



O.M.I.T

**Observatoire des médicaments et
des innovations thérapeutiques
Bretagne Pays de la Loire**



EPIDIG OUEST : Coût pour l'assurance maladie lié à l'introduction des thérapies ciblées (bevacizumab, cetuximab) en référence aux thérapies conventionnelles (irinotécan, oxaliplatine) utilisées dans le traitement du cancer colorectal métastatique

Rapport final

Etude financée par l'Institut National du Cancer

Mars 2009

OMIT Bretagne Bretagne Pays de la Loire : Dr Françoise GRUDE[†] (Pharmacien), Pr Erick GAMELIN[†] (Oncologue médical PU-PH), Dr Jean-Philippe METGES[‡] (PH), Pr Christian RICHE[†] (Pharmacologue PU-PH), Dr Pierre LEYNIA[†] (Pharmacien), Dr Catherine BOHEC[‡], Dr Hervé LACROIX^{||}

Service d'épidémiologie et santé publique - CHU Rennes : Dr Françoise RIOU* (MCU-PH), Dr David VEILLARD (AHU), Pr Jean-Michel JOSSELIN (UMR CNRS), Pr Jacques GROLIER (UMR CNRS)

Service d'épidémiologie et santé publique - CHU Nantes. Registre des cancers de Loire Atlantique et Vendée : Pr Pierre LOMBRIL (PU-PH), Dr Florence MOLINIE (PH), Dr Christophe LEUX

Registre des cancers digestifs du Finistère : Dr Christophe BESSAGUET, Mélanie DAOULAS

Attaché de Recherche Clinique : Virginie ROUE* et Céline BEAUCHAMP*

[†] OMIT Bretagne – Pays de la Loire

[‡] Coordinateur Médical du réseau ONCO Bretagne

^{||} Coordinateur Médical du réseau ONCO Pays de la Loire

* Service d'épidémiologie et santé publique - CHU Rennes

REMERCIEMENTS

Nous remercions le financeur de cette étude, l'Institut National du Cancer (INCa), sans qui nous n'aurions pas pu la réaliser.

Cette étude a pu être réalisée dans de bonnes conditions grâce à de nombreuses personnes. Nous adressons nos remerciements :

