases (Authorization CNIL n°1419102).

Cost data and statistical analyses

Costs were estimated from the Health insurance perspective using the national tariffs published in the *French Official Journal*. Cost analysis included direct medical costs related to treatments occurring in hospital setting (i.e., chemotherapy, radiotherapy, surgery, general medical care, para-clinical care, and palliative care). Costs were calculated over a 1-year period. The cost of treatment per patient (y) included the number of hospitalizations (n_h), the per-case payment including physician's fees (C_s), costs related to additional billing for intensive care

or resuscitation (C_{sup}), and costs of expensive drugs (C_{ed}) adjusted for the dose administered (Q):

$$y = (n_h \times C_s) + (C_{sup}) + (C_{ed} \times Q).$$

Descriptive analyses were conducted on the main characteristics of the study population (age, duration of follow-up, metastatic localization, and treatment patterns), and on costs description (distribution). Mean, standard deviation (SD), range, and percentage were calculated. Patients characteristics between group 1 and group 2 were analyzed using ANOVA test for mean comparison and Fisher's exact test for frequency comparison. Multi-linear regression analyses were conducted on clinical and economic variables to identify the predictors of the mean cost of treatment in each patients group. The following variables were included in the model: mean age, metastatic localization (BM only, BM associated with one extracranial metastasis, BM with multiple extracranial metastases) and treatment pattern (chemotherapy, radiotherapy, surgery, general medical care, para-clinical care, palliative care, expensive innovative drugs, and other treatments). Differences were considered significant at a 5% level. All statistical analyses were performed using the SAS® Software 9.2.

Results

Baseline patients' characteristics

A total of 2,099 patients with BCBM were included. The median age at diagnosis was 60.0 years (range: 20–98). Groups 1 and 2 accounted for 87.8% and 12.2% of the study population, respectively. Most patients suffered from BM associated with extracranial metastases (79.0%), while 21.0% presented BM only. At the end of the 12-months follow-up period, 84.1% of patients with BCBM had either died or returned home (Table 1). The number of patients had decreased from 2,099 (100%), 791 (37.7%), 507 (24.1%) to 371 (17.7%) at 3, 6, 9, and 12 months, respectively.

Treatment patterns

During the first year following their diagnosis of BM, patients received palliative care (47.4%), general medical care (40.6%), and chemotherapy (35.0%). Radiotherapy and surgery accounted, respectively, for 21.7% and 7.2% of the medical care received (Table 1). Local treatment (i.e., surgery and radiotherapy) were mostly used within the first months (Figure 2). Among the study population, 34.0% of patients received at least one expensive drug therapy. Thirty-seven different expensive innovative drugs were prescribed. Drugs identified in the pharmacy claims database were administered for systemic treatment of BC in

Table 1. Characteristics of the study population.

Population (n, %)	Total (n=2,099)	Group 1 (without trastuzumab) (n=1,843)	Group 2 (with trastuzumab) (n=256)	p-value
Age at diagnosis				
Mean (SD)	57.8 (13.6)	58.5 (13.6)	52.5 (12.5)	<0.001
Median	60.0	60.0	50.0	
Range	20–98	20–98	20–90	
Duration of follow-up, months				
Mean (SD)	3.6 (4.1)	2.9 (3.7)	8.1 (4.3)	<0.001
Median (Min–Max)	1.4 (0–12)	1.1 (0–12)	10.0 (0–12)	
Localization of metastases				
Brain metastases only	440	21.0%	414	22.5%
Brain metastases associated with extracranial metastases:	1,659	79.0%	1,429	77.5%
Multiple ^a	915	43.6%	784	42.5%
Liver	360	17.2%	315	17.1%
Bone	219	10.4%	189	10.3%
Lung	78	3.7%	69	3.7%
Lymph node	56	2.7%	44	2.4%
Other	31	1.5%	28	1.5%
			3	1.2%
Patient's destination at the end of follow-up period				0.006
Death and return home ^b	1,765	84.1%	1,529	83.0%
Post-acute rehabilitation unit	180	8.6%	166	9.0%
Acute care unit	107	5.1%	102	5.5%
Home hospitalization	23	1.1%	22	1.2%
Long-term care unit	23	1.1%	23	1.2%
Psychiatric institution	1	0.0%	1	0.1%
			0	0.0%
Treatment pattern				<0.001
Chemotherapy ^c	735	35.0%	510	27.7%
General medical care ^d	852	40.6%	760	41.2%
Palliative care	995	47.4%	920	49.9%
Radiotherapy	455	21.7%	381	20.7%
Surgery	151	7.2%	130	7.1%
			21	8.2%

^aMore than two extracranial metastases localizations.^bIn 2008, the information on 'death' and 'return to home' was coded in the hospital database as a single variable entitled 'death or return to home'. The distinction between 'death' and 'return to home' has only been available since 2009.^cExpensive innovative drugs are excluded.^dMedical care included follow-up explorations and physician consultations.

88.0% of the patients. One drug (fotemustine) was approved for the treatment of BM and was prescribed to 0.4% of patients (3/713), and 12.6% of patients had drugs approved for other malignant tumor (i.e., lymphoma, colorectal cancer,...).

Treatment costs and predictors

The mean annual cost of treatment per patient was 22,591€ (±14,726) and was significantly higher for patients treated with trastuzumab (29,995€ ±13,484) than for patients not treated with trastuzumab (18,039€ ±13,587) ($p<0.001$) (Table 2). The 1-year hospital cost of management of the whole population was 8,426,392€. Expensive drugs accounted for 44.8% of the mean annual cost of treatment per patient. An important variability of costs has been noticed, especially for chemotherapy and palliative care treatments (Figure 3). Main cost drivers were surgery ($p<0.0001$), extracranial

metastases associated with BM ($p<0.0001$), and the HER2-positive status ($p<0.0001$) (Table 3).

Discussion

This study presents data on epidemiology, treatment patterns, and hospital costs of BC over the first year following the diagnosis of BM using the French hospital and pharmacy claims databases from 2006–2009, and provides the first data on the sub-population of HER2-positive patients at a population level.

In our study population, 12.2% of patients were assumed to be HER2+, which is consistent with the available literature^{21,22}. Nevertheless, we should notice that, despite the implementation of HER2 biological marker diagnosis into routine clinical practice, a slight proportion of patients may have an indeterminate status and, thus, are not treated with targeted therapy (i.e., technical diagnosis

failure, changes of serum HER2 status during clinical course). The second factor contributing to under-estimate the HER2+ population may be due to patients who cannot be treated with trastuzumab because of contraindications or severe side-effect (i.e., cardio toxicity) requiring a change of treatment (0.24% according to Horiguchi *et al.*²³). The third reason may be due to patients or clinicians who may refuse the intravenous administration of chemotherapy, preferring the oral route of administration, and which are excluded from hospital care²⁴. So far, the availability of database linkage between hospital and Health Insurance claims, that includes consumptions of non-hospital care, do not allow analyzing the full course of healthcare.

Despite those limitations, epidemiological findings are consistent with data reported by previous studies. The diagnosis of BMs was often associated with extracranial metastases (79.0% of BCBM patients), as reported in a previous retrospective study (74%, n=207)¹⁰. Despite the absence of survival data, results indicate that, after

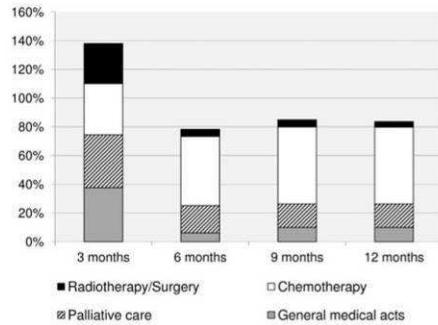


Figure 2. Distribution of treatment use during the 1-year follow-up period for the whole population (n = 2,099). This figure presents the distribution of treatment use by 3-month period. For instance, at 3 months of follow-up, 38% of patients had received general medical care, 37% palliative care, 36% chemotherapy and 28% radiotherapy and surgery. The total exceeds 100% since patients may have received one or more types of treatments over the period. Expensive innovative drugs are included in the category chemotherapy.

Table 2. Healthcare costs over 1 year of follow-up.

Mean annual cost per treatment category (€), SD	Total (n=2,099)	Group 1 Patients not treated with trastuzumab	Group 2 Patients treated with trastuzumab
Chemotherapy	14,523 ± 14,732	9,090 ± 12,257	23,363 ± 14,157
Surgery	1,044 ± 3,267	1,195 ± 3,684	800 ± 2,434
Radiotherapy	945 ± 2,154	954 ± 2,264	931 ± 1,972
General medical care	2,606 ± 4,467	2,809 ± 4,612	2,275 ± 4,216
Palliative care	2,919 ± 6,096	3,591 ± 6,829	1,826 ± 4,476
Total	22,591 ± 14,726	18,039 ± 13,587	29,995 ± 13,484

12 months of follow-up, 84.1% of patients were reported to have died or to have returned home. If we consider the high morbidity on this sub-type of cancer, there is a high probability that the percentage of patients who returned home is marginal compared to the percentage of death. This finding is consistent with a literature review (2004) suggesting a 20% survival rate in BCBMs after 1-year of follow-up³, and with the median survival time reported in the literature (2–16 months)^{25,26}.

Most frequently used chemotherapeutic regimens are consistent with those reported previously reported (i.e., paclitaxel, docetaxel, vinorelbine⁷). Chemotherapy was offered to 35% of patients in our cohort, while the use of radiotherapy, which is the standard treatment of BM, was only used for 21.7% of patients and appeared lower than the rates having been reported by others^{8,25}. Indeed, radiotherapy sessions are conducted principally in the private sector (50% in a previous survey and from the *Statistique Annuelle des Etablissements* database²⁷), and therefore are not identifiable through the public hospital claims database.

The difference of mean costs between the two groups may be due to the use of trastuzumab, which accounted for

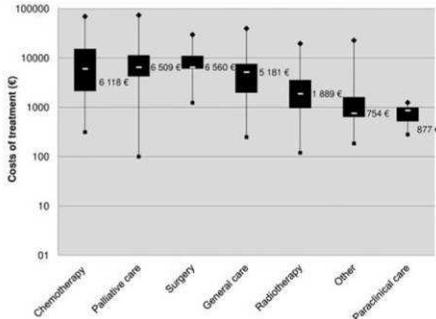


Figure 3. Box and whisker plot of the distribution of healthcare costs (n = 2,099). The cost shown on the graph is the median cost per treatment category. From top to bottom of the graph: the largest observation (♦), the upper quartile (—), the median (—), the lower quartile and the smallest observation (■).

Table 3. Multivariate regression analyses performed on the mean cost of treatment.

R-Square = 0.36 Parameters	Estimate	Standard Error	95% Confidence Interval	p
Age	-0.0005	0.0008	-0.0020	0.0011
Metastatic localization:				
BM only	0.0000	—	—	—
BM + one extracranial localization	0.0788	0.0293	0.0213	0.1363
BM + multiple extracranial localization	0.1519	0.0292	0.0946	0.2092
HER2 status (trastuzumab vs no trastuzumab)	-0.5797	0.0344	-0.6472	-0.5122
Treatment pattern:				
Chemotherapy	-0.2446	0.0341	-0.3114	-0.1778
Surgery	-0.5517	0.0414	-0.6329	-0.4706
General medical care	-0.1867	0.0235	-0.2328	-0.1406
Palliative care	-0.2475	0.0254	-0.2974	-0.1976
Para-clinical care	-0.2881	0.1664	-0.6142	0.0380
Expensive innovative drugs	-0.2628	0.0299	-0.3214	-0.2042
Mean duration of stay	0.0015	0.0010	-0.0005	0.0036
				0.1434

57.2% of the overall cost of expensive drugs after a 12-month follow-up. On the whole, the mean cost of treatment reported in our study is difficult to compare with the literature, since studies analyze different costs components and different types of advanced BC, not restricted to BCBM^{28–31}. Drug tariffs vary also from one country to another, depending on the healthcare system, and may contribute to variability in the costs reported. Nonetheless, our results are consistent with those reported by Pelletier *et al.*³². From a US claims data analysis, they reported a mean annual cost of 23,738\$ per patient for hospitalizations within an incident cohort of BCBM. Finally, we found marked variability in hospital costs between and within treatment categories, especially for chemotherapy and palliative care. Clinical heterogeneity between patients and the widespread use of individualized therapeutic protocols for metastatic stage may contribute to the inherent variability in cost analysis.

Nevertheless, this study shares the typical limitations of claims database analysis. First, the number of BCBM cases may be under-estimated due to misclassification or incomplete reporting of BM diagnoses related to BC. Nonetheless, missing data decreased over the period 2006–2009, suggesting an improvement in the quality of hospital data collection. Our economic evaluation was limited to hospital costs, since information on non-hospital costs was not available (e.g., home nursing, oral drugs). These costs are assumed to be important, due to the increasing proportion of patients with cancer who are cared at home³³. Finally, the estimation of expensive drug costs was conducted using national tariffs, which do not necessarily exactly reflect the actual costs of drugs. The latter may vary from hospital-to-hospital, depending on agreements reached between hospital pharmacies and wholesalers. No data on the mismatch between actual costs and published tariffs is available. Direct non-medical costs (i.e., medical transportation, lost wages) would also be important to estimate in future analyses from a societal

perspective. BCBM have an impact on patient's quality-of-life and costs supported by the patient's family could be high, especially for the end-of-life care.

Despite those limitations, the use of a national database is a relevant approach at several levels. The claims database ensures representativeness of the analyzed population since data are collected from all hospitals, in contrast to the prospective studies performed in selected centers, not necessarily representative of national treatment norms. Secondly, specific patient groups often excluded from clinical trials could be analyzed in such database (i.e., elderly patients or patients with comorbidities). Thirdly, hospital and pharmacy claims studies are used by the health authorities for tracking reimbursement objectives. As a result, data on resource utilization are entered systematically into databases, allowing collection of good quality data and minimizing the risk of under-reporting of costs due to mis-coding. It should also be noted that, in France, regulatory measures ensure, in principle, equal access to innovative drugs for all patients. Therefore, the estimation of populations treated with these drugs is assumed to be relatively exhaustive and consistent with national healthcare practice.

Conclusion

Several randomized and observational studies have described the burden of BCBM, but, so far, no data were available at a population level. Our findings confirm that hospital and pharmacy claims data could be a relevant alternative to a typical epidemiological database such as cancer registries. In addition, these results highlight the lack of chemotherapeutic alternative to radiotherapy and surgery for the local treatment of BM. Given the high morbi-mortality, there is a critical medical need to develop effective therapies to treat or to prevent the occurrence of BM. In patients whose prognosis is in any case poor, the

choice of chemotherapy over supportive and palliative care, or conversely, has cost consequences, for which responsibility should be shared between patients, physicians, and stakeholders.

Transparency

Declaration of funding

Funding for the study was provided by GlaxoSmithKline and had no influence on the study design, execution, and publication of results.

Declaration of financial/other relationships

L.B. has a doctoral fellowship financed in part by GlaxoSmithKline and the Association Nationale pour la Recherche et la Technologie (ANRT). At the time of the study, F.-E.C. was employee at GlaxoSmithKline. F.M. (Stat Process) and A.V. (HEVA) are employees of a Contract Research Organization (CRO). G.V.-T. declares no conflicting interests. I.D.-Z. declares having participated to advisory boards for the pharmaceutical industry, including GlaxoSmithKline.

Acknowledgments

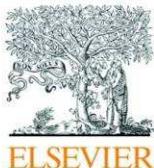
The authors wish to thank Baptiste Jouanet (HEVA, Lyon, France) for technical help in data collection and Adam Doble (Foxymed, Paris, France) for writing assistance of the manuscript. The results of this study were partly presented at the 13th Annual European Congress of International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; November 6–9th 2010, Prague, Czech Republic (PCN59).