- A tous les établissements qui ont accepté de participer à cette étude : Clinique Armoricaïne (Saint Brieuc), Clinique Pasteur (Brest), C.H.U. Brest, C.R.L.C.C. Eugène Marquis (Rennes), Centre Catherine De Sienne (Nantes, C.R.L.C.C. René Gauducheau (Nantes), C.H. Sud Lorient Hennebont, C.R.L.C.C. Paul Papin (Angers), Centre Jean Bernard (Le Mans), C.H. Saint Brieuc , Clinique St Michel Ste Anne (Quimper), C.H. Quimper, C.H. Saint Malo, C.H.U. Hôtel Dieu (Nantes), Polyclinique De L'Océan (Saint Nazaire), C.H. Vannes Auray, Clinique Océane (Vannes), C.H. Le Mans, C.H. La Roche Sur Yon, C.H. Dinan, C.H. Lannion Trestel, C.H. Paimpol, C.H. Carhaix, CH Pont L'Abbé, CH Douarnenez, Polyclinique Sud Quimper, C.H. Morlaix, CH Vitré, C.H. Saumur, Polyclinique Du Parc (Cholet), C.H. Chateau-Gontier, C.H. Laval, Polyclinique Du Maine (Laval), C.H. Pontivy, Pole Santé Sarthe Et Loir.
- Aux médecins qui ont permis la consultation des dossiers de leurs patients. Nous les remercions également pour leur accueil dans leur établissement, leur disponibilité et l'organisation logistique du recueil de données.
- Aux pharmaciens, infirmiers, secrétaires et tous les autres personnels pour leur accueil dans leur établissement, leur disponibilité et l'organisation logistique du recueil de données.
- Aux infirmières libérales qui nous ont renseigné sur leurs pratiques et sur les tarifs pratiqués.
- Aux statisticiennes - épidémiologistes, Mme Stéphanie Hamonic et Mme Emmanuelle Leray, pour leur aide et leur disponibilité.
- A Mme Dominique Kowalski, du centre de pharmacovigilance de Brest, pour sa participation à la validation des hospitalisations liées aux toxicités des chimiothérapies.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	1
SOMMAIRE	2
Liste des tableaux et figures	6
SYNTHESE	12
1. Population et méthodes	12
1.1. Population initiale	12
1.2. Collecte de données.....	12
1.3. Valorisation économique.....	13
1.4. Caractéristiques des établissements ayant participé à l'étude	13
1.5. Analyse des données	13
2. Résultats	14
2.1. La population étudiée	14
2.2. Les coûts liés aux chimiothérapies aux tarifs 2008	18
2.3. Les coûts des prises en charge liées aux toxicités	19
2.4. Etude comparée des coûts par traitement et par ligne :	19
3. La variabilité des coûts totaux d'un traitement	21
3.1. Pour chaque type de traitement	21
3.2. Pour chaque ligne de traitement	21
4. Les montants globaux en jeu pour l'assurance maladie des deux régions.....	22
4.1. Les chiffres pour l'année 2006 (aux tarifs 2008)	22
4.2. Les prévisions pour 2010 et 2015.....	22
POURQUOI CE TRAVAIL ?.....	23
1. Contexte	23
2. Données épidémiologiques	23
3. Présentation des médicaments étudiés	24
3.1. Les chimiothérapies conventionnelles.....	24
3.2. Les thérapies ciblées.....	26
3.3. Molécules utilisées en association.....	28
4. Objectifs	29
METHODOLOGIE.....	30
1. Description de la base de l'OMIT	30
2. Population de l'étude.....	31
3. Estimation des coûts.....	31
3.1. Estimation du coût lié à la chimiothérapie	32
3.2. Estimation du coût lié à la prise en charge des complications de la chimiothérapie	40
4. Analyse des données	42
4.1. Description de la population étudiée	42
4.2. Description des coûts	43

5.	Prévision des coûts des chimiothérapies des cancers colorectaux métastatiques	44
5.1.	Estimation du nombre de nouveaux cas de cancers colorectaux métastatiques pour les années à venir 44	
5.2.	Estimation du coût prévisionnel de la chimiothérapie des cancers colorectaux métastatiques pour les années à venir.....	45
	BASE DE DONNEES D'ANALYSE.....	47
	DESCRIPTION DE LA POPULATION	49
1.	Patients, traitements et séquences	49
2.	Nombre de doses et durée cumulée des séquences de traitement.....	52
3.	Toxicités.....	53
3.1.	Description des toxicités ayant <u>entraîné un arrêt de traitement</u>	53
3.2.	Effets indésirables « coûteux » des chimiothérapies	54
	COUTS DES TRAITEMENTS A BASE D'IRINOTECAN	56
1.	Description du coût total par traitement et de ses composantes	57
1.1.	Structure du coût total	57
1.2.	Description du coût des composantes.....	57
2.	Variabilité des coûts totaux d'un traitement.....	60
2.1.	Analyse bivariée.....	60
2.2.	Analyse multivariée du coût total par traitement.....	62
3.	Au total.....	65
	COUTS DES TRAITEMENTS A BASE D'OXALIPLATINE	66
1.	Description du coût total par traitement et de ses composantes	67
1.1.	Structure du coût total	67
1.2.	Description du coût des composantes.....	67
2.	Variabilité des coûts totaux d'un traitement.....	70
2.1.	Analyse bivariée.....	70
2.2.	Analyse multivariée du coût total par traitement.....	72
3.	Au total.....	74
	COUTS DES TRAITEMENTS A BASE DE BEVACIZUMAB	75
1.	Description du coût total par traitement et de ses composantes	76
1.1.	Structure du coût total	76
1.2.	Coût des composantes	76
2.	Variabilité des coûts totaux d'un traitement.....	79
2.1.	Analyse bivariée.....	79
2.2.	Analyse multivariée du coût total par traitement.....	81
3.	Au total.....	83
	COUTS DES TRAITEMENTS A BASE DE CETUXIMAB.....	84
1	Description du coût total par traitement et de ses composantes	85
1.1.	Structure du coût total	85
1.2.	Coût des composantes	85
2.	Variabilité des coûts totaux d'un traitement.....	88