References

1. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22:2865-72
2. Kao EC, Niel CG, Vecht CJ. Therapeutic management of brain metastasis. *Lancet Neurol* 2005;4:289-98
3. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3608-17
4. Pestalozzi BC, Zahirieh D, Price KN, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 2006;17:935-44
5. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707-12
6. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that over-expresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92
7. Drappatz J, Wen PY. Chemotherapy and targeted molecular therapies for brain metastases. *Expert Rev Neurother* 2006;6:1465-79
8. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003;29:533-40
9. Ono M, Ando M, Yunokawa M, et al. Brain metastases in patients who receive trastuzumab-containing chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2009;14:48-52
10. Rades D, Lohynska R, Veninga T, et al. Evaluation of 2 whole-brain radiotherapy schedules and prognostic factors for brain metastases in breast cancer patients. *Cancer* 2007;110:2587-92
11. Fenner MH, Possinger K. Chemotherapy for breast cancer brain metastases. *Oncologie* 2002;25:474-9
12. Patel RR, Mehta MP. Targeted therapy for brain metastases: improving the therapeutic ratio. *Clin Cancer Res* 2007;13:1675-83
13. Peak S, Abrey LE. Chemotherapy and the treatment of brain metastases. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006;20:1287-95
14. Tomassello G, Bedarre PL, de AE, et al. Brain metastases in HER2-positive breast cancer: the evolving role of lapatinib. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;75:110-21
15. Tosoni A, Franceschi E, Brandes AA. Chemotherapy in breast cancer patients with brain metastases: have new chemotherapeutic agents changed the clinical outcome? *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;68:212-21
16. Addeo R, De RC, Failla V, et al. Phase 2 trial of temozolamide using protracted low-dose and whole-brain radiotherapy for nonsmall cell lung cancer and breast cancer patients with brain metastases. *Cancer* 2008;113:2524-31
17. Lin NU, Carey LA, Liu MC, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1993-9
18. Metro G, Foglietta J, Russillo M, et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann Oncol* 2010;21:625-30
19. Sutherland S, Ashley S, Miles D, et al. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases—the UK experience. *Br J Cancer* 2010;102:995-1002
20. World Health Organization. International Classification of Diseases - 10th Revision (ICD-10). WHO, 2007. <http://www.who.int/classifications/icd/en/>. Accessed February 15, 2010
21. Konink K, Tanner M, Avuinen A, et al. HER-2 positive breast cancer: decreasing proportion but stable incidence in Finnish population from 1982 to 2005. *Breast Cancer Res* 2009;11:R37
22. Smith I, Proctor M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36
23. Horiguchi H, Yasunaga H, Hashimoto H, et al. Incidence of severe adverse events requiring hospital care after trastuzumab infusion for metastatic breast cancer: a nationwide survey using an administrative claim database. *Breast J* 2011;17:683-5
24. Benjamin L, Cotte FE, Philippe C, et al. Physicians' preferences for prescribing oral and intravenous anticancer drugs: a discrete choice experiment. *Eur J Cancer* 2011;October 25 [Epub ahead of print]
25. Harputluoglu H, Dizdar O, Aksoy S, et al. Characteristics of breast cancer patients with central nervous system metastases: a single-center experience. *J Natl Med Assoc* 2008;100:521-6
26. Pez E, Gauchez AS, Payan R, et al. Brain metastases exploration in metastatic breast cancer treated with Herceptin®: a place for biological tools? *Immuno-Anal Biol Spec* 2007;22:151-5
27. Remy V, Mathivet P, Vainchtein A. Vulvar and vaginal cancers and dysplasia in France—an analysis of the hospital medical information system (PMIS) database. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;147:210-4
28. Allen JM. Economic/societal burden of metastatic breast cancer: a US perspective. *Am J Manag Care* 2010;16:697-704
29. Dahlberg L, Lundkvist J, Lindman H. Health care costs for treatment of disseminated breast cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:1987-91
30. Galy G, Labidi-Galy SI, Perol D, et al. Chemotherapy for metastatic breast cancer. Comparison of clinical practice and cost of drugs in two cohorts of patients: 1994-1998 and 2003-2006. *Breast Cancer Res Treat* 2010;128:187-95
31. Remak E, Brazil L. Cost of managing women presenting with stage IV breast cancer in the United Kingdom. *Br J Cancer* 2004;91:77-83
32. Pelletier EM, Shim B, Goodman S, et al. Epidemiology and economic burden of brain metastases among patients with primary breast cancer: results from a US claims data analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:297-305
33. Halbert RJ, Zaher C, Wade S, et al. Outpatient cancer drug costs: changes, drivers, and the future. *Cancer* 2002;94:1142-50

Benjamin L, Cotte FE, Philippe C, Mercier F, Bachelot T, Vidal-Trecan G. Physicians' preferences for prescribing oral and intravenous anticancer drugs: A Discrete Choice Experiment. Eur J Cancer. 2012 Apr;48(6):912-20.

EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 48 (2012) 912–920



Available at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.ejconline.com



Physicians' preferences for prescribing oral and intravenous anticancer drugs: A Discrete Choice Experiment

Laure Benjamin ^{a,b,c,*}, François-Emery Cotté ^c, Caroline Philippe ^d, Florence Mercier ^e, Thomas Bachelot ^f, Gwenaëlle Vidal-Trécan ^{a,g,h}

^a Épidémiologie, évaluation et politiques de santé (EA4069), Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 1 place du parvis de Notre Dame, 75181 Paris Cedex 04, France

^b École des hautes études en santé publique (EHESP), avenue du Pr. Léon Bernard, 35043 Rennes, Cedex, France

^c Health Outcomes Studies, GlaxoSmithKline, 100 route de Versailles, 78163 Marly le Roi Cedex, France

^d Qualees, 10 rue Bleue, 75009 Paris, France

^e Stat Process, 8 rue de Seine, 27940 Port-Mort, France

^f Centre Léon Bérard, Inserm U950, 28, rue Laennec, 69373 Lyon Cedex 08, France

^g Unité de santé publique, gestion des risques et qualité, AP-HP, Groupe hospitalier Paris Centre, Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France

^h Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de médecine, 12 rue de l'école de médecine, 75270 Paris Cedex 06, France

ARTICLE INFO

Article history:

Available online 25 October 2011

Keywords:

Discrete Choice Experiment
Conjoint analysis
Preference
Medical decision-making
Anticancer drugs
Oral chemotherapy
Intravenous chemotherapy
Chemotherapy administration
Reimbursement

ABSTRACT

Although efficacy and tolerability are classical criteria for treatment choice, patient adherence and tariff issues related to novel oral anticancer drugs may also influence therapeutic decisions. We estimated the relative influence of efficacy, tolerability, expected adherence and route of administration of a chemotherapy treatment on 203 French physicians' preferences who participated in a Discrete Choice Experiment (DCE), a quantitative method used to elicit preferences. From a questionnaire with six scenarios, respondents had to choose between two treatments which differed with respect to these four attributes. Scenarios were first presented in a curative setting then in a palliative setting. Efficacy, tolerability and expected adherence had two modalities (good versus moderate) and route of administration had three modalities (intravenous (€286–379/session), oral with the current tariff (€28/consultation), oral with a hypothetical tariff (€114)). Efficacy was the reference criterion in choosing a treatment whatever the therapeutic goal (β : 2.114, $p < 0.0001$ in curative setting versus β : 1.063, $p < 0.0001$ in palliative setting). The oral route of administration was important but only in a palliative setting (β : 0.612, $p = 0.035$, and β : 0.506, $p < 0.0001$ for the current and hypothetical tariff, respectively). Removing the efficacy attribute from logistic regression model, tolerability (β : 1.228, $p = 0.0001$) and expected adherence (β : 1.223, $p = 0.0001$) were influent in curative setting while the route of administration was still predominant in palliative setting (β : 0.431, $p < 0.0001$). Results suggest that economic considerations as well as therapeutic efficacy play a significant role in choosing a treatment. Preference for oral chemotherapy with a hypothetical tariff for a patient support programme should be considered for the development of therapeutic education and healthcare coordination, currently not taken into account in the tariff of oral chemotherapy.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

* Corresponding author: Address: Health Outcomes Studies, Laboratories GlaxoSmithKline, 100 route de Versailles, 78163 Marly le Roi Cedex, France. Tel.: +33 1 39 17 91 68; fax: +33 1 39 17 86 00.

E-mail address: laure.l.benjamin@gsk.com (L. Benjamin).
0959-8049/\$ - see front matter © 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.ejca.2011.09.019

1. Introduction

The development of oral anticancer drugs has had a major impact on classical cancer treatment pattern. Although guidelines recommend that treatments be chosen on the basis of efficacy and tolerability criteria, other factors, including optimising adherence, monitoring adverse side-effects, setting stage-specific treatment goals, improvement of quality of life, selecting eligible patients for oral treatments and tariff issues may also influence the medical decision-making process.^{1–7}

When taking oral anticancer drugs, patients can receive their treatment at home rather than at hospital and previous studies demonstrated that, assuming equivalent efficacy, oral chemotherapy will be preferred to intravenous chemotherapy by patients with cancer.^{1,5} On the other hand, among clinicians, the prescription of oral chemotherapy is still controversial. Despite the increased number of oral treatments that have been developed, intravenous chemotherapy still seems to be considered as the gold standard by many clinicians. This may be explained in part by the current French reimbursement system. Hospitals performing intravenous chemotherapy are reimbursed by the National Health Insurance on the basis of inpatient and outpatient hospital sessions, whereas the prescription of oral chemotherapy is mainly reimbursed on the basis of specialist consultation fees. Moreover, education and healthcare coordination required for oral chemotherapy are additional resources currently not taken into account in reimbursement tariffs and this may influence the prescription of oral chemotherapy. Reimbursement for oral chemotherapy is also an issue in the United States where it is excluded from the hospital insurance provided by Medicare (Medicare Part A). Patients who wish to receive the reimbursement of oral chemotherapy must subscribe to the additional Medicare Part B.^{8,9} In this context, a US study demonstrated that health care providers who received more reimbursement prescribed more costly chemotherapy regimens for metastatic cancers.³ This highlights the influence of the economic constraint on treatment choice.

Paradoxically, few published studies have investigated physicians' preferences^{6,10–12} and most of the Discrete Choice Experiments (DCE) are conducted from the patient's perspective. The objectives of this study were: (i) to determine the relative importance of factors influencing the prescription of chemotherapy, (ii) to analyse the influence of the therapeutic goal (curative or palliative) on physicians' preferences, (iii) to determine if a higher hospital tariff for oral chemotherapy would be taken into consideration in therapeutic decisions.

In this study, *chemotherapy* was used as a generic term to describe all anticancer drugs (i.e. cytotoxic chemotherapy and targeted therapies).

2. Material and methods

2.1. Study population

Participants were selected from an exhaustive national database (CEGEDIM) that lists all physicians in France. Data on physician's age, gender, place of practice and geographical

origin are documented in this database. Only participants qualified in oncology were selected namely oncologists, haematologists and other specialists qualified in oncology (radio-oncologists). We included medical specialties for which the disease can be treated with oral and intravenous chemotherapy and for which we assumed that a preference could thus be expressed (gastroenterologists, pneumologists).

2.2. Recruitment of participants and data collection

The study was carried out between November 2010 and January 2011. A letter introducing the aim of the study and a participation agreement with a prepaid return envelope were mailed to all eligible physicians ($n = 3277$). One reminder by fax, e-mail or telephone and one by mail were sent when necessary. Participants were asked to complete an online questionnaire.

2.3. The Discrete Choice Experiment questionnaire

Originally applied in social and economic research, Discrete Choice Experiments have recently been applied to medical issues in order to determine respondents' preferences for different healthcare interventions. Hypothetical scenarios are presented to respondents who are asked to choose between two or more options. Options are defined by specific attributes such as route of administration or cost with different modalities (for example, injection or tablet for the route of administration). The relative importance given to the proposed attributes can thus be determined and the trade-off that respondents make between these attributes and modalities is quantified.

2.3.1. Selection of attributes and modalities

Attributes and modalities were selected from published literature and their relevance reviewed by experts.^{13–15} All factors which may influence the therapeutic decision in oncology were identified from a non-systematic literature review and classified into three groups, namely those relating to patient characteristics, those relating to disease characteristics and those relating to treatment characteristics. The list was presented to clinicians through semi-directive interviews to validate the relevance of items selected, to ensure that important factors had not been overlooked. Finally, only attributes relating to treatment characteristics were included in the questionnaire in accordance with the methodological literature.¹⁵ These were efficacy, tolerability, expected adherence, route and tariff of administration. The first three attributes (efficacy, tolerability and expected adherence) had two modalities (good versus moderate) whereas the route and tariff of administration had three modalities: (i) intravenous (€286–379 per session in private and public hospital, respectively), (ii) oral with the current tariff (€28 per consultation) and (iii) oral with a hypothetical higher tariff (€114). The hypothetical tariff was included in order to analyse the sensitivity of respondents to a higher tariff when prescribing oral chemotherapy. This tariff was based on consulting fees adjusted for the longer consultation time needed for prescribing oral chemotherapy (€31 instead of €28), one initial nursing

consultation dedicated to patient education (€40), coordination of care between hospital, pharmacy and general practitioner plus telephone monitoring (€26) and routine hospital laboratory monitoring (€17). Descriptions of modalities were also given in the questionnaire for efficacy (antitumor activity improving survival ('good') versus partial antitumor activity ('moderate')), for tolerability (limited side-effects and toxicity which do not require ('good') or require ('moderate') a change in the therapeutic protocol), and for expected adherence (good cognitive abilities, and constructive family and social group ('good') or impaired cognitive abilities, and dysfunctional family and social group ('moderate')).

2.3.2. Construction of the DCE questionnaire

The combination of these attributes and modalities resulted in 24 ($2^3 \times 3^1$) possible scenarios. Among these 24 possible scenarios, six optimal scenarios were selected using a fractional factorial design (SAS® OPTEX procedure). For each scenario proposed, participants were asked to choose between treatment A and treatment B (Fig. 1). The questionnaire was divided into two parts, one evaluating a curative setting and the other a palliative setting to analyse the influence of the therapeutic goal on preferences. Both parts proposed the same six scenarios.

To minimise presentation bias, attributes were presented in a random order for each participant. Before the study, the DCE questionnaire was tested by a panel of physicians to ensure comprehension and ease of use. Before completing the questionnaire, participants were explained the DCE methodology and provided with definitions of each attribute and modality tested. Once participants had chosen between the twelve scenarios, they were asked an open question on other important attributes influencing their therapeutic decision: 'Other than the attributes proposed in the DCE questionnaire (efficacy, tolerability, expected adherence, route and tariff of administration), is there another factor which could influence your therapeutic decision?'.

2.4. Statistical analyses

The importance of each treatment attribute in physician preference was assessed using a conditional logistic regression model based on the following equation: $V = \beta_0 + \beta_1 \text{ADHERENCE} + \beta_2 \text{EFFICACY} + \beta_3 \text{ROUTE} + \beta_4 \text{TOLERABILITY} + \epsilon$, where V is the utility of a given chemotherapy regimen, β_0 is a constant reflecting the physician's preferences for prescribing treatment A versus treatment B, and $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4$ are the β coefficients indicating the relative importance of each attribute. The signs of the β coefficients indicate whether the attribute has a negative or positive effect on utility. The higher the value of the β coefficient value, the stronger is the respondent's preference for a given attribute.

To take into account potential dominance of the efficacy attribute on other attributes,¹⁶ an exploratory secondary analysis was performed excluding the efficacy attribute in order to assess the relative importance of the other attributes without taking into account the effect of efficacy (Model 2). Potential differences in preferences between the three groups of physicians (oncologists, haematologists, other specialists qualified in oncology) were taken into account by interaction

terms in the model. All analyses were performed using SAS® software (Version 9.2, North Carolina, United States of America).

3. Results

3.1. Sample characteristics

Overall, 280 physicians agreed to participate, of whom 207 completed the questionnaire (74%). Four questionnaires were excluded, one because it was incomplete and the three others because they were completed by physicians who did not prescribe chemotherapy. The analysis was thus restricted to the 203 respondents qualified to prescribe chemotherapy. These included 84 oncologists, 60 haematologists and 59 other specialists qualified in oncology. Respondents were not different from the eligible population with respect to their geographical origin ($p = 0.796$) and type of medical practice ($p = 0.174$). The mean age of respondents was 46.4 ± 9.5 years compared to 49.5 ± 9.8 for non-respondents; 65% of respondents were male and 35% were female (Table 1).

3.2. Respondents' preferences

3.2.1. Relative importance of attributes and modalities

The relative importance of attributes and modalities for curative and palliative settings is shown in Fig. 2. The efficacy attribute appeared to be the dominant criterion for choice, with few physicians choosing a treatment with moderate efficacy (1% in the curative setting and 11% in the palliative setting). Modalities with an oral route of administration were more often chosen by physicians in the palliative setting (37% for oral chemotherapy with the hypothetical higher tariff and 34% for oral chemotherapy with the current tariff versus 29% for intravenous chemotherapy).

3.2.2. Statistical analyses of physicians' preferences

The results of conditional regression models are summarised in Tables 2a and 2b. In Model 1, the efficacy attribute had a significant effect on physicians' preferences both in curative (good efficacy versus moderate efficacy: $\beta = 2.114, p < 0.0001$) and palliative settings (good efficacy versus moderate efficacy: $\beta = 1.063, p < 0.0001$) especially for oncologists and haematologists (Table 2a). The route of administration had also a significant influence in palliative setting with a preference for modalities with oral route of administration ($\beta = 0.612, p = 0.035$ for oral route with the current tariff (€28) and $\beta = 0.506, p < 0.0001$ for oral route with the hypothetical higher tariff (€114)). In the exploratory secondary analysis (Table 2b), we found that tolerability (good tolerability versus moderate tolerability: $\beta = 1.228, p < 0.0001$) and expected adherence (good expected adherence versus moderate expected adherence: $\beta = 1.223, p < 0.0001$) also influenced treatment choice in a curative setting, especially for oncologists and haematologists. In the palliative setting, the route of administration remained the most important criterion for choice, with a preference for the oral route of administration with a hypothetical higher tariff for a patient support programme ($\beta = 0.431, p < 0.0001$), especially for haematologists and specialists.

Curative setting		
<i>Taking into account the characteristics of each treatment, what treatment option would you choose to treat a solid tumour or haematological malignancies?</i>		
<i>Choose A or B among these two options.</i>		
ATTRIBUTES	TREATMENT A	TREATMENT B
Route and tariff of administration	Intravenous route (€286 - 379 €/session)	Oral chemotherapy (€31/consultation) with additional tariff for patient follow-up (83 €/year/patient)
Efficacy	Good	Moderate
Expected adherence	Good	Moderate
Tolerability	Moderate	Good
Which treatment would you prescribe?	A	B
Tick the box A or B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Palliative setting		
<i>Taking into account the characteristics of each treatment, what treatment option would you choose to treat a solid tumour or haematological malignancies?</i>		
<i>Choose A or B among these two options.</i>		
ATTRIBUTES	TREATMENT A	TREATMENT B
Route and tariff of administration	Intravenous route (€286 - 379 €/session)	Oral chemotherapy (€31/consultation) with additional tariff for patient follow-up (83 €/year/patient)
Efficacy	Good	Moderate
Expected adherence	Good	Moderate
Tolerability	Moderate	Good
Which treatment would you prescribe?	A	B
Tick the box A or B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fig. 1 – Example of a scenario presented in the questionnaire.

3.3. Other factors influencing physician's therapeutic decision

Among the 203 physicians, 70 respondents (34 oncologists, 16 haematologists and 20 other specialists) answered the open-question about other factors influencing treatment choice. Respondents could give multiple answers and ninety items were identified. The most frequently cited items were classified into one of four dimensions relating to patient, disease, treatment and environment features (Fig. 3).

4. Discussion

The relative influence of efficacy, tolerability, expected adherence, route and tariff of administration on physicians' preferences when prescribing chemotherapy were evaluated using a Discrete Choice Experiment. This study allowed quantifying the impact of reimbursement issues on the prescription of oral chemotherapy for the first time.

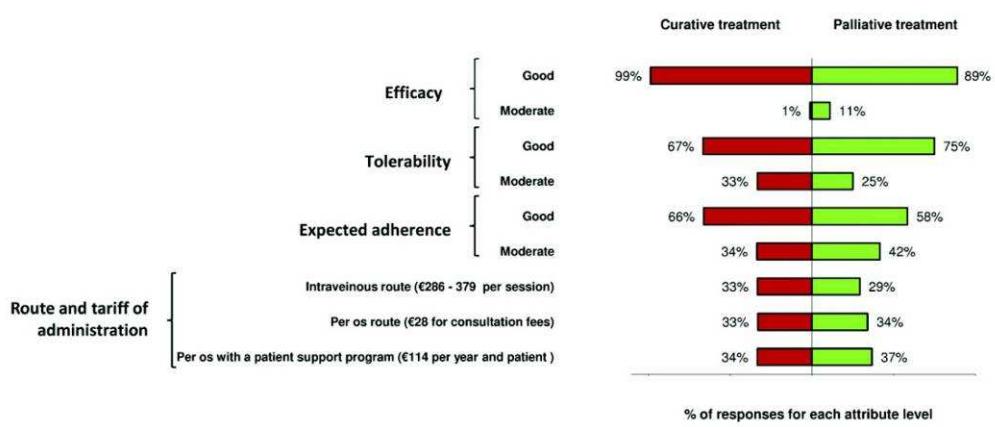
As expected, efficacy was found to be the dominant attribute driving treatment choice whatever the therapeutic goal. This is consistent with treatment guidelines. In the curative setting, tolerability, adherence and, route and tariff of

administration were not influent. The lack of influence of the tolerability criterion on physicians' preferences is quite surprising since therapeutic decisions are generally based on the first assessment of the risk-benefit ratio which includes treatment tolerability. The low impact of adherence on treatment decision may be reflected by the fact that at the early stage of treatment management, patients are generally more compliant with their treatment than at the advanced stage of disease where compliance may decrease partly due to complexity of therapeutic protocols and length of treatment. In the palliative setting, the influence of tolerability and expected adherence was not statistically significant despite a high value of beta coefficients. This was explained by the fact that for two of the twelve pairs of scenarios proposed in the questionnaire, all physicians have chosen the same therapeutic option. This consensus on treatment preferences led in a lack of variability in physicians' choices and thus to a deviation in the model construction. Finally, the lack of preference for the oral route of administration in the curative setting may reflect preconceptions. In spite of evidence demonstrating equivalent efficacy of oral and intravenous route, the intravenous route is frequently considered by physicians as the most effective way to administer anticancer

Table 1 – Characteristics of the study sample.

	Non-respondents (N = 3074)	Respondents (N = 203)	p-Value ^a	Total (N = 3277)
Age (years)			<i>p</i> < 0.001	
Mean (SD)	49.5 (9.8)	46.4 (9.5)		49.3 (9.8)
Class				
<40	410 (17.2%)	50 (28.1%)		460 (17.9%)
40–44	403 (16.9%)	32 (18.0%)		435 (17.0%)
45–49	404 (16.9%)	35 (19.7%)		439 (17.1%)
50–54	404 (16.9%)	22 (12.4%)		426 (16.6%)
55–59	323 (13.5%)	17 (9.6%)		340 (13.3%)
60–64	292 (12.2%)	20 (11.2%)		312 (12.2%)
>65	151 (6.3%)	2 (1.1%)		153 (6.0%)
Missing data	687	25		712
Gender n (%)			<i>p</i> = 0.028	
Male	1757 (57.2%)	132 (65.0%)		1889 (57.6%)
Female	1317 (42.8%)	71 (35.0%)		1388 (42.4%)
Medical specialty n (%)			<i>p</i> < 0.001	
Oncologists	820 (26.7%)	84 (41.4%)		904 (27.6%)
Haematologists	1040 (33.8%)	60 (29.6%)		1100 (33.6%)
Other specialists qualified in oncology ^b	1214 (39.5%)	59 (29.1%)		1273 (38.8%)
Geographical origin ^c n (%)			<i>p</i> = 0.796	
Low medical density	334 (10.9%)	19 (9.4%)		353 (10.8%)
Moderate medical density	198 (6.4%)	13 (6.4%)		211 (6.4%)
High medical density	2542 (82.7%)	171 (84.2%)		2713 (82.8%)
Type of medical practice n (%)			<i>p</i> = 0.174	
Public hospital	2051 (66.7%)	128 (63.7%)		2179 (66.5%)
Anticancer centre	421 (13.7%)	39 (19.4%)		460 (14.0%)
Private hospitals	296 (9.6%)	22 (10.9%)		318 (9.7%)
Outpatient sector	144 (4.7%)	7 (3.5%)		151 (4.6%)
Other	162 (5.3%)	5 (2.5%)		167 (5.1%)

^a ANOVA, Kruskal Wallis, Chi-2 and Fisher exact tests were used to analyse the representativeness of respondents versus non-respondents.
^b Radio-oncologists, pneumologists, gastroenterologists.
^c Regions were classified according to the density of physicians: low (68–104 physicians for 100,000 inhabitants), moderate (105–171 physicians for 100,000 inhabitants), high (172–527 physicians for 100,000 inhabitants).

**Fig. 2 – Description of the relative importance of treatment attributes and modalities.**

drugs.¹ This may be explained by perceived difficulties with controlling adherence and managing adverse events, variations in bioavailability between patients, and hepatotoxicity

associated with the use of oral chemotherapy.¹⁷ These factors may affect the safe use and effectiveness of oral chemotherapy protocols and highlight the need for data on

Table 2a – Conditional logistic regression models of physician preference in curative and palliative settings (Model 1).

Attributes and modalities	All physicians (n = 203)		Oncologists (n = 84)		Haematologists (n = 60)		Specialists (n = 59)	
	β Coeff.	p-Value	β Coeff.	p-Value	β Coeff.	p-Value	β Coeff.	p-Value
Curative setting								
Efficacy	2.114	<0.0001	2.411	<0.0001	1.701	<0.0001	9.099	N.S
Good vs. Moderate	0.227	N.S	0.159	N.S	0.203	N.S	4.567	N.S
Toxicity	0.139	N.S	3.36E-15	N.S	0.203	N.S	2.065	N.S
Good vs. Moderate	-0.204	N.S	-0.212	N.S	-0.271	N.S	0	–
Route and tariff of administration	0.146	N.S	-0.424	N.S	0.271	N.S	9.134	N.S
Oral (€14/year/patient) vs. Intravenous (€286-379/session)								
Palliative setting								
Efficacy	1.063	<0.0001	1.165	<0.0001	0.920	<0.0001	2.992	N.S
Good vs. Moderate	4.560	N.S	4.543	N.S	4.663	N.S	6.542	N.S
Toxicity	3.976	N.S	3.956	N.S	4.014	N.S	4.115	N.S
Good vs. Moderate	0.612	0.035	-0.209	N.S	0.940	N.S	8.460	N.S
Route and tariff of administration	0.506	<0.0001	0.355	N.S	0.743	0.0003	0.461	0.037
Oral (€286-379/session) vs. Intravenous (€286-379/session)								
Oral (€14/year/patient) vs. Intravenous (€286-379/session)								
NS Not significant N.A Not applicable								

Table 2b – Conditional logistic regression models of physician preference in curative and palliative setting (Model 2).

Attributes and modalities	All physicians (n = 203)				Oncologists (n = 84)				Haematologists (n = 60)				Specialists (n = 59)	
	β coeff.	p-Value	β coeff.	p-Value	β coeff.	p-Value	β coeff.	p-Value	β coeff.	p-Value	β coeff.	p-Value	β coeff.	p-Value
Curative setting														
Tolerability														
Good vs. Moderate	1.228	<0.0001	1.282	<0.0001	1.021	<0.0001	4.555	N.S						
Expected adherence	1.223	<0.0001	1.277	<0.0001	1.021	<0.0001	4.547	N.S						
Good vs. Moderate														
Route and tariff of administration														
Oral (€28/consultation) vs. Intravenous (€286-379/session)	-0.019	N.S	-0.0005	N.S	-0.059	N.S	2.17E-16	N.S						
Oral (€114/year/patient) vs. Intravenous (€286-379/session)	0.019	N.S	-0.023	N.S	0.059	N.S	0.034	N.S						
Palliative setting														
Tolerability														
Good vs. Moderate	4.691	N.S	4.670	N.S	4.764	N.S	4.663	N.S						
Expected adherence														
Good vs. Moderate														
Route and tariff of administration														
Oral (€28/consultation) vs. intravenous (€286-379/session)	0.095	N.S	-0.025	N.S	0.190	N.S	0.178	N.S						
Oral (€114/year/patient) vs. Intravenous (€286-379/session)	0.431	<0.0001	0.263	N.S	0.783	0.0002	0.359	N.S						
N.S Not significant														
N.A Not applicable														

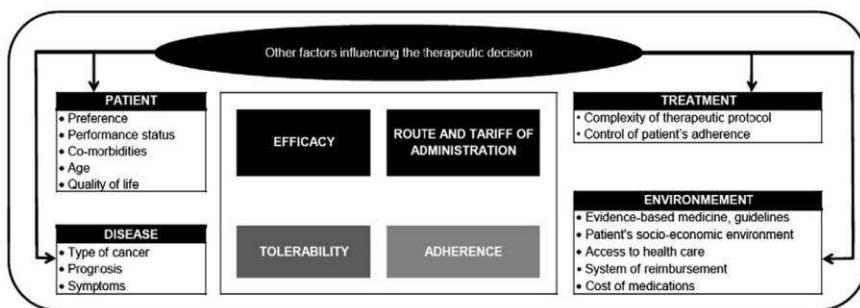


Fig. 3 – Conceptual model of medical decision-making in oncology: results of the Discrete Choice Experiment including responses to the open-question.

the effectiveness of oral chemotherapy under conditions of real-world use, which is currently poorly documented. In contrast, in the palliative setting, preference for the oral route of administration was observed, with respondents sensible to the tariff of a patient support programme. This highlights the sensitivity of healthcare providers to the issue of reimbursement that has been reported previously.^{2,3} In contrast, the reimbursement issue does not appear to influence choice in the curative setting where the economic constraint is nonetheless also important.

Without taking into account the efficacy attribute in the secondary exploratory analyses, tolerability was a key criterion in a curative setting but not in a palliative setting, where patient quality of life is especially important.⁷ As expected, we found that patient's adherence, in the curative setting, and reimbursement issues, in the palliative setting, may influence therapeutic decision.

DCE is a powerful multi-dimensional tool that can be used to analyse simultaneously the importance of multiple factors on medical decision-making, which would not be possible using unidimensional measures such as Likert scales. Despite the relative simplicity of the scenarios proposed in our questionnaire, each attribute and modality had a significant effect on preference (Model 1 and 2). They were also consistent with treatment guidelines. The DCE is also an appropriate method to test hypothetical scenarios which could be used to assess willingness-to-pay.

Several limitations of the study should be noted. In particular, the limited number of attributes and scenarios tested do not reflect the full complexity of medical decision-making in oncology. Indeed, chemotherapeutic protocols may include both oral and intravenous chemotherapy. A more detailed description of modalities for the attributes would have conducted to a better variability in treatment preferences. However, analyses were conducted on all chemotherapeutic treatments and not on a specific treatment. Thus the study objective was not adapted to a detailed description of modalities given in the questionnaire. This issue underlines a classical limit of the Discrete Choice Experiment (DCE) for which a limited number of attributes and modalities is required in terms of feasibility. Long and complex questionnaire leads to cognitive limitations and missing data. In this

respect, the results of the open question allowed us to complete the DCE identifying other factors such as patient's preference, complexity of therapeutic protocols, and type of cancer which also influence treatment choice. Secondly, the preponderance of the efficacy attribute could be interpreted as a limit of the DCE when a 'hierarchical preference' is expressed by respondents, who always chose the treatment with the best efficacy regardless of other attributes.¹⁶ Thirdly, the sensitivity of physicians to the hypothetical tariff for oral chemotherapy was not tested at different thresholds. Finally, the representativeness of the study sample was partial. The choice of variables was motivated by the use of classical variables (i.e. age, gender...), the availability of data on the CEGE-DIM database and by assumptions on the influence of certain variables such as geographical origin, medical specialty and type of medical practice on therapeutic choice. Respondents were not different from non-respondents with respect to their geographical origin and type of medical practice but they were different with respect to age, gender and medical specialty. The distribution of the study sample by age was quite similar to that described in the National Council of the College of Physicians (CNOM) report (2011) presenting the physicians demographic characteristics. The way of administering the questionnaire over a web-based interface may contribute to the younger age of respondents compared to non-respondents. We achieved a higher participation rate in men (65%) than in women (35%). This figure seems to be consistent with data reported on the repartition of men and women among medical activities since the proportion of men involved in oncological specialties is higher than that of women (55% versus 45%, respectively). Finally, since cancer management is mainly the responsibility of oncologists, this specialty may have been more likely to participate and may contribute to explain the higher participation rate of oncologists.

In conclusion, our results suggest that tariff considerations as well as therapeutic efficacy play a determinant role when a choice is possible between oral and intravenous chemotherapy. Differences between curative and palliative settings highlight the importance of the therapeutic goal on treatment choice. In the palliative setting, the oral route of administration was preferred by physicians who were receptive to the imaginary scenario of oral chemotherapy with a

hypothetical higher tariff. This point should be taken into account when developing programmes for the safe use of oral chemotherapy involving patient education and healthcare coordination, and which need to be taken into account in hospital tariffs.

Ethics

The study design was approved by the CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) under the declaration No. 1441480.

Conflict of interest statement

Laure Benjamin is a doctoral fellow whose researches are financed by GlaxoSmithKline (GSK) and the ANRT (Association Nationale pour la Recherche et la Technologie). François-Emery Cotté is employee of GSK. Qualees and Stat Process are Contract Research Organizations (CROs). Thomas Bachelot declares participating in a board of experts for GlaxoSmithKline (GSK). Gwenaëlle Vidal-Trécan declares no conflicting interest.

Role of the funding source

Funding for the study was provided by GSK and had no influence on the study design, execution and publication of results.

Authors' contributions

Laure Benjamin was responsible for the study design, monitoring, some statistical analyses, statistical interpretation and manuscript writing. François-Emery Cotté helped in the study design, statistical interpretation and manuscript preparation and review. Caroline Philippe was responsible for the recruitment of participants and data collection. Florence Mercier designed the DCE questionnaire and performed the statistical analyses. Thomas Bachelot helped in the questionnaire design and was responsible for questionnaire approval and manuscript review. Gwenaëlle Vidal-Trécan contributed to the study design, recruitment, manuscript preparation and submission. All authors reviewed and approved the manuscript.

Acknowledgements

The author wishes to thank GlaxoSmithKline for financial support, Mohammed Bennani (Qualees, Paris, France) for technical assistance in the study design and monitoring data collection, Adam Doble (Foxymed, France) for reviewing the manuscript. We thank all physicians who helped in preparing and testing the questionnaire, especially Pr. François Goldwasser (Département d'Oncologie, Hôpital Cochin, Paris, France), Dr. Raphaël Itzykson (Institut Gustave Roussy, Villejuif, France), Dr. Vincent Lévy (Hôpital Avicenne, Paris, France)

and Dr. Marie-Catherine Quarre (Unité d'Hématologie, Hôpital Cochin, Paris, France). The authors would like to address their sincere thanks to all participating physicians for their time and effort in completing the questionnaire.

REFERENCES

1. Catania C, Didier F, Leon ME, et al. Perception that oral anticancer treatments are less efficacious: development of a questionnaire to assess the possible prejudices of patients with cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;92(3):265–72.
2. Hart J, Salman H, Bergman M, et al. Do drug costs affect physicians' prescription decisions? *J Intern Med* 1997;241(5):415–20.
3. Jacobson M, O'Malley AJ, Earle CC, et al. Does reimbursement influence chemotherapy treatment for cancer patients? *Health Aff (Millwood)* 2006;25(2):437–43.
4. Lee WC, Joshi AV, Woolford S, et al. Physicians' preferences towards coagulation factor concentrates in the treatment of Haemophilia with inhibitors: a discrete choice experiment. *Haemophilia* 2008;14(3):454–65.
5. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15(1):110–5.
6. Muhlbacher AC, Nubling M. Analysis of physicians' perspectives versus patients' preferences: direct assessment and discrete choice experiments in the therapy of multiple myeloma. *Eur J Health Econ* 2011;12(3):193–203.
7. O'Neill VJ, Twelves CJ. Oral cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond. *Br J Cancer* 2002;87(9):933–7.
8. Johnson PE. Changes in reimbursement rates and rules associated with the Medicare Prescription Drug Improvement and Modernization Act. Introduction. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(21 Suppl. 7):S2–6.
9. Weingart SN, Brown E, Bach PB, et al. NCCN Task Force Report: oral chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6(Suppl. 3):S1–14.
10. Berchi C, Dupuis JM, Launoy G. The reasons of general practitioners for promoting colorectal cancer mass screening in France. *Eur J Health Econ* 2006;7(2):91–8.
11. Ettinger DS, Grunberg SM, Hauber AB, Mohamed AF. Evaluation of the relative importance of chemotherapeutic and antiemetic efficacy in various oncologic settings. *Support Care Cancer* 2009;17(4):405–11.
12. Ng AK, Li S, Neuberg D, et al. Factors influencing treatment recommendations in early-stage Hodgkin's disease: a survey of physicians. *Ann Oncol* 2004;15(2):261–9.
13. Bridges JF, Hauber AB, Marshall D, et al. Conjoint analysis applications in health – a checklist: a report of the ISPOR Good Research Practices for Conjoint Analysis Task Force. *Value Health* 2011;14(4):403–13.
14. Green C, Gerard K. Exploring the social value of health-care interventions: a stated preference discrete choice experiment. *Health Econ* 2009;18(8):951–76.
15. Ryan M. A role for conjoint analysis in technology assessment in health care? *Int J Technol Assess Health Care* 1999;15(3):443–57.
16. Berchi C, Launoy G. Principle, strengths and weaknesses of discrete choice modelling for eliciting public preferences for health care. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2007;55(2):133–9.
17. Lokic F. Toxicité des chimiothérapies orales. *Oncologie* 2007;9:HS37–=O>HS40.