2.1.	Analyse bivariée.....	88
2.2.	Analyse multivariée du coût total par traitement.....	89
3.	Au total.....	92
COUT DES TRAITEMENTS PRESCRITS EN 1 ^{ERE} LIGNE.....		93
1	Description du coût total par traitement et de ses composantes	94
1.1.	Structure du coût total	94
1.2.	Coût des composantes	94
2.	Variabilité des coûts totaux d'un traitement.....	97
2.1.	Analyse bivariée.....	97
2.2.	Analyse multivariée du coût total par traitement.....	100
3.	Au total.....	102
COUT DES TRAITEMENTS PRESCRITS EN 2 ^{NDE} LIGNE.....		103
1	Description du coût total par traitement et de ses composantes	104
1.1.	Structure du coût total	104
1.2.	Coût des composantes	105
2.	Variabilité des coûts totaux d'un traitement.....	107
2.1.	Analyse bivariée.....	107
2.2.	Analyse multivariée du coût total par traitement.....	110
3.	Au total.....	113
DESCRIPTION COMPAREE DES COUTS PAR TRAITEMENT ET PAR LIGNE.....		114
1.	Distribution du coût total.....	114
2.	Composantes du coût total	115
SURCOUTS INDUITS PAR LES THERAPIES CIBLEES.....		116
COUTS DES CHIMIOETHERAPIES POUR L'ENSEMBLE DES PATIENTS TRAITES PENDANT L'ANNEE 2006		118
1.	Coûts globaux	119
2.	Coûts globaux par région	119
2.1.	Coûts en Bretagne	119
2.2.	Coûts en Pays de Loire.....	119
ESTIMATION PREVISIONNELLE DES COUTS DES CANCERS COLO-RECTAUX METASTATIQUES EN 2010 ET 2015 DANS LES REGIONS BRETAGNE ET PAYS DE LA LOIRE		121
1.	Estimation de l'incidence du nombre de cancers colorectaux en 2010 et 2015 en Bretagne et Pays de Loire.....	122
1.1.	Taux de cancers métastatiques	122
1.2.	Projections d'incidence	123
2.	Estimation du nombre de cas incidents de cancers colorectaux métastatiques traités par ligne de traitement	132
2.1.	Première ligne	132
2.2.	Deuxième ligne	132
3.	Prévisions des coûts des chimiothérapies des nouveaux cancers colorectaux métastatiques en 2010	133
3.1.	Hypothèse de stabilité des prescriptions en 2010 par rapport à 2005 aux tarifs 2008.....	133

3.2. Analyse de sensibilité : variation des proportions de cas traités, des habitudes de prescription et du nombre de traitements administrés en 2 ^{nde} ligne	134
DISCUSSION	138
1. Cas incidents traités.....	138
2. Limites de la présente étude.....	138
3. Conséquences indirectes des surcoûts	138
4. A propos des effets indésirables et de leur coût	139
LISTE DES ABBREVIATIONS	140
GLOSSAIRE.....	141
ANNEXES	144
ANNEXES	145
1. Caractéristiques du patient	156
2. Caractéristiques de la pathologie.....	156
Chimiothérapie.....	156
Facteurs de croissance.....	157
Toxicités intercures « mineures ».....	157
Toxicités intercures « majeures » entraînant un saut de cures ou un coût important	157
Toxicité ayant entraîné un arrêt de chimiothérapie	158
Posologie des thérapies conventionnelles	158
Posologie des thérapies ciblées	158