Original article

Budget impact analysis of the use of oral and intravenous anti-cancer drugs for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer

Laure Benjamin

Epidémiologie, évaluation et politiques de santé (EA4069), Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France, École des hautes études en santé publique (EHESP), Rennes, France, and Pharmaco-Epidemiology and Health Outcomes Research, GlaxoSmithKline, Marly le Roi, France

Valérie Buthion

COACTIS EA 4161, Université de Lyon, ISH, Lyon, France

Michaël Iskedjian

Bechara Farah

Pharmideas Europe SAS, Lyon, France

Catherine Rioufol

Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Sud, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Pierre Bénite, Université Claude Bernard Lyon 1, EMR UCBL/HCL 3738, Lyon, France

Gwenaëlle Vidal-Trécan

Epidémiologie, évaluation et politiques de santé (EA4069), Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France, Unité de santé publique, gestion des risques et qualité, AP-HP, Hôpitaux universitaires Paris Centre, Hôpital Cochin, Paris, France, and Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de médecine, Paris, France

Address for correspondence:

Laure Benjamin, Laboratoire GlaxoSmithKline, Pharmaco-Epidemiology and Health Outcomes Research, 100 route de Versailles, 78163 Marly le Roi Cedex, France.
Tel.: +33 1 39 17 91 68; Fax: +33 1 39 17 86 00; laure.l.benjamin@gsk.com

Keywords:

Breast cancer – HER2-positive – Trastuzumab – Lapatinib – Budget impact – Preventable hospitalizations – Cost savings

Accepted: 7 September 2012; published online: 26 September 2012
Citation: J Med Econ 2012; 1–12

Abstract

Objectives:

Two anti-cancer drugs are currently approved for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): trastuzumab-based therapy (TBT) administered intravenously as first line therapy until disease progression and lapatinib, an oral self-administered dual therapy with capecitabine (L+C) as second intention for patients who continue to progress despite TBT. In current practice, TBT is still prescribed beyond disease progression. In addition to medical reasons, the difficulty to switch eligible patients to oral drugs may also be explained by economic reasons. Thus, we aimed at comparing the budgetary impact of TBT and L+C for progressing HER2+MBC after TBT from the French Health Insurance perspective.

Methods:

A budget impact analysis was performed on a 3-year time horizon (2012–2014) to simulate a dynamic cohort of 4182 HER2-positive patients with a progressing MBC treated with TBT (73%) and L+C (27%). The model was adjusted on progression-free survival (PFS). Office visits, clinical evaluations, drug acquisition, administration costs, and transportation costs obtained from the literature and published databases were considered.

Results:

In the base case analysis (2012), the annual treatment cost per patient for TBT (€36,077) was 2-times higher than that of L+C (€17,165). Using L+C for all patients ($n=4182$) would avoid €34.8 million of drug administration and transportation costs. Hospital costs represented 1% vs 88%, while community costs represented 99% vs 12% of L+C and TBT treatment costs, respectively. The lack of direct comparison PFS and treatment dosage modification data were the main limitations. However, no major changes from baseline results were observed from sensitivity analyses.

Conclusions:

Despite a slightly higher acquisition cost, the treatment cost of L+C remains lower than that of TBT, and it is the only approved anti-HER2 treatment for HER2-positive patients with progressing MBC. Based on this, it seems important to consider the potential savings for Health Insurance with the use of oral drug due to the reduction of outpatient hospitalizations. Such reductions may result in a subsequent budget reduction for hospitals, but may also provide those facing acute medical activity with opportunities to better manage other diseases whose treatment cannot be externalized.

Introduction

Breast cancer (BC) is the most frequent tumor in women. Worldwide, 1.38 million new cases of BC occur each year, with more than 400,000 deaths¹. France registers one of the highest incidence rates of BC in Europe, with more than 50,000 new cases per year and with a 22% mortality rate². Approximately

20% of patients with BC over-express the Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2-positive)³, a protein causing higher tumor aggressiveness and risk of developing metastases⁴.

Two drugs are currently approved for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). Trastuzumab (Herceptin; a registered trademark of Roche, Roche Registration Limited, UK), a monoclonal antibody administered by intravenous route was approved by the Food and Drug Administration (FDA, 1998) and the European Medicines Agency (EMA, 2000) as a monotherapy or in combination with cytotoxic agents (i.e., paclitaxel, docetaxel) or an aromatase inhibitor⁵. It has been observed that trastuzumab continues to be widely used by clinicians even after disease progression as off-label drug use^{6,7}, and has been adopted as a standard of care by many clinicians⁸. Some studies have shown that continuing with trastuzumab-based therapy (TBT) beyond progression may improve survival without substantial increase in cardio-toxicity^{7,9,10}. Ten years after and from the EGF100151 trial results¹¹, the FDA (2007) and EMA (2008) granted market authorizations for lapatinib (Tyverb; a registered trademark of GlaxoSmithKline, Glaxo Group Ltd, UK), an oral small-molecule inhibitor of the HER2/ErbB2 tyrosine kinase receptor for use in combination with capecitabine (Xeloda; a registered trademark of Roche) (L+C) in patients with metastatic disease progression who have received prior therapy including an anthracycline, a taxane, or trastuzumab. According to guidelines, upon disease progression on first line therapy, metastatic patients should be switched to lapatinib¹².

Since lapatinib became available, it may be suggested that other reasons than the clinical efficacy contribute to explain the current dilemma of switching to lapatinib or continuing with trastuzumab. This issue highlights the current debate on the competitive access of drugs available both in oral and intravenous forms and which can be explained by medical as well as economical reasons¹³. Despite patients' preference for the oral route of chemotherapy administration¹⁴, there are several barriers to the use of oral anti-cancer drugs (OAD) for patients as well as for healthcare providers. Explanation of therapeutic protocol, control of treatment adherence, and monitoring of side-effects, therapeutic education, and phone monitoring to assist patients in the self-management of their disease require additional time which is currently not taken into consideration in the per-case payment of hospital activities in most countries¹⁵. In the current French healthcare system, the prescription of OAD is based on physician fees for outpatient visits, while the administration of intravenous anti-cancer drugs is performed through outpatient hospitalizations that generate medical activities for hospitals and therefore a higher income. The per-case payment system of medical activities and the organization of cancer care centered on hospitals may actively

contribute to reducing the patient access to OAD. In the US, beneficiaries of the Medicare insurance program (MIP) may also face issues regarding their access to OAD, since there is no full parity between oral and intravenous reimbursement. The reimbursement of OAD is limited to a restrictive list of OAD with intravenous equivalence covered by the Medicare standard insurance. Since the adoption of the Medicare Prescription Drug Improvement And Modernization Act (2003), the beneficiaries of the MIP are provided with an annual extra-coverage (\$2850 covered with a 5% copay) provided by private insurers in order to better cover the cost of drugs. Despite this measure, patients still have to face various out-of-pocket expenses depending on their private insurances which prevent those with low income to be treated with OAD^{16,17}. As in the French healthcare system, the US healthcare plan does not compensate additional time spent to manage compliance and adverse side-effects for OAD which are self-administered in a community setting. This may contribute to explain the difficulty for hospitals to switch eligible patients from an intravenous to an oral route of chemotherapy administration.

Furthermore, studies have drawn attention to the high acquisition cost of OAD^{18,19}. In a global context of rationalization of healthcare expenditures and optimization of healthcare organization due to higher economic constraints, it appears relevant to analyze the real impact of medical strategies. A budget impact model (BIM) is a useful tool routinely used by insurers as well as by providers to simulate the financial impact of introducing a new drug and contributing to the health technology assessment in pre-market authorization. Nonetheless, BIM may also be a relevant tool in post-market authorization in order to review the budgetary impact of health technologies and to highlight the economic issues related to their use in real-world medical practice²⁰.

To our knowledge, no study about the budget impact of oral vs intravenous anti-cancer drugs in HER2-positive MBC based on the medical practice has been published. Therefore, we attempted to fill this gap by measuring the healthcare costs of L+C compared to TBT in the treatment of progressing HER2-positive MBC from the French Health Insurance perspective. As a secondary objective, we aimed at estimating the preventable hospitalization and transportation costs and the cost transfer from the hospital sector to the community (i.e., out-of hospital sector) induced by the use of L+C.

Methods

Purpose of the model

A budget impact model was developed to compare the cost of treatment with TBT beyond disease progression (scenario 1) to that of L+C (scenario 2) from the second-line

therapy of HER2-positive MBC. We thought this comparison was appropriate since it reflects the current medical practice in France where most patients continue to be treated with TBT despite disease progression. The model framework was performed following the published guidelines on budget impact analyses²¹ and was developed using an Excel spreadsheet. Guidelines on the management of breast cancer were analyzed and semi-directive interviews with healthcare professionals (oncologist, nurse, and pharmacist) have been conducted to describe the treatment pathways in real practice and to validate assumptions on healthcare resource use for each scenario.

Perspective and time horizon

The model was developed to analyze the 3-year projected budget impact (2012–2014) of TBT vs L+C from the perspective of the French National Health Insurance. A prospective perspective was considered relevant with regards to the evolution of important parameters such as the target population growth, the evolution of market share, and the hospital setting. This time horizon and not a longer one was considered relevant for the analysis regarding the fast evolution of anti-cancer drugs and treatment patterns in oncology.

Patient population

The baseline target population of the model was defined as all patients with a progressive HER2-positive MBC who were previously treated with chemotherapy or trastuzumab in the metastatic setting and who may initiate a second line therapy and more. We included in the analysis patients who required second line therapy and, of those, patients who had progression-free survival (PFS) without major side-effects. The drop-out rate was applied to the baseline target population and was determined from the use of progression-free survival data and toxicities described below. The prevalence of MBC was estimated to be 43,707 patients from a preliminary *ad hoc* analysis of the French national hospital database (PMSI database, 2010)²². The proportion of HER2-over-expression was assumed to be 20% in the metastatic setting based on expert opinion. Thus, the prevalence of HER2-positive MBC was estimated to be 8741 patients, of whom 92% were assumed to be previously treated with chemotherapy and trastuzumab in the first metastatic line (CancerMPact®, Patient Metrics, KantarHealth, 2010). The distribution of these patients among first metastatic line and second metastatic line and more was estimated to be 48% and 52%, respectively, from expert opinion (French Transparency Committee Opinion on lapatinib, July 2008)²³. Therefore, the baseline target population of the model could be estimated to 4182 patients. Each year of the time horizon of the model simulates a cohort of new

patients diagnosed and treated for their disease. We applied a 1.1% annual growth rate to the baseline target population of the model in order to take into account the growing incidence of cancer over the period 2012–2014 (i.e., 4182, 4228, and 4275 patients in 2012, 2013, and 2014, respectively) (CancerMPact®, Patient Metrics, KantarHealth 2010).

Structure of the model and general parameters

The model took into account the distribution of the target population among treatments (TBT vs L+C) and the type of hospital (public or private), the growth rate of the target population over 2012–2014 and the discontinuation rate between each cycle of chemotherapy due to treatment efficacy, toxicity, or death (i.e., length of treatment). The general parameters of the model are summarized in Table 1.

Treatment modalities

Scenario 1 simulated a cohort of patients treated with TBT during a 1-day hospital stay which accounts for 91.5% of chemotherapy sessions (PMSI database, 2010). Scenario 2 simulated a cohort of patients treated with L+C based on a self-administration of treatment at home. The allotment of the target population between the two scenarios (73% and 27% for Scenario 1 and 2, respectively) was based on unpublished market data (KantarHealth). In the HERMINE study ($n=623$), an observational study evaluating the use of trastuzumab beyond progression; trastuzumab was used in combination with chemotherapy in 94% of cases, mostly with paclitaxel, vinorelbine, and docetaxel²⁴. These drug combinations had no influence on the cost of treatment because the cost of paclitaxel, vinorelbine, and docetaxel (since March 1st 2012) is included in the cost of chemotherapy administration sessions.

We also introduced a variation regarding the evolution of the distribution of patients between the two scenarios, based on the assumption of an increasing number of patients treated with OAD, while the number of patients treated with intravenous chemotherapy may be expected to decrease over the time horizon of the model. This assumption was drawn from a report of the French National Cancer Institute which estimated that the sales associated with OAD increased from €16 million to €382 million over 2000–2008²⁵. This trend is not expected to fade away since experts estimated that 25% of anti-cancer drugs under development will be available in oral form¹⁷. Finally, the growth of the target population was taken into account over the period 2012–2014 and based on the assumption of a 1.1% annual growth (CancerMPact®, Patient Metrics, KantarHealth 2010) which is consistent with the increasing incidence of breast cancer.

Table 1. Epidemiological parameters and healthcare resources used in the model (base case value and Min–Max values used for sensitivity analyses).

	Source	Base case value	Min	Max
Epidemiological parameters				
<i>Study population</i>				
Target population (λ)	PMI database (2010), Expert opinion	4182	2718	5227
Proportion of patients over-expressing HER2 (%)	Ross et al. ³ , Purdie ³³	20	13	25
Annual growth rate of the target population (%)	CancerIPact ³⁴	1.1	—	—
Body surface area (BSA) (m ²)	Rezai K et al. ³²	1.67	1.40	2.22
Average weight (kg)	Rezai K et al. ³²	65	45	110
<i>Treatment pattern</i>				
Patients treated with TBT/L + C (%)	Market data (KantarHealth), INCA ²⁵	73/27	—	—
Annual growth rate of the treated population with L + C	Market data (KantarHealth), INCA ²⁵	9.8	—	—
Chemotherapy session performed in public/private hospitals (%)	PMI database (2010) ³⁵	68/32	—	—
Annual growth rate of chemotherapy performed in public hospitals (%)	PMI database (2006–2010) ³⁶	2.8	—	—
Duration of a cycle (days)	Guidelines ²³	21	—	—
Progression-free survival (PFS) with TBT/L + C	Extra et al. ²⁴ , Kroep et al. ²⁶	†/‡	—	—
Drop-out rate due to toxicity for patients treated with L + C	Kroep et al. ²⁶	4%	—	—
Healthcare resources use and unit costs				
<i>Office visits</i>				
General practitioner (GP)	Conventional fees ²⁷	€23	—	—
Annual fees for the follow-up of patients with chronic disease (GP only)	Conventional fees ²⁷	€40	—	—
Oncologist	Conventional fees ²⁸	€28	—	—
Fictive adjusted consultation fees for longer time consultation (for oncologist)	Benjamin et al. ¹³	€31	—	—
Fictive annual tariff per patient for follow-up and therapeutic education	Benjamin et al. ¹³	€83	—	—
<i>Clinical evaluation</i>				
First clinical evaluation (TBC/L + C)	NABM ²⁹ , CCAM ³⁰	€138/€124	—	—
Follow-up (TBT and L + C)	NABM ²⁹ , CCAM ³⁰	€115	—	—
Re-evaluation at the end of each cycle (TBT and L + C)	NABM ²⁹ , CCAM ³⁰	€138	—	—
<i>Treatment and chemotherapy administration</i>				
Trastuzumab as monotherapy; loading dose/subsequent weekly dose	BDM ³¹	€1049/€524	—	—
Daily cost of L + C	BDM ³¹	€113	—	—
Outpatient hospitalization: public hospital/private hospital	Officials tariffs ⁴	€386/€295	—	—
Cancer care network	Burthorn et al. ³⁷	€174	—	—
Home hospitalization: public/private	ENIC HAD ³⁸	€181/€158	—	—
Transportation cost	Weill et al. ³⁴	€14	—	—
Inflation rate (%)	Eurostat ³⁵	3.1	—	—

†/‡ PFS data for TBT and L + C were extracted from Extra et al.²⁴ and Kroep et al.²⁶, respectively (Figure 1).

Hospital setting

The percentage of patients treated with chemotherapy during a 1-day hospital stay among public and private hospitals was introduced in the model to take into account the variability of costs between public and private sectors. The distribution rate was determined from the PMSI database analysis: 68% and 32% for public and private hospital, respectively. The evolution of the hospital setting over 2012–2014 was also considered, since the number of chemotherapy sessions is growing in the public sector, while it has been decreasing in the private sector over the period 2006–2010 (PMSI database, 2010). The evolution which was observed between 2006–2010 was extrapolated to the period 2010–2014 from the assumption of a linear trend.

Length of cycles and treatment discontinuation rate

A total of 17 cycles of chemotherapy were considered over a year. The length of a chemotherapy cycle was set to 21 days corresponding to one-cycle of L+C and to three doses of TBT. The model was adjusted on drop-out rate between each cycle due to disease progression, toxicity inducing a change or cessation of therapeutic protocol, and death (i.e., dynamic cohort). From the baseline target population, only patients with stable disease (i.e., PFS) were analyzed, considering that patients with disease progression, those who died, or those presenting major side-effects are no longer treated with the therapies under evaluation (i.e., TBT and L+C). We applied a discontinuation rate to the baseline target population which was calculated from the PFS data and toxicity. The indirect comparison of PFS data was drawn from published survival analysis on patients with HER2-positive advanced breast cancer treated with L+C²⁶ or TBT²⁴. We selected data from observational studies since they reflect the effectiveness of treatment in real-life practice contrary to clinical trials where efficacy, tolerance, and treatment adherence may be over-estimated compared to those in real-life settings, due to the enhanced monitoring of patients. The PFS data for TBT were extracted without any additional adjustment for toxicity, since Extra *et al.*²⁴ did not mention any unexpected toxicity in their study. The PFS data for L+C were extracted from Kroep *et al.*²⁶ and were adjusted for major toxicity because toxicity resulted in withdrawal in 4% of patients from the study. These withdrawals were in addition to those who developed disease progression. Hence, discontinuation due to toxicity was only applied to the L+C arm, and we assumed that discontinuation due to toxicity in the TBT arm was included in the progression discontinuation rate (Figure 1).