Liste des tableaux et figures

Tableau 1 : Modifications ou interruption des traitements à base d'irinotécan, oxaliplatine, bevacizumab et cetuximab. EpidigOuest 2008.	49
Tableau 2 : Caractéristiques de la population selon le traitement (N=730). EpidigOuest 2008.	50
Tableau 3 : Protocoles à base de bevacizumab, cetuximab, irinotécan et oxaliplatine administrés aux patients inclus dans l'étude Epidigouest 2008.	51
Tableau 4 : Nombre de doses et durée de traitements (N=730). EpidigOuest 2008.	52
Tableau 5 : Types de toxicité ayant entraîné un arrêt de traitement selon la molécule de base. EpidigOuest 2008.	54
Tableau 6 : Patients ayant présenté des effets indésirables de la chimiothérapie « coûteux », selon type et la ligne de traitement. EpidigOuest 2008.	54
Tableau 7 : Nombre d'hospitalisations et de patients par type de traitement.	55
Tableau 8 : Lien de causalité entre le motif d'hospitalisation et la chimiothérapie pour chacun des traitements étudiés. EpidigOuest 2008.	55
Tableau 9 : Indicateurs de tendance centrale et de dispersion du coût total par traitement et de ses composantes (en €). pour les 187 traitements à base d'irinotécan EpidigOuest 2008.	57
Tableau 10 : Coût (en €) et nombre de GHS par traitement des hospitalisations pour chimiothérapie selon le type d'hospitalisation pour les traitements à base d'irinotécan. EpidigOuest 2008.	57
Tableau 11 : Coût par traitement des thérapies facturées en sus (en €) selon le type de médicament (irinotécan, autres) pour les 187 traitements à base d'irinotécan. EpidigOuest 2008.	58
Tableau 12 : Coûts totaux par traitement pour les 187 traitements à base d'irinotécan. Epidig Ouest 2008 .	60
Tableau 13 : Coûts par traitement (en €) pour chaque composante pour les 187 traitements à base d'irinotécan : variations significatives. EpidigOuest 2008.	61
Tableau 14 : Résultats de l'analyse bivariée après transformation de la variable de coût pour une chimiothérapie à base d'Irinotécan. EpidigOuest 2008.	62
Tableau 15 : Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût et dans le modèle initial , pour une chimiothérapie à base d'Irinotécan. EpidigOuest 2008.	63
Tableau 16 : Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût et dans le modèle final , pour une chimiothérapie à base d'Irinotécan. EpidigOuest 2008.	63
Tableau 17 : Estimation des paramètres du modèle multivarié, après transformation de la variable de coût et dans le modèle final, pour une chimiothérapie à base d'Irinotecan. EpidigOuest 2008.	64
Tableau 18 : Indicateurs de tendance centrale et de dispersion du coût total par traitement (en €) et de ses composantes. pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine EpidigOuest 2008.	67
Tableau 19 : Coût des hospitalisations (en €) et nombre de GHS par traitement selon le type d'hospitalisation pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.	68
Tableau 20 : Coût moyen (en €) des thérapies facturées en sus (oxaliplatine et autres molécules) pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.	68
Tableau 21 : Coûts totaux par traitement pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.	70
Tableau 22 : Coûts par traitement (en €) pour chaque composante pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine : variations significatives . EpidigOuest 2008.	71
Tableau 23 : Résultats de l'analyse bivariée après transformation de la variable de coût total pour une chimiothérapie à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.	72
Tableau 24 : Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût et dans le modèle initial , pour une chimiothérapie à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.	72