Healthcare resource use and costs estimation

The analysis included both direct medical costs and non-medical costs (i.e., transportation costs) (Table 1). The use

of healthcare resources per cycle included a first specialist consultation for treatment prescription (i.e., outpatient physician consultation), specialist and general practitioner (GP) consultations for follow-up, clinical examinations before treatment initiation and for monitoring (i.e., complete blood cell count, hepatic function test, left ventricular ejection fraction, echocardiogram, blood ionogram), treatments, chemotherapy sessions, and medical transportation. Physician consultation fees were drawn from the published conventional fees^{27,28}; clinical examination costs were estimated from the French Nomenclature of Medical Biology Procedures (NABM)²⁹ and the Common classification of medical acts (CCAM)³⁰. Treatment costs were calculated on the basis of unitary cost from the published drug database (BDM, Base des Médicaments et Informations Tarifaires)³¹. The mean body surface area (BSA) reported in the literature was used for calculating the medication costs according to the recommended dosing schemes³². In the base case analysis, the cost of TBT was based on trastuzumab given weekly with a first loading dose (4 mg/kg) and then subsequent weekly doses (2 mg/kg)³³. The cost for L+C was based on lapatinib (1250 mg/day) given continuously in combination with capecitabine (1000 mg/m²) given twice daily for 2 weeks in a 3-week cycle (21 days)¹². Cost for transportation was drawn from a publication presenting data from the Health Insurance database on the costs associated with chronic diseases in a French region³⁴ and was up-dated to take into account the inflation rate over the period 2003–2012³⁵. Finally, the cost of managing the most frequent adverse events such as nausea and vomiting were not included in the analysis since they were deemed similar in both scenarios.

In this analysis, hospital costs included oncologist' outpatient consultations (for public hospitals only), drugs, and outpatient hospitalizations for chemotherapy administration. Community costs included medical examinations (i.e., biological and physical exams were assumed to be performed in private laboratories), GP consultations, oncologists' outpatient consultations (for private hospitals only), and drugs delivered by private pharmacies. Hospital costs are indirectly financed by the Health Insurance because they are firstly supported by the budget of hospitals and then reimbursed by the Health Insurance, while the community costs are directly reimbursed by the Health Insurance to the patient (anti-cancer drugs are fully reimbursed to the patient).

Sensitivity analyses

One-way deterministic sensitivity analyses were performed on the base-case analysis (for 2012) for parameters that could influence the results of the model, from ranges observed in the published literature or based on expert opinion: the total annual cost for the entire study

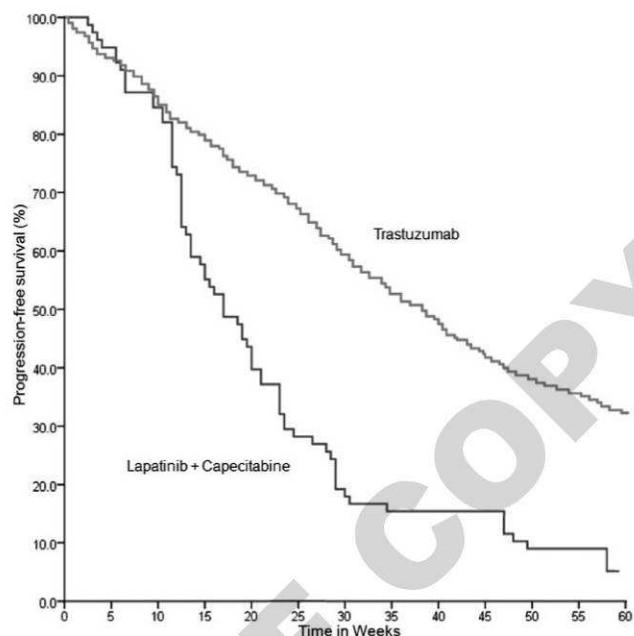


Figure 1. Indirect comparison of progression-free survival data extracted from the published literature and used in the model for the treatment discontinuation rate calculations of each treatment. The figure illustrates the progression-free survival (PFS) data for trastuzumab-based therapy (TBT) and lapatinib in combination with capecitabine (L + C), extracted for each cycle from Extra *et al.*²⁴ and Kroep *et al.*²⁶, respectively. The time to progression was defined as time from treatment initiation to disease progression or death. The median time to progression was 8.6 months for patients treated with TBT and 4.0 months for patients treated with L + C.

population (i.e., rate of HER2-over-expression) and on the total annual cost of scenario 1 and scenario 2 (i.e., average weight and mean BSA, administration frequency of TBT, percentage of patients treated with L + C, and PFS data for patients treated with L + C). For the base case analysis, we used a rate of 20% of HER2-over-expression, but this proportion varies from 13–25% in the literature and may have an impact on the overall healthcare costs³. The variation of BSA and weight may also have an impact since the dosage of drug is based on BSA and weight. Trastuzumab may be alternatively given every 3 weeks in a metastatic setting that may reduce outpatient hospitalization and transportation costs. The sensitivity analysis on progression-free survival for lapatinib-based therapy was carried out with clinical trial data from Geyer *et al.*¹¹ which reported a higher PFS, more comparable to data used for TBT, and that could result in a higher cost for the L + C scenario. Finally, we performed a sensitivity analysis on the percentage of patients treated with L + C since OAD are assumed to substantially reduce overall healthcare costs.

In light of current debates on alternative cancer care and valuation of hospital activities related to OAD,

we also conducted exploratory sensitivity analyses. Such analysis was carried out on the cost of chemotherapy administration which varies according to the type of hospitalization (i.e., home hospitalization or cancer care network) (scenario 1). Chemotherapy sessions are mostly performed during 1-day hospital stays, but some are also performed during home hospitalization³⁶ or in cancer care networks³⁷, and could potentially reduce the cost of the intravenous chemotherapy administration. This proportion can vary widely from one hospital to another depending on the policies applied in each institution. These types of care management could increase in the coming years. A second exploratory sensitivity analysis was performed on the 1-year cost of treatment of scenario 2 by adjusting the consultation fees to the longer time required for consultation (i.e., fictive consultation fees) and by integrating a fictive annual tariff for patient support provided by hospital staff members (i.e., therapeutic education, phone monitoring)¹³. This analysis was assumed to be relevant with regards to the current debate on the lack of compensation of additional time spent to manage patients treated with OAD.

Table 2. Results of the 3-year budget impact for the whole study population in Euros ($n=4182$).

Time horizon	2012	2013	2014
Scenario 1 (TBT)	110,137,855	96,547,953	82,599,702
Public hospital	77,125,158	69,248,847	60,643,430
Private hospital	33,012,697	27,299,107	21,956,272
Scenario 2 (L+C)	19,381,278	26,706,540	34,190,613
Total budgetary impact	129,519,134	123,254,493	116,790,315
Cost difference ($\Delta = S1 - S2$)	90,756,577	69,841,413	48,409,090

Results

Base case analysis

Budget impact of trastuzumab-based therapy vs lapatinib-based therapy

In the base case analysis (2012), on average the 1-year cost of treatment per patient, including administration and non-drug costs, was for TBT twice as much (€36,077) as that of L+C (€17,165). The total annual cost for patients treated with TBT ($n=3053$) was €110,137,855, while it was estimated to €19,381,278 for patients treated with L+C ($n=1129$) in 2012. Thus, the difference between the total cost of TBT (€110,137,855) and L+C (€19,381,278) was estimated to €90,756,577 and corresponds to the cost associated with the off-label use of TBT beyond disease progression in the population, since L+C is the only therapy currently approved for the treatment of progressing HER2-positive MBC after TBT in metastatic settings. Assuming that the market share of L+C increases linearly over the time horizon of the model, the total 1-year cost for the whole study population ($n=4182$) decreased from €129,519,134 to €116,790,315 over the period 2012–2014 (i.e., from €110,137,855 to €82,599,702 for TBT and from €19,381,278 to €34,190,613 for L+C). This pattern would represent a potential savings of €12,728,819 for the Health Insurance over the 3-year time horizon (Table 2).

Cost savings and costs transfer between the hospital and the community sectors

The use of oral chemotherapy instead of intravenous chemotherapy in the study population would avoid 25,357 outpatient hospitalizations for chemotherapy administration, representing cost savings of €9,056,050 in the base case analysis (2012). The use of oral chemotherapy would also avoid a cost of transportation of €351,815. Hospital costs and community costs accounted for 1% and 99% of the treatment cost of L+C, while they accounted for 88% and 12% of the treatment cost of TBT. The relative comparison of cost differences in cost components

between each scenario shows that the acquisition cost of L+C was higher than that of TBT, but the total cost of L+C was offset by the absence of drug administration cost and by fewer transportation costs. The budget impact analysis of TBT compared to L+C highlights that TBT have a lower budget impact in terms of physician consultation and acquisition drug compared to L+C (Figure 2).

Sensitivity analysis

When the BSA (1.40–2.22) and weight (45–110) were altered, the total cost of TBT varied between €92,633,931 and €149,521,685, while the cost of L+C varied between €18,940,548 and €20,243,175. When the HER2-over-expression varied from 13–25%, the total cost of the whole population varied between from €84,178,146 to €161,883,432. The administration of trastuzumab every 3 weeks instead of a weekly administration would reduce the total treatment cost for TBT by 66%. The use of PFS data from Geyer *et al.*¹¹ showed that a better PFS would result in an increased total treatment cost for lapatinib-based therapy (€28,645,595 instead of €19,381,278). The exploratory sensitivity analyses showed that the total cost for TBT may vary between €99,005,534 and €91,598,885 and €90,868,618 when chemotherapy administration is performed during public or private home hospitalization or in a cancer care network, respectively. For scenario 2, adjusting the consultation fees and implementing a tariff to compensate hospital time required for therapeutic education would increase the total treatment cost of L+C by 0.5%, which would remain lower than that of TBT (Figure 3). Finally, the analysis on the conversion from L+C to TBT showed that the higher the proportion of patients treated with L+C is, the higher the overall healthcare cost decreases. The optimal cost of treatment of the whole population is achieved when 100% of the population is treated with L+C. A neutral point is achieved when 67.8% of patients are treated with L+C while 32.2% are treated with TBT (Figure 4).

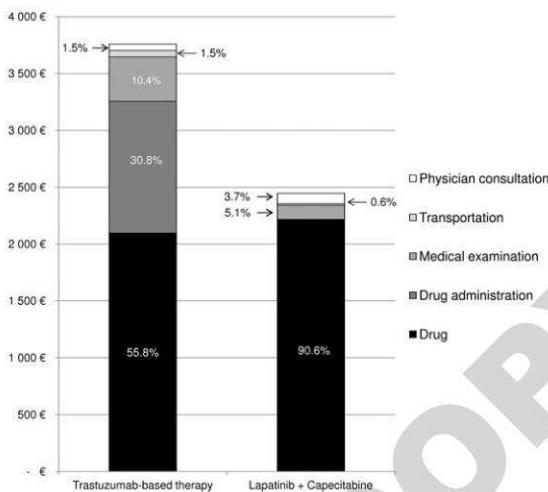


Figure 2. Distribution of the cost of treatment per patient and per cycle for trastuzumab-based therapy (TBT) and lapatinib in combination with capecitabine (L + C).

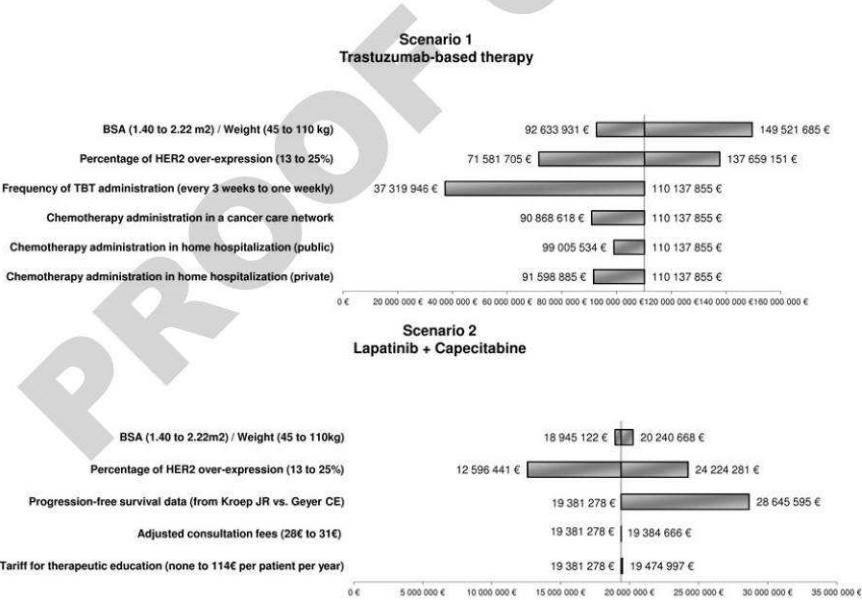


Figure 3. Sensitivity analyses performed on the annual cost for the whole population in each scenario. BSA and weight are dependent variables which were varied simultaneously in the model.

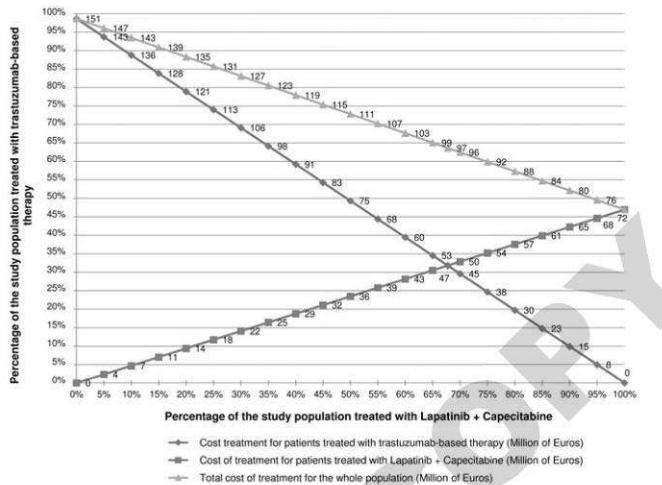


Figure 4. Sensitivity analyses performed on the conversion from trastuzumab-based therapy to lapatinib-based therapy.

Discussion

The objective of this study was to perform a budget impact analysis to compare the healthcare costs of trastuzumab-based therapy (TBT) vs lapatinib combined with capecitabine (L+C) in the treatment of progressing HER2-positive metastatic breast cancer after TBT and to quantify the potential saving of healthcare resources induced by the cost transfer from hospitals to the community setting.

This analysis determined that the cost of treatment with L+C is lower than that of TBT. The higher cost of oral drug is offset by the avoided cost of intravenous chemotherapy administration and medical transportation. Even if OAD may help to reduce the overall healthcare costs, we have to mention that the increasing resistance to anti-cancer drug therapies would also lead to the increasing concomitant use of anti-cancer drug therapies and, thus, to a potential increasing cost of cancer treatments. These results were especially sensitive to the percentage of HER2-over-expression among MBC that remains difficult to estimate with regards to heterogeneous data in the literature. The analysis of costs components showed that the cost of medical examinations was higher for TBT due to the monitoring of cardiotoxicity, and that the cost of physician consultation was higher for L+C due to additional GPs' consultations fees for the follow-up of patients. The use of L+C modifies also the allocation of healthcare resources use between hospital and community. OAD allows avoiding outpatient hospitalizations costs for the Health insurance but it also induces a loss of revenue for

hospitals. This cost transfer could contribute to explain the dilemma to switch from an intravenous to oral route of chemotherapy administration. As a consequence, OAD also have an impact on the role of healthcare providers. GPs as well as nurses and pharmacists may be more involved in the monitoring of patients. Finally, OAD also induces a shift of treatment responsibility from physicians to patients, resulting in a smaller control of adherence which may alter the treatment effectiveness and tolerability if patients are not compliant to their treatment and which may result in increasing costs to manage adverse events and changes of treatment protocol not taken into account in the model. This point would suggest that, in addition to economic considerations, the selection of suitable patients to OAD may also play a significant role since not all patients are eligible to these therapies. Age, performance status, quality-of-life, co-morbidities, patient's preferences and socio-economic environment, complexity of therapeutic protocol, type, and stage of cancer may also influence the choice for OAD¹³.

Our results also provided the first estimation of chemotherapy administration in home hospitalization (tariffs on home hospitalization were first published in December 2011)³⁸. Chemotherapy administration through a cancer care network or home hospitalization may be a less expensive alternative to outpatient hospitalization. In addition, adjusting consultation fees to a longer consultation time and adding a tariff to compensate additional time spent to manage compliance and adverse side-events for OAD would only increase the cost of patients management with L+C by 0.5%, which would remain lower than

that of TBT. Nevertheless, this simulation was limited to the impact for the Health insurance to fulfil the perspective adopted in this study. It does not take into account the cost to hospitals for training medical staff and the cost of healthcare re-organization to provide patients with this therapeutic education. No published data are available on the cost of therapeutic education in France, which limits the exploratory analyses on this topic.

The comparison of our results to those of the literature remains difficult since, to our knowledge, no other budget impact model has been published on this topic. Nonetheless, several studies comparing the cost of capecitabine administered orally and intravenously for the treatment of colorectal cancer have confirmed the cost savings induced by the conversion from intravenous to oral anti-cancer drugs.^{39,40,41} Lau *et al.*⁴² performed a 1-year budget impact analysis on the cost saved with conversion from intravenous to oral chemotherapy on four targeted intravenous drugs, and reported a potential saving of €1,666,759 in the year 2010 within a US teaching hospital. Only two cost-effectiveness and cost-utility studies with lapatinib and capecitabine have been published. The authors have concluded to a non-acceptable cost-effectiveness or cost-utility ratio of the L + C arm vs the C arm from the US and UK health plan perspective. Our results may not be extrapolated to all types of cancer. The issue of competitive access to oral and intravenous drugs depends also on the availability of OAD per type of cancer. In some disease areas, intravenous chemotherapy administration is still the dominant form.

Budget impact analysis is routinely used to estimate the financial impact of new health technologies. However, this method leads to a partial evaluation of the impact, since efficacy criteria are usually not included in the analyses. To address this classical limit, we indirectly took into account the treatment efficacy of TBT and L + C, through an indirect comparison, by introducing discontinuation rates in the model with PFS data drawn from the literature. Although treatment adherence is a key clinical and an economic issue for OAD, the lack of data prevented us from conducting sensitivity analyses on the level of adherence. We attempted to fill this gap by using PFS data from an observational study that may reflect real-world treatment use including adherence and its impact on treatment efficacy. The sensitivity analyses performed on PFS data showed that a higher PFS resulted in a higher number of patients treated and, thus, in a higher total cost of treatment in Scenario 2, resulting in reduced cost difference between TBT and L + C. We must notice the limit of the indirect comparison of PFS between TBT and L + C since patients are not fully comparable in terms of clinical characteristics. This underlines the classical limitation of the use of indirect comparisons. The modifications of dosage during the course of treatment were not considered in the analysis

due to lack of data. Other limitations to our study should be noted. First, the cost of compensation for lost wages was not included due to a lack of data on the professional activities of this sub-set of patients and on the proportion of patients benefiting from compensation for sick leave. We could assume that patients treated with L + C are less concerned with lost wages than patients treated with TBT due to lower hospitalizations. Second, these treatments may also present a risk of cardiac failure and a risk of infection of the injection site (TBT), which was not considered in the analysis. In the same way, administration of oral treatments to non-adherent patients could alter both efficacy and tolerability of treatment, resulting in additional costs (outpatient consultations, change of protocol, and emergency unit visits), but they were not considered in this analysis. This may result in an underestimation of the budget impact of lapatinib-based therapy. Despite this limitation, sensitivity analyses showed that the direction of the results does not change since the cost of TBT remains higher than that of L + C. The higher cost of TBT within the first cycle (100% of the population treated in each arm) highlights this evidence (Figure 2). Finally, the evolution of drug prices and cost of drug administration over the period 2012–2015 were not included in the analysis because this depends on pricing policies adopted annually.

Conclusion

Despite the slightly higher drug acquisition cost, the overall treatment cost of L + C remains lower than that of TBT, since it is compensated by the avoided cost of hospitalizations for drug administration and medical transportation. A widespread use of L + C for eligible patients would allow decreasing the overall healthcare cost of treatment of HER2-positive MBC, a point which is important to consider given the increasing constraints on the Health Insurance budget. Nonetheless, the conversion from intravenous to oral chemotherapy induces a cost transfer from hospital budget to community budget generating a loss of revenue for hospitals which are also facing economic constraints. However, it may also provide them with new opportunities to optimize their healthcare resources use to manage other diseases which cannot be externalized, especially for hospitals which are dealing with acute medical activity. Finally, adjusting the consultation fees and implementing a tariff to compensate hospital time required for therapeutic education would remain financially sustainable compared to the use of intravenous anti-cancer drug. Further data on the efficacy of oral agents in real life would also be relevant to generate in order to fulfil a complete health technology assessment.

Transparency

Declaration of funding

Funding for the study was provided by GSK and had no influence on the study design, execution, and publication of results.

Ethics

The study was conducted according to international guidelines on budget impact analysis. Data included in the model were drawn from the published literature, when available, and no data on specific patients or hospitals centers were included. No specific consultation or authorization from ethic committees was required. GlaxoSmithKline (GSK) is the purveyor of lapatinib, a small-molecule inhibitor of the HER2/ErbB2 tyrosine kinase receptor for use in the treatment of HER2-positive advanced or metastatic breast cancer.

Declaration of financial/other interests

LB is a doctoral fellow whose researches are financed by the ANRT (Association Nationale pour la Recherche et la Technologie, Paris, France) and GSK. LB is also an employee of GSK. VB, CR, and GVT were members of the steering committee (SC) of the study and perceived fees for their participation to the SC. MI and BF are employees of PharmIdeas, a Contract Research Organization.

Authors' contributions

LB was responsible for the study conception and monitoring, literature review, data collection, face-to-face interviews with healthcare professionals, construction of the model framework, cost analysis, interpretation of the results, and manuscript writing. VB, CR, and GVT helped in the study design, results interpretation, data reviewing, and manuscript review. BF and MI helped in the model development, created a user-friendly interactive analytic interface, and contributed to interpretation of the results. All authors reviewed and approved the manuscript.

Acknowledgments

The authors wish to thank all healthcare professionals for their time and help in the data collection and review of the model, especially Pr Jean-Pierre Durand (Département d'Oncologie, Hôpital Cochin, Paris, France) and the nurses in oncology of the outpatient hospital service of the Hôpital Paul Brousse (Villejuif, France), Vincent Navarro (PharmIdeas, Lyon, France) for assistance in the study coordination, and Gaëlle Nachbaur (GlaxoSmithKline, Marly le Roi, France) for support in the study conception and funding and for the reviewing of the manuscript.

References

- GLOBOCAN. International Agency for Research on Cancer. 2008. Available at: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>. Accessed 23 January 2012
- Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56: 159–75
- Ross JS, Slodowska EA, Symmans WF, et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist* 2009;14:320–68
- Sliamor DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92
- EMA - European public assessment report on trastuzumab (EPAR). 2000. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human_med_000818.jsp&mid=WCOB01ac058001d124. Accessed 29 September 2011.
- von MG, du BA, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27:1999–2006
- von MG, Schwedler K, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2011;47:2273–81
- Poncet B, Colin C, Bachet T, et al. Treatment of metastatic breast cancer: a large observational study on adherence to French prescribing guidelines and financial cost of the anti-HER2 antibody trastuzumab. *Am J Clin Oncol* 2009;32:369–74
- Waddell T, Kotsoris A, Constantinidou A, et al. Trastuzumab beyond progression in HER2-positive advanced breast cancer: the Royal Marsden experience. *Br J Cancer* 2011;104:1675–9
- Huober J, Baumann M, Rochlitz C, et al. Trastuzumab treatment beyond progression in advanced breast cancer: patterns of care in six Swiss breast cancer centers. *Oncology* 2011;81:160–6
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733–43
- EMA - European public report assessment (EPAR) on lapatinib. 2008. Available at: http://www.ema.europa.eu/ma/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000795/human_med_001120.jsp&mid=WCOB01ac058001d124. Accessed 29 September 2011
- Benjamin L, Cotte FE, Philippe C, et al. Physicians' preferences for prescribing oral and intravenous anticancer drugs: A Discrete Choice Experiment. *Eur J Cancer* 2011;48:912–20
- Liu G, Franssen E, Fitch MI, et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:110–5
- Vergnenègre A. Prescription de la chimiothérapie orale: comment valoriser cet acte spécifique du cancérologue avec le nouveau mode de financement T2A? *Le Nouveau Cancérologue* 2008;1:125–33
- Johnson PE. Changes in reimbursement rates and rules associated with the Medicare Prescription Drug Improvement and Modernization Act. Introduction. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(21 Suppl 7):S2–S6
- Weingart SN, Brown E, Bach PB, et al. NCCN Task Force Report: oral chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2008 Mar;6(Suppl 3):S1–S14
- Le QA, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of lapatinib in HER-2-positive advanced breast cancer. *Cancer* 2009;115:489–98
- Delea TE, Tappenden P, Sofrygin O, et al. Cost-effectiveness of lapatinib plus capecitabine in women with HER2+ metastatic breast cancer who have received prior therapy with trastuzumab. *Eur J Health Econ* 2011;48:721–8
- Dee A, Hutchinson M, De La Harpe D. A budget impact analysis of natalizumab use in Ireland. *Ir J Med Sci* 2011;181:199–204
- Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices–budget impact analysis. *Value Health* 2007;10:336–47
- Benjamin L, Cotte FE, Mercier F, et al. Burden of breast cancer with brain metastasis: a French national hospital database analysis. *J Med Econ* 2012;15:493–9
- Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de Transparence du 16 juillet 2008. Tyverb. Available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-08/ct-5358_tyverb.pdf. HAS. Accessed 29 September 2011

24. Extra JM, Antoine EC, Vincent-Salomon A, et al. Efficacy of trastuzumab in routine clinical practice and after progression for metastatic breast cancer patients: the observational Hermine study. *Oncologist* 2010;15:799-809.
25. INCa. Situation de la chimiothérapie des cancers en 2010. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, 2010. Available at <http://www.e-cancer.fr/toutes-les-actualites/360/4615-un-rapport-inca-sur-la-situation-de-la-chimiotherapie-en-2010>. Accessed 25 July 2011.
26. Kroes JR, Linn SC, Boven E, et al. Lapatinib: clinical benefit in patients with HER 2-positive advanced breast cancer. *Neth J Med* 2010;68:371-6.
27. Ameli.fr. Tarifs conventionnels des médecins généralistes en France métropolitaine. Available at <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/votre-convention/tarifs/tarifs-conventionnels-des-medecins-generalistes/tarifs-des-medecins-generalistes/tarifs-des-medecins-generalistes-en-metropole.php>. Accessed 3 November 2011.
28. Ameli.fr. Tarifs conventionnels des médecins spécialistes. Available at <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/votre-convention/tarifs/tarifs-conventionnels-des-medecins-specialistes/les-tarifs-des-medecins-specialistes/tarifs-des-medecins-specialistes-en-metropole.php>. Accessed 3 November 2011.
29. CNAMTS. Codage des actes de biologie (NABM). Available at www.codgee.cnamts.fr. CNAMTS. Accessed 3 November 2011.
30. Ameli.fr. Codage des actes médicaux (CCAM). Available at <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-d-établissements-de-sante/codage-des-actes-medicaux-ccam.php>. Accessed 3 November 2011.
31. CNAMTS. Base des médicaments et informations tarifaires (BDM). Available at <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-d-établissements-de-sante/codage/medicaments/base-des-medicaments-et-informations-tarifaires.php>. Accessed 3 November 2011.
32. Rezai K, Urien S, Isambert N, et al. Pharmacokinetic evaluation of the vinorelbine-lapatinib combination in the treatment of breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:1529-36.
33. Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Avis de la Commission de Transparence du 28 mars 2001. Herceptin. Available at http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_398959/herceptin-150-mg-poudre-pour-solution-a-diluer-pour-perfusion-boite-de-1?xtmc=&xtrc=37. Accessed 29 September 2011.
34. Weill A, Chinaud F, Vallier N, et al. Frequency and cost of the thirty long-term disorders in the Midi-Pyrénées region in 2003. *Rev Med Ass Maladie* 2005;36:237-287.
35. Commission Européenne. Eurostat: évolution des taux d'inflation. Available at http://epp.eurostat.ec.europa/inflation_dashboard/#. Accessed 5 December 2011.
36. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATH). Statistiques en ligne issues de la base PMSI en HAD. Available at www.ath.sante.fr. Accessed 5 December 2011.
37. Buthion V, Lagrange T, Fanidi A. La chimiothérapie à domicile: complémentarité ou concurrence dans la stratégie des structures hospitalières? *Journal d'Economie Médicale* 2011;29:19-36.
38. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATH). Valeurs nationales de coûts HAD 2009. Available at www.ath.sante.fr. Accessed 5 December 2011.
39. Twelves C, Boyer M, Findlay M, et al. (Xeloda Colorectal Cancer Study Group). Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 2001;37:597-604.
40. Jansman FG, Postma MJ, van Hartkamp D, et al. Cost-benefit analysis of capecitabine versus 5-fluorouracil/leucovorin in the treatment of colorectal cancer in the Netherlands. *Clin Ther* 2004;26:579-589.
41. Cassidy J, Douillard JY, Twelves C, et al. Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine vs intravenous 5-FU/LV in Dukes' C colon cancer: the X-ACT trial. *Br J Cancer* 2006;94:1122-1129.
42. Lau BD, Pinto BL, Thiemann DR, et al. Budget impact analysis of conversion from intravenous to oral medication when clinically eligible for oral intake. *Clin Ther* 2011;33:1792-6.
43. Purdie CA BLAA. Increased mortality in HER2 positive, oestrogen receptor positive invasive breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer* 2010;4:475-81.
44. Journal officiel de la République française (JORF). Arrêté du 1er mars 2011 fixant pour l'année 2011 les éléments tarifaires mentionnés aux I et IV de l'article L. 162-22-10 du code de la sécurité sociale et aux IV et V de l'article 33 modifié de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2004. 2011. Available at www.legifrance.gouv.fr. Accessed 25 July 2011.

Références bibliographiques

- (1) Les entreprises du médicament (Leem). Les grandes étapes de la vie d'un médicament. Disponible sur : www.leem.org
- (2) Sabaté E. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Genève, 2003. Disponible sur: www.who.int
- (3) Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) – Les affections de longue durée. Disponible sur : www.ameli.fr
- (4) Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Définitions et méthodes. Disponible sur : www.insee.fr
- (5) Jaïsson-Hot I, Schott AL, Clippe C, Ganne C, Hajri T, Poncet B, Trillet-Lenoir V, Colin C. Méthodes d'évaluation médico-économique : applications à la cancérologie. Bull Cancer 2003 ; 90 (11) : 939-45
- (6) Haute Autorité de Santé (HAS). Service évaluation économique et santé publique. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Octobre 2011. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>
- (7) Collège des Economistes de la Santé (CES). Guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire. Juillet 2008. Disponible sur : www.ces-asso.org
- (8) Woronoff-Lemsi MC, Limat S, Husson MC. Approche pharmaco-économique: évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques: éléments de méthodologie. Dossier 2000, XXI, 1. Disponible sur : http://193.51.50.30/master/Biblio%20E6/2000_Woronoff.pdf
- (9) World Health Organization (WHO). ATC. Structure and principles. Disponible sur: http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
- (10) Larousse médical. Edition 2006. Disponible sur : <http://www.larousse.fr/archives/medical>
- (11) Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Le programme de médicalisation des systèmes d'information en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie. Présentation générale. Disponible sur : <http://www.atih.sante.fr>
- (12) Association pour la recherche en cancérologie de Saint-Cloud (ARCS). Le cancer en pratique. Les grandes thérapeutiques : la chimiothérapie. Article du 06 avril 2011. Disponible sur : www.arcs.asso.fr
- (13) World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases (ICD). Disponible sur: www.who.int

- (14) Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES). La Consommation de Soins et Biens médicaux. Disponible sur : www.ecosante.fr
- (15) Cahiers Prescrire. La DCI : un langage commun, intelligible et international. La revue Prescrire. Octobre 2005. Disponible sur : www.prescrire.org
- (16) Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Glossaire des termes généraux employés dans les domaines du PMSI. Disponible sur : www.atih.sante.fr
- (17) Ryan M: A role for conjoint analysis in technology assessment in health care? *Int J Technol Assess Health Care* 1999, 15: 443-457.
- (18) Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford University Press.
- (19) Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques de la recherche (Drees). La morbidité hospitalière : définitions et méthodes. Publié le 11 août 2009. Disponible sur : www.drees.sante.gouv.fr
- (20) Article L1161-1 créé par la Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires 6 art.84. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr>
- (21) Haute Autorité de Santé (HAS). Service évaluation économique et santé publique. Les études post-inscription à la HAS – Principes et méthodes. Novembre 2011. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>
- (22) EuroQoL Group. About EQ-5D. Disponible sur : <http://www.euroqol.org>
- (23) Haute Autorité de Santé (HAS). Evaluation médico-économique. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>
- (24) Delvenne C, Pasleau F. Comment résoudre en pratique un problème diagnostique ou thérapeutique en suivant une démarche EBM ? Rev Med Liege. 2000 ;55 :4 :226-232
- (25) Direction de l'information légale et administrative (DILA). Les instruments de la politique hospitalière. Disponible sur : <http://www.vie-publique.fr>
- (26) Ministère de la santé et des sports. Guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en soins de suite et de réadaptation. Bulletin officiel n°2010/2 bis. Disponible sur : www.sante.gouv.fr
- (27) Ministère des affaires sociales et de la santé. Loi « Hôpital, patients, santé et territoires ». Article du 14 avril 2010. Disponible sur : www.sante.gouv.fr

- (28) Direction de l'information légale et administrative (DILA). Hospitalisation à domicile. Disponible sur : <http://vosdroits.service-public.fr>
- (29) Jaglin-Grimonprez C. Centre hospitalier universitaire (CHU) de Nantes. Direction du plan. Les types d'hospitalisation. Publié le 9 février 2012. Disponible sur : www.chu-nantes.fr
- (30) Institut Gustave Roussy (IGR). Prise en charge du cancer du sein. Disponible sur : www.igr.fr
- (31) Cancer-et-denutrition.com. Site à destination des professionnels. Scores fonctionnels. Disponible sur : www.cancer-et-denutrition.com
- (32) Direction de l'information légale et administrative (DILA). Qu'est ce qu'une loi de financement de la Sécurité sociale. Disponible sur : www.vie-publique.fr
- (33) Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES). Les Objectifs nationaux des dépenses d'assurance maladie. Disponible sur : www.ecosante.fr
- (34) Caillavet-Bachellez V. Le parcours de soins du patient : un dispositif fédérateur pour les Communautés Hospitalières de Territoire. Mémoire. Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP). Disponible sur : <https://ressources.ensp.fr>
- (35) Fédération des établissements hospitaliers et d'aide à la personne privés non lucratif (FEHAP). Le privé non lucratif un modèle de gestion. Disponible sur : www.fehap.fr
- (36) Chassany O, Caulin C. Health-related quality of life and patient reported outcomes: scientific and useful outcome criteria. Comptes rendus de la 4^{ème} Journée de thérapeutique de l'UFR Lariboisière Saint Louis, Paris, 25 Octobre 2002. Collection Recherche Clinique & Décision Thérapeutique. pp 23-34.
- (37) Code de santé publique. Articles L5126-1 et L5126-2. Chapitre VI Pharmacies à usage intérieur. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr
- (38) Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Glossaire. Disponible sur : <http://ansm-sante.fr>
- (39) Institut national du cancer (INCa). Soins : Les réseaux régionaux de cancérologie (RRC). Article mis à jour le 29/08/2011. Disponible sur : www.e-cancer.fr
- (40) Haute Autorité de Santé (HAS). Institut National du Cancer (INCa). Evaluation et amélioration des pratiques. Réunion de concertation pluridisciplinaire en cancérologie. Disponible sur : www.has-sante.fr

- (41) Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques de la recherche (Drees). Le panorama des établissements de santé. Edition 2011. Collection Etudes et Statistiques. Disponible sur : www.drees.sante.gouv
- (42) Polton D, Ricordeau P. Le SNIIRAM et les bases de données de l'Assurance Maladie en 2011. CNAMTS. 30 mars 2011. Disponible sur : www.sante.gouv.fr
- (43) Kahn A, Gisselbrecht. Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie. Collection Thérapie ciblée des cancers. 2008.
- (44) Irshad S, Maisey N. Considerations when choosing oral chemotherapy: identifying and responding to patient need. Eur J Cancer Care, 2010; Suppl s1(19):5-11
- (45) Weingart SN, Brown E, Bach PB, Eng K, Johnson SA, Kuzel TM et al.: NCCN Task Force Report: Oral chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2008, 6 Suppl 3: S1-14.
- (46) Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Service des recommandations professionnelles. Consensus formalisé. Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile. Recommandations. Septembre 2003. Disponible sur : www.has-sante.fr
- (47) Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France 1999-2009. 11^{ème} édition. Juillet 2011. Disponible sur : <http://www.ansm.sante.fr>
- (48) Dossier spécial. Prescription de la chimiothérapie orale: comment valoriser cet acte spécifique du cancérologue avec le nouveau mode de financement T2A? Le nouveau Cancérologue, 2008, 1(3):125-133. Disponible sur : http://www.rees-france.com/IMG/pdf/dossiertable_ronde.pdf
- (49) Haute Autorité de Santé (HAS). Service évaluation médico-économique et santé publique. Analyse comparée de la chimiothérapie anticancéreuse administrée à l'hôpital ou prise en charge à domicile: aspects économiques et organisationnels. Juin 2005. Disponible sur : www.has-sante.fr
- (50) Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997 Jan, 15(1), 110-115.
- (51) Les thérapies orales: Quels bénéfices ? Quels freins ? – Présentation de Jean-Pierre Lotz (Hôpital Tenon) - Rencontres de la Cancérologie Française - 15-16 décembre 2009. Disponible sur : www.rcfr.eu
- (52) Bourgeois H, Vermorken J, Dark G, et al. Evaluation of oral versus intravenous dose of vinorelbine to achieve equivalent blood exposures in patients with solid tumours. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007 Aug, 60(3), 407-413.

- (53) Saint-Pierre C, Lemare F. Conséquences de l'altération de la fonction hépatique sur la pharmacocinétique des médicaments en général. Réflexions en médecine oncologique. N°47. Tome 8. Juillet 2011 . p 9. Disponible sur : <http://www.jbhsante.com/uploads/RMO47.pdf>
- (54) Regnier D, V, Poirson J, Nourissat A, Jacquin JP, Guastalla JP, Chauvin F. Adherence with oral chemotherapy: results from a qualitative study of the behaviour and representations of patients and oncologists. Eur J Cancer Care (Engl) 2011 Jul,20(4), 520-527.
- (55) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulias V, Husseini F, Jodrell D, Koralewski P, Kröning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schüller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med. 2005 Jun 30;352(26):2696-704.
- (56) Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J, Price T, Lim R, Van Cutsem E, Park YS, McKendrick J, Topham C, Soler-Gonzalez G, de Braud F, Hill M, Sirzén F, Haller DG. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. J Clin Oncol. 2007 Jan 1;25(1):102-9.
- (57) Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W, Kretzschmar A, Graeven U, Grothey A, Hinke A, Schmiegel W, Schmoll HJ; AIO Colorectal Study Group. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. J Clin Oncol. 2007 Sep 20;25(27):4217-23
- (58) Smith A. Medco study finds many patients on newer oncology treatments are at risk for drug interactions. Medco Health Solutions, Inc. Disponible sur : <http://www.medcoresearchinstitute.com/docs/research-archive/316-ASCPT-Oral-Cancer-Drugs-Release-FINAL1.pdf>
- (59) Diez BD, Statkevich P, Zhu Y, et al. Evaluation of the exposure equivalence of oral versus intravenous temozolomide. Cancer Chemother Pharmacol 2010 Mar,65(4), 727-734.
- (60) Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. J Natl Cancer Inst 2002 May 1,94(9), 652-661.
- (61) Banna GL, Collova E, Gebbia V, et al. Anticancer oral therapy: emerging related issues. Cancer Treat Rev 2010 Dec,36(8), 595-605.
- (62) Halfdanarson TR, Jatoi A. Oral cancer chemotherapy: the critical interplay between patient education and patient safety. Curr Oncol Rep 2010 Jul,12(4), 247-252.

- (63) Khandelwal N, Duncan I, Ahmed T, Rubinstein E, Pegus C: Impact of clinical oral chemotherapy program on wastage and hospitalizations. *J Oncol Pract* 2011, 7: e25s-e29s.
- (64) Curtiss FR: Pharmacy benefit spending on oral chemotherapy drugs. *J Manag Care Pharm* 2006, 12: 570-577.
- (65) Institut National du Cancer (INCa). Epidémiologie du cancer du sein en France métropolitaine - Analyse par classe d'âge. Site consulté en août 2012. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/9-cancer-sein/3-epidemiologie-cancer-sein-france-metropolitaine-classe-age.html>
- (66) TNS healthcare. La cancérologie en 2007. Tome 2. Les indications. Document non publié.
- (67) Haute Autorité de Santé (HAS). Service évaluation économique et santé publique. Note de cadrage. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Avril 2011. Disponible sur : www.has-sante.fr
- (68) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987 Jan 9;235(4785):177-82.
- (69) Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989 May 12;244(4905):707-12.
- (70) International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2008. Données disponibles sur : <http://globocan.iarc.fr/>
- (71) La situation du cancer en France en 2011. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, octobre 2011. Disponible sur : www.e-cancer.fr
- (72) Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglé E, Benhamou E, Delafosse P et al.: Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008, 56: 159-175.
- (73) Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS). Statistiques et publications. Affection de longue durée. Prévalence. Disponible sur : www.ameli.fr
- (74) Schott AM, Hajri T, Colin C, Grateau F, Gilly FN, Tissot E et al. Usefulness of the French DRG based information system (PMSI) in the measurement of cancer activity in a multidisciplinary hospital: the Hospices Civils de Lyon. *Bull Cancer* 2002, 89: 969-973.

- (75) Benjamin L, Cotte FE, Mercier F, Vainchtock A, Vidal-Trecan G, Durand-Zaleski I: Burden of breast cancer with brain metastasis: a French national hospital database analysis. *J Med Econ* 2012, 15: 493-499.
- (76) Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN: The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist* 2009, 14: 320-368.
- (77) Haute Autorité de la Santé (HAS). Commission de la Transparence. Avis du 6 octobre 2006. Herceptin. Disponible sur : www.has-sante.fr
- (78) Haute Autorité de la Santé (HAS). Commission de la Transparence. Avis du 16 juillet 2008. Tyverb. Disponible sur : www.has-sante.fr
- (79) Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T et al.: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006, 355: 2733-2743.
- (80) Horiguchi H, Yasunaga H, Hashimoto H, Matsuda S. Incidence of severe adverse events requiring hospital care after trastuzumab infusion for metastatic breast cancer: a nationwide survey using an administrative claim database. *Breast J.* 2011;17(6):683-85.
- (81) Haute Autorité de Santé (HAS). Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du sein. Guide Affection Longue Durée. Janvier 2010. Disponible sur : www.has-sante.fr
- (82) Goldwasser F. Evolution des concepts en cancérologie médicale de 1951 à 2011. Réflexions en médecine oncologique. N°47. Tome 8. Juillet 2011. Disponible sur : <http://www.jbhsante.com/uploads/RMO47.pdf>
- (83) Institut National du Cancer (INCa). Référentiels de bon usage hors GHS. Protocoles thérapeutiques hors GHS. Cancers du sein. Mars 2012. Disponible sur : www.e-cancer.fr
- (84) Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, Hilfrich J, Strumberg D, Fasching PA, Kreienberg R, Tesch H, Hanusch C, Gerber B, Rezai M, Jackisch C, Huober J, Kühn T, Nekljudova V, von Minckwitz G; German Breast Group (GBG); Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie-Breast (AGO-B) Study Group. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Feb;13(2):135-44.
- (85) Jones KL, Buzdar AU. Evolving novel anti-HER2 strategies. *Lancet Oncol.* 2009 Dec;10(12):1179-87.
- (86) Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH et al.: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012, 366: 109-119.

- (87) Krop IE, Lorusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodriguez G et al.: A Phase II Study of Trastuzumab Emtansine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 -Positive Metastatic Breast Cancer Who Were Previously Treated With Trastuzumab, Lapatinib, an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine. *J Clin Oncol* 2012.
- (88) Blackwell KL, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram MD, Oh DY, Dieras V, Olsen SR, Fang L, Lu MW, Guardino E, Verma S. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane. 2012 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA1)
- (89) Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G et al.: Overall Survival Benefit With Lapatinib in Combination With Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Final Results From the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 2012.
- (90) Johnston SRD, Gelmon KA, Pivot XB, Gradishar WJ, Conner A, Kothari D, Legenne P, Leigh M, O'Rourke L, Parikh R. Ongoing clinical development of lapatinib in HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (MBC): An innovative approach to recruit patients in clinical studies. 2012 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr TPS105)
- (91) Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Version consolidée au 31 décembre 2011. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr
- (92) Haute Autorité de Santé (HAS). Rapport d'activité 2011. Disponible sur : www.has-sante.fr
- (93) Plan de Lutte Interministériel Contre le Cancer: Plan Cancer 2009 - 2013. Disponible sur : www.sante.gouv.fr
- (94) Code de Santé Publique. Article L.6113-7. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr
- (95) Code de Santé Publique. Article L. 6113-8. Disponible sur: www.legifrance.gouv.fr
- (96) Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH). Statistiques en ligne issues de la base nationale PMSI-MCO. Disponible sur : www.atih.sante.fr
- (97) Journal officiel de la République française (JORF). Arrêté du 1er mars 2011 fixant pour l'année 2011 les éléments tarifaires mentionnés aux I et IV de l'article L. 162-22-10 du code de la sécurité sociale et aux IV et V de l'article

33 modifié de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2004. 2 mars 2011. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr

- (98) Plan de Lutte Interministériel Contre le Cancer: Plan Cancer 2003 – 2007. Disponible sur : www.e-cancer.fr.
- (99) Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Statistiques en ligne issues de la base PMSI en HAD. Disponible sur : www.atih.sante.fr
- (100) Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Valeurs nationales de coûts HAD 2009. Disponible sur : www.atih.sante.fr
- (101) Von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009 April 20;27(12):1999-2006
- (102) Le QA, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of lapatinib in HER-2-positive advanced breast cancer. *Cancer* 2009 Feb 1,115(3), 489-498.
- (103) Delea TE, Tappenden P, Sofrygin O, et al. Cost-effectiveness of lapatinib plus capecitabine in women with HER2+ metastatic breast cancer who have received prior therapy with trastuzumab. *Eur J Health Econ* 2011 Jun 24.
- (104) Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nijiten M et al.: Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health* 2007, 10: 336-347.
- (105) Ryan M. A role for conjoint analysis in technology assessment in health care? *Int J Technol Assess Health Care* 1999,15(3), 443-457.
- (106) Ryan M, Gerard K. 2003. Using discrete choice experiments to value health care programmes: current practice and future research reflections. *Appl Health Econ Health Policy*, 2:55–64.
- (107) Green C, Gerard K. Exploring the social value of health-care interventions: a stated preference discrete choice experiment. *Health Econ.* 18: 951–976 (2009)
- (108) Bridges JF.P, Hauber B, Marshall D, Lloyd A Lisa A, Prosser LA, Regier DA DA, Johnson FR, Mauskopf J. A checklist for conjoint analysis applications in health: report of the ISPOR conjoint analysis good research practices task force. Final draft: May 16, 2008. ISPOR Conjoint Analysis in Health Task Force Report. Disponible sur: www.ispor.org
- (109) Desjeux G, Colin C, Launois R. La mesure de la disposition à payer : la méthode des choix discrets. *Journal d'Economie Médicale* 2005, Vol 23, n°6, 364-370.

- (110) Blinman P, King M, Norman R, Viney R, Stockler MR: Preferences for cancer treatments: an overview of methods and applications in oncology. Ann Oncol 2012, 23: 1104-1110.
- (111) de Bekker-Grob EW, Essink-Bot ML, Meerding WJ, Pols HA, Koes BW, Steyerberg EW: Patients' preferences for osteoporosis drug treatment: a discrete choice experiment. Osteoporos Int 2008, 19: 1029-1037.
- (112) Halldanarson TR, Jatoi A: Oral cancer chemotherapy: the critical interplay between patient education and patient safety. Curr Oncol Rep 2010, 12: 247-252.
- (113) Situation de la chimiothérapie des cancers en 2010. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2010.
- (114) Institut national du cancer (INCa). Programme INCa pour la détection prospective des biomarqueurs émergents dans le cancer du poumon, le cancer colorectal et le mélanome : une nouvelle approche pour un accès rapide aux thérapies ciblées. Juin 2010. Collection Rapports & Synthèses. Disponible sur : www.e-cancer.fr
- (115) Patient cost disparity between orally and intravenously administered chemotherapies. Report on Senate Bill 1143, Section 3 81st Legislature, Regular Session, 2009; Submitted by the Texas Department of Insurance August 2010. Disponible sur: <http://www.tdi.texas.gov/reports/life/documents/chemostudy.pdf>
- (116) Haute Autorité de la Santé (HAS). Avis et évaluations. Disponible sur : www.has-sante.fr
- (117) Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Liste des médicaments qui ne sont plus réservés à l'usage hospitalier. 2006. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Retrocession-hospitaliere/Retrocession-hospitaliere/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Retrocession-hospitaliere/Retrocession-hospitaliere/(offset)/0)
- (118) Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques du Centre (OMEDIT Centre). Aide au bon usage des anticancéreux oraux. Principales recommandations et conduites à tenir en cas d'effets indésirables. Edition Décembre 2011. Disponible sur : http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Guide_Anticancereux-oraux_Septembre-2011.pdf
- (119) Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques de Haute-Normandie (OMEDIT Haute-Normandie). Fiches professionnels chimiothérapie orale. Disponible sur : http://www.omedit-hautenormandie.fr/fiches_professionnels_chimiotherapie_orale_444.htm
- (120) Décret n° 2004-546 du 15 juin 2004 relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente de médicaments au public par certains

établissements de santé et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale. Disponible sur : www.legifrance.fr

- (121) La mise en oeuvre de la tarification à l'activité - Extrait du rapport d'Adrien Gouteyron, Sénat, 2003. Disponible sur : www.vie-publique.fr
- (122) Or E, Renaud T. Principes et enjeux de la tarification à l'activité à l'hôpital (T2A). Enseignements de la théorie économique et des expériences étrangères. IRDES. Document de travail n°23. Mars 2009. Disponible sur : www.irdes.fr
- (123) Institut national du cancer (INCa). Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie. L'activité de prise en charge – Chimiothérapie. Disponible sur : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/5-prise-en-charge/79-chimiotherapie/93-activite-de-chimiotherapy-en-france.html>
- (124) Institut National du Cancer (INCa). Séminaire Conseil d'administration. Etat des lieux des mesures « Soins » du Plan Cancer 2003-2007. 6 juin 2008. Disponible sur : www.e-cancer.fr
- (125) Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Référentiel national de coûts (données 2010). Disponible sur : www.atih.sante.fr
- (126) Journal officiel de la République française (JORF). Arrêté du 27 février 2010 fixant pour l'année 2010 les éléments tarifaires mentionnés aux I et IV de l'article L. 162-22-10 du code de la sécurité sociale et aux IV et V de l'article 33 modifié de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2004. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr
- (127) Fond d'Intervention pour la Qualité et la Coordination des Soins (FIQCS). Rapport d'activité 2010. Septembre 2011. Disponible sur : www.ameli.fr
- (128) Buthion V, Lagrange T, Fanidi A: La chimiothérapie à domicile: complémentarité ou concurrence dans la stratégie des structures hospitalières? Journal d'Economie Médicale 2011, 29.
- (129) Journal officiel de la république française (JORF). Arrêté du 3 février 2005 portant approbation de la convention nationale des médecins généralistes et des médecins spécialistes. JORF n°35 du 11 février 2005 page 2275. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr
- (130) United States Census Bureau 2008. Disponible sur: www.census.gov
- (131) Fitch K, Iwasaki K, Pyensan B. Parity for oral and intravenous/injected cancer drugs. Milliman Client Report Commissionned by GlaxoSmithKline. Janvier 2010. Disponible sur: <http://publications.milliman.com/research>
- (132) Medicare.gov. The Official U.S Government Site for Medicare. How orginal Medicare works? Disponible sur: <http://www.medicare.gov/sign-up-change>

[plans/decide-how-to-get-medicare/original-medicare/how-original-medicare-works.html](http://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/Reports/downloads/Acumen_PartBtoDBase_Final_2010.pdf)

- (133) Centers for Medicare & Medicaid Services' Office of Research, Development, and Information (ORDI). Estimating the Effects of Consolidating Drugs under Part D or Part B. August 2010. Disponible sur : http://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/Reports/downloads/Acumen_PartBtoDBase_Final_2010.pdf
- (134) Bowman J, Rousseau A, Silk D, Harrison C. Access to cancer drugs in Medicare Part D: formulary placement and beneficiary cost sharing in 2006. Health Aff (Millwood). 2006 Sep-Oct;25(5):1240-8.
- (135) Blum J. Healthcare.gov. What is the donut hole ? 2010. Disponible sur: <http://www.healthcare.gov/blog/2010/08/donuthole.html>
- (136) Neugut AI , Subar Mr, Wilde ET, Stratton S, Brouse CH, Hillyer GC, Grann VR, Hershman DL. Association Between Prescription Co-Payment Amount and Compliance With Adjuvant Hormonal Therapy in Women With Early-Stage Breast Cancer. J Clin Oncol. 2011 ; 29:2534-2542.
- (137) Nekhlyudov L, Madden J, Graves AJ, Zhang F, Soumerai SB, Ross-Degnan D. Cost-related medication nonadherence and cost-saving strategies used by elderly Medicare cancer survivors. J Cancer Surviv. 2011 Dec;5(4):395-404.
- (138) Streeter SB, Schwartzberg L, Husain N, Johnsrud M: Patient and plan characteristics affecting abandonment of oral oncolytic prescriptions. J Oncol Pract 2011, 7: 46s-51s.
- (139) EMA - European public assessment report on trastuzumab (EPAR), http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human_med_000818.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. 2000.
- (140) von MG, du BA, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE et al.: Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol 2009, 27: 1999-2006.
- (141) von MG, Schwedler K, Schmidt M, Barinoff J, Mundhenke C, Cufer T et al.: Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. Eur J Cancer 2011, 47: 2273-2281.
- (142) Waddell T, Kotsori A, Constantinidou A, Yousaf N, Ashley S, Parton M et al.: Trastuzumab beyond progression in HER2-positive advanced breast cancer: the Royal Marsden experience. Br J Cancer 2011, 104: 1675-1679.
- (143) Huober J, Baumann M, Rochlitz C, Aebi S, Guth U, von MR et al.: Trastuzumab treatment beyond progression in advanced breast cancer:

patterns of care in six Swiss breast cancer centers. Oncology 2011, 81: 160-166.

- (144) EMA - European public report assessment (EPAR) on lapatinib, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000795/human_med_001120.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. 2008.
- (145) Benjamin L, Cotte FE, Philippe C, Mercier F, Bachelot T, Vidal-Trecan G: Physicians' preferences for prescribing oral and intravenous anticancer drugs: A Discrete Choice Experiment. Eur J Cancer 2011.
- (146) KantarHealth. Base de données PatientMetrics 2010. CancerMPact®. Disponible sur : <http://cancermpact.khapps.com/> (accès payant)
- (147) Extra JM, Antoine EC, Vincent-Salomon A, et al. Efficacy of trastuzumab in routine clinical practice and after progression for metastatic breast cancer patients: the observational Hermine study. Oncologist 2010, 15(8), 799-809.
- (148) Kroep JR, Linn SC, Boven E, et al. Lapatinib: clinical benefit in patients with HER 2-positive advanced breast cancer. Neth J Med 2010 Sep, 68(9), 371-376.
- (149) Ameli.fr. Tarifs conventionnels des médecins généralistes en France métropolitaine (2011), <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/votre-convention/tarifs/tarifs-conventionnels-des-medecins-generalistes/tarifs-des-medecins-generalistes-en-metropole.php>.
- (150) Ameli.fr. Tarifs conventionnels des médecins spécialistes (2011), Disponible sur : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/votre-convention/tarifs/tarifs-conventionnels-des-medecins-specialistes/les-tarifs-des-medecins-specialistes/tarifs-des-medecins-specialistes-en-metropole.php>.
- (151) CNAMTS. Codage des actes de biologie (NABM), Disponible sur : www.codage.ext.CNAMTS.fr. 2011.
- (152) Ameli.fr. Codage des actes médicaux (CCAM), <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-d-etablissements-de-sante/codage/codage-des-actes-medicaux-ccam.php>. 2009. CNAMTS.
- (153) Base des médicaments et informations tarifaires (BDM), <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-d-etablissements-de-sante/codage/medicaments/base-des-medicaments-et-informations-tarifaires.php>. 2012.
- (154) Rezai K, Urien S, Isambert N, et al. Pharmacokinetic evaluation of the vinorelbine-lapatinib combination in the treatment of breast cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol 2011 Dec, 68(6), 1529-1536.

- (155) Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Avis de la Commission de Transparence du 28 mars 2001. Herceptin. Disponible sur: www.has-sante.fr
- (156) Weill A, Chinaud F, Vallier N, et al. Frequency and cost of the thirty long-term disorders in the Midi-Pyrénées region in 2003. *Rev Med Ass Maladie* 2005;36(4), 237-287.
- (157) Eurostat. Evolution des taux d'inflation. Disponible sur: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/inflation_dashboard/#
- (158) Purdie CA, Baker L, Ashfield A, et al. Increased mortality in HER2 positive, oestrogen receptor positive invasive breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer* 2010 Aug 10;103(4), 475-481.
- (159) Benjamin L, Buthion V, Iskedjian M, Farah B, Rioufol C, Vidal-Trécan G. Budget impact analysis of the use of oral and intravenous anticancer drugs for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *J Med Econ.* 2012 Sep 12. [Epub ahead of print]
- (160) Com-Ruelle L, Dourgnon P, Perronnin M, Renaud T. Construction d'un modèle de tarification à l'activité de l'hospitalisation à domicile. *Questions d'Economie de la Santé* n°69. Juillet 2003. Disponib le sur : www.irdes.fr
- (161) Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Guide méthodologique de production du recueil d'informations standardisé de l'hospitalisation à domicile. Applicable au 1er janvier 2006. Disponible sur : www.atih-sante.fr
- (162) Findlay M, von Minckwitz G, Wardley A. Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength. *Annals of Oncology* 19: 212–222, 2008
- (163) Twelves C, Boyer M, Findlay M et al. (Xeloda Colorectal Cancer Study Group). Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 2001; 37: 597–604.
- (164) Jansman FG, Postma MJ, van Hartskamp D et al. Cost-benefit analysis of capecitabine versus 5-fluorouracil/leucovorin in the treatment of colorectal cancer in the Netherlands. *Clin Ther* 2004; 26: 579–589.
- (165) Cassidy J, Douillard JY, Twelves C et al. Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine vs intravenous 5-FU/LV in Dukes' C colon cancer: the X-ACT trial. *Br J Cancer* 2006; 94: 1122–1129.
- (166) Lau BD, Pinto BL, Thiemann DR, Lehmann CU. Budget impact analysis of conversion from intravenous to oral medication when clinically eligible for oral intake. *Clin Ther* 2011 Nov;33(11), 1792-1796.

- (167) Purmonen TT, Auvinen PK, Martikainen JA. Budget impact analysis of trastuzumab in early breast cancer: A hospital district perspective. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 26:2 (2010), 163–169.
- (168) Wong ALA, Lee SC, Mechanisms of Resistance to Trastuzumab and Novel Therapeutic Strategies in HER2-Positive Breast Cancer. Int J Breast Cancer. 2012;2012:415170
- (169) Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, Gómez H, Dinh P, Fauria K, Van Dooren V, Aktan G, Goldhirsch A, Chang TW, Horváth Z, Coccia-Portugal M, Domont J, Tseng LM, Kunz G, Sohn JH, Semiglazov V, Lerzo G, Palacova M, Probachai V, Pusztai L, Untch M, Gelber RD, Piccart-Gebhart M. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2012 Feb 18;379(9816):633-40.
- (170) Perraudin C, Brion F, Bourdon O, Pelletier-Fleury N. The future of pharmaceutical care in France: a survey of final-year pharmacy students' opinions. BMC Clin Pharmacol 2011,11, 6.
- (171) Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques de la recherche (Drees). Les comptes nationaux de la santé en 2010. N°773. Septembre 2011. Disponible sur : www.drees.sante.gouv.fr
- (172) Communiqué de presse. Herceptin de Roche injecté par voie sous-cutanée offre un plus grand confort au patient et réduit les coûts de la prise en charge globale par rapport à une perfusion i.v. standard
- (173) Samanta K, Owen G, Moore I, Jones G, Chapman J. Potential time and cost savings with Herceptin® (trastuzumab) subcutaneous (SC) injection vs. Herceptin® intravenous (IV) infusion: results from three different english patient settings. Poster presentation (PCN39). ISPOR 15th Annual European Congress, 3-7 November 2012, Berlin, Germany. Value in Health. Volume 15 Number 7 November 2012. A415.
- (174) Instruction N°DGOS/R/2010/201 du 15 juin 2010 relative aux conditions de facturation d'un groupe homogène de séjour (GHS) pour les prises en charge hospitalières de moins d'une journée ainsi que pour les prises en charge dans une unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD). Disponible sur : http://www.fehap.fr/DATA/29_6_2010_14_17_28_Circulairefrontire_15juin2010.pdf
- (175) Catania C, Didier F, Leon ME, et al. Perception that oral anticancer treatments are less efficacious: development of a questionnaire to assess the possible prejudices of patients with cancer. Breast Cancer Res Treat 2005 Aug;92(3), 265-272.

- (176) Jacobson M, O'Malley AJ, Earle CC, Pakes J, Gaccione P, Newhouse JP. Does reimbursement influence chemotherapy treatment for cancer patients? *Health Aff (Millwood)* 2006 Mar;25(2), 437-443.
- (177) Journal Officiel de la République Française (JORF). Décret n°2007-389 du 21 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables à l'activité de soins de traitement du cancer. JORF n°69 du 22 mars 2007 page 5299. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr
- (178) Green C, Gerard K. Exploring the social value of health-care interventions: a stated preference discrete choice experiment. *Health Econ* 2009 Aug;18(8), 951-976.
- (179) Pearmain D, Swanson J, Kroes E, et al. Stated preferences techniques: a guide to practice. 1991.
- (180) Hensher DA, Rose J, Greene WH. 2005. The implications on willingness to pay of respondents ignoring specific attributes. *Transportation* 32:203-222.
- (181) Conseil national de l'ordre des médecins (CNOM). Atlas de la démographie médicale en France – Situation au 1er janvier 2008. Septembre 2008 – Etude N°41. Disponible sur : www.conseil-national.medecin.fr
- (182) Lièvre A. Chimiothérapie chez les personnes âgées: un droit à affirmer dans le cadre d'une prise en charge globale. <http://www.ethique.inserm.fr/ethique/Ethique/nsf/397fe8563d75f39bc12563f60028ec43/8802a48094732ff1c1256d10004d25a2?OpenDocument> 2003
- (183) Moreau A, Queneau P. La décision thérapeutique personnalisée. Observance médicamenteuse. *La revue du praticien* 2005,55(8), 899-902.
- (184) Regnier-Dubois V, Poirson J, Soum Pouyalet F, Chauvin F. La chimiothérapie par voie orale : représentations et pratiques des oncologues et des patients. *Psycho-Oncol*, 2009 Sep;3(3), 168-175.
- (185) Moreau A, Queneau P. La décision thérapeutique personnalisée. Observance médicamenteuse. *La revue du praticien* 2005,55(8), 899-902.
- (186) Pigneux A. Evaluation du statut du patient. In John Libbey Eurotext, ed. *Pratique des soins ambulatoires en cancérologie*. 2000, 7-23.
- (187) Institut national du cancer (InCa). Comprendre la chimiothérapie. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/pendant-les-traitements/la-chimiotherapie>; 2008.
- (188) Réseau Onco-Normand. Compte rendu de la réunion groupe «chimiothérapie orale » le 2 décembre 2009 dans les locaux du Réseau Onco-Normand. Disponible sur : www.omedit-hautenormandie.fr

- (189) Nomenclature générale des actes professionnels infirmiers (Arrêté du 25 mars 1993) (Arrêté du 21 avril 1994) (Arrêté du 1er mars 1999) (Arrêté du 8 Décembre 1999) (Arrêté du 12 Octobre 2000) (Arrêté du 1 mars 2002) (Arrêté du 28 juin 2002) (Arrêté du 18 février 2003). Disponible sur : <http://www.infirmiers.com/pdf/ngapi.pdf>
- (190) Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Référentiel national de coûts MCO (données 2009). Disponible sur : www.atih-sante.fr
- (191) Berchi C, Launoy G. [Principle, strengths and weaknesses of discrete choice modelling for eliciting public preferences for health care]. Rev Epidemiol Sante Publique 2007 Apr;55(2), 133-139.
- (192) Lotz JP, Husseini F, Finck M, et al. French experience of patients' management when receiving vinorelbine oral chemotherapy (NVBO) for a metastatic breast cancer: first results of a prospective observational survey on practices, 33rd Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO). 2008.
- (193) Catania C, Didier F, Leon ME, et al. Perception that oral anticancer treatments are less efficacious: development of a questionnaire to assess the possible prejudices of patients with cancer. Breast Cancer Res Treat 2005 Aug;92(3), 265-272.
- (194) Lokiec F. Toxicité des chimiothérapies orales. Oncologie 2007,9, HS37-HS40.
- (195) Hart J, Salman H, Bergman M, et al. Do drug costs affect physicians' prescription decisions? J Intern Med 1997 May;241(5), 415-420.
- (196) Jacobson M, O'Malley AJ, Earle CC, Pakes J, Gaccione P, Newhouse JP. Does reimbursement influence chemotherapy treatment for cancer patients? Health Aff (Millwood) 2006 Mar;25(2), 437-443.
- (197) O'Neill VJ, Twelves CJ. Oral cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond. Br J Cancer 2002 Oct;21,87(9), 933-937.
- (198) Nguyen F, Moumid N, Brémont A, Carrère M-O. Révélation des préférences individuelles pour un bien de santé: la méthode des choix discrets appliquée au choix du Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause. 2007 May; 2007.
- (199) Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees). Cash E, Cash R, Dupilet C. La réactivité de établissements de santé aux incitations tarifaires. N°21. 2011. Dossiers so lidarité et sante. Disponible sur : www.drees.sante.gouv.fr
- (200) Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. Diabetologia 2012 Jul;55(7), 1953-1962.

- (201) Mitton N, Colonna M, Trombert B, et al. A Suitable Approach to Estimate Cancer Incidence in Area without Cancer Registry. *J Cancer Epidemiol* 2011,2011, 418968.
- (202) Abramowitz L, Remy V, Vainchtock A. Economic burden of anal cancer management in France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010 Oct,58(5), 331-338.
- (203) St Guily JL, Borget I, Vainchtock A, Remy V, Takizawa C. Head and neck cancers in France: an analysis of the hospital medical information system (PMSI) database. *Head Neck Oncol* 2010,2, 22.
- (204) Remy V, Mathevet P, Vainchtock A. Vulvar and vaginal cancers and dysplasia in France--an analysis of the hospital medical information system (PMSI) database. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009 Dec,147(2), 210-214.
- (205) Remontet L, Mitton N, Couris CM, et al. Is it possible to estimate the incidence of breast cancer from medico-administrative databases? *Eur J Epidemiol* 2008,23(10), 681-688.
- (206) Couris CM, Seigneurlin A, Bouzbid S, et al. French claims data as a source of information to describe cancer incidence: predictive values of two identification methods of incident prostate cancers. *J Med Syst* 2006 Dec,30(6), 459-463.
- (207) Geoffroy-Perez B, Imbernon E, Gilg S, I, Goldberg M. [Comparison of the French DRG based information system (PMSI) with the National Mesothelioma Surveillance Program database]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2006 Dec,54(6), 475-483.
- (208) Hafdi-Nejjari Z, Couris CM, Schott AM, et al. [Role of hospital claims databases from care units for estimating thyroid cancer incidence in the Rhone-Alpes region of France]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2006 Oct,54(5), 391-398.
- (209) Carre N, Uhry Z, Velten M, et al. [Predictive value and sensibility of hospital discharge system (PMSI) compared to cancer registries for thyroid cancer (1999-2000)]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2006 Sep,54(4), 367-376.
- (210) Paviot BT, Bachelot T, Clavreul G, Jacquin JP, Mille D, Rodrigues JM. [Impact of the chemotherapy protocols for metastatic breast cancer on the treatment cost and the survival time of 371 patients treated in three hospitals of the Rhone-Alpes region]. *Bull Cancer* 2009 Oct,96(10), 929-940.
- (211) Ganry O, Taleb A, Peng J, Raverdy N, Dubreuil A. Evaluation of an algorithm to identify incident breast cancer cases using DRGs data. *Eur J Cancer Prev* 2003 Aug,12(4), 295-299.
- (212) Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH). Libellés de Catégories Majeures de Diagnostics (CMD). 2012. Disponible sur : <http://www.atih.sante.fr/?id=0002500029FF>

- (213) Journal Officiel de la République Française (JORF). Décret no 2011-77 du 19 janvier 2011 portant actualisation de la liste et des critères médicaux utilisés pour la définition des affections ouvrant droit à la suppression de la participation de l'assuré. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023456250&categorieLien=id>
- (214) Journal Officiel de la République Française (JORF). Avenant à la convention des directeurs de laboratoire privé d'analyses médicales. JO N°153 du 3 juillet 2002. Page 11448. Disponible sur : www.ameli.fr
- (215) European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit. Annexe 1. Tyverb. Disponible sur : www.ema.europa.eu
- (216) Institut National du Cancer (InCa). Comprendre la chimiothérapie. , Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/pendant-les-traitements/la-chimiotherapie>; 2008.
- (217) Skirvin JA, Lichtman SM. Pharmacokinetic considerations of oral chemotherapy in elderly patients with cancer. *Drugs Aging* 2002,19(1), 25-42.
- (218) Borras N. Oral oncology agents, European cancer Conference 2007 (ECCO 14) held jointly with the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology Conference (ESTRO 26). 2007.
- (219) Dolbeault S, Brédart A, Spano J-P, Joly F. Qualité de vie: du concept théorique à son utilisation pratique. *Rev Francoph Psycho-Oncologie* 2004,3(4), 211-215.
- (220) Clavero-Fabri M-C, Rougier P. Cancers digestifs: bases thérapeutiques. In John Libbey Eurotext, ed. *Pratique des soins ambulatoires en cancérologie*. 2000.
- (221) FNCLCC, La Ligue Contre le Cancer. La chimiothérapie orale. Trait-d'Union Lettre d'information aux patients 2006 Apr,10.