Tableau 25 :	Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût et dans le modèle final , pour une chimiothérapie à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008	73
Tableau 26 :	Estimation des paramètres du modèle multivarié, après transformation de la variable de coût total et dans le modèle final, pour une chimiothérapie à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008	73
Tableau 27 :	indicateurs de tendance centrale et de dispersion du coût total par traitement. EpidigOuest 2008.....	76
Tableau 28 :	Coût (en €) des hospitalisations pour chimiothérapie et nombre de GHS par traitement selon le type d'hospitalisation pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.....	77
Tableau 29 :	Coût moyen (en €) des thérapies facturées en sus (bevacizumab, thérapies conventionnelles, et autres molécules) pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.	77
Tableau 30 :	Coûts totaux par traitement pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.....	79
Tableau 31 :	Coûts par traitement (en €) pour chaque composante pour les 157 traitements à base de bevacizumab : variations significatives. EpidigOuest 2008.....	80
Tableau 32 :	Résultats de l'analyse bivariée après transformation de la variable de coût total pour une chimiothérapie à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008	81
Tableau 33 :	Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût et dans le modèle initial , pour une chimiothérapie à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008	82
Tableau 34 :	Résultats de l'analyse multivariée après transformation de la variable de coût et dans le modèle final pour une chimiothérapie à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008	82
Tableau 35 :	Estimation des paramètres du modèle multivarié, après transformation de la variable de coût total et dans le modèle final, pour une chimiothérapie à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.....	82
Tableau 36 :	Indicateurs de tendance centrale et de dispersion du coût total par traitement. pour les 197 traitements à base de cetuximab - EpidigOuest 2008.....	85
Tableau 37 :	Coût (en €) des hospitalisations pour chimiothérapie et nombre de GHS par traitement selon le type d'hospitalisation pour les 197 traitements à base de cetuximab. EpidigOuest 2008.	86
Tableau 38 :	Coût par traitement des thérapies facturées en sus (cetuximab, molécules conventionnelles et, autres) selon le type de médicament pour les 197 traitements à base de cetuximab. EpidigOuest 2008.	86
Tableau 39 :	Coûts totaux par traitement pour les 197 traitements à base de cetuximab. EpidigOuest 2008.....	88
Tableau 40 :	Coûts par traitement (en €) pour chaque composante pour les 197 traitements à base de cetuximab : variations significatives . EpidigOuest 2008.	89
Tableau 41 :	Résultats de l'analyse bivariée après transformation de la variable de coût total pour une chimiothérapie à base de cetuximab. EpidigOuest 2008.....	90
Tableau 42 :	Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût total et dans le modèle initial , pour une chimiothérapie à base de cetuximab. EpidigOuest 2008.....	90
Tableau 43 :	Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût et dans le modèle final , pour une chimiothérapie à base de cetuximab. EpidigOuest 2008	90
Tableau 44 :	Estimation des paramètres du modèle multivarié, après transformation de la variable de coût et dans le modèle final, pour une chimiothérapie à base d'Irinotecan. EpidigOuest 2008.....	91
Tableau 45 :	Indicateurs de tendance centrale et de dispersion du coût total par traitement. pour les 339 traitements prescrits en 1 ^e ligne - EpidigOuest 2008.....	94
Tableau 46 :	Coût (en €) des hospitalisations pour chimiothérapie et nombre de GHS par patient selon le type d'hospitalisation pour les 309 traitements prescrits en première ligne. EpidigOuest 2008.	95
Tableau 47 :	Coût par traitement (en €) des thérapies facturées en sus selon le type de médicament (molécules ciblées, conventionnelles, et autres) pour les 309 traitements prescrits en première ligne. EpidigOuest 2008.....	95

Tableau 48 :	Coûts totaux par traitement pour les 309 traitements à base de bavacizumab, irinotécan et oxaliplatine administrés en première ligne. EpidigOuest 2008.....	97
Tableau 49 :	Coûts par traitement (en €) pour chaque composante pour les 309 traitements prescrits en 1 ^{er} ligne : variations significatives , irinotécan et oxaliplatine administrés en première ligne. EpidigOuest 2008.....	98
Tableau 50 :	Résultats de l'analyse bivariée après transformation de la variable de coût total pour une chimiothérapie administrée en 1 ^{er} ligne. EpidigOuest 2008.....	100
Tableau 51 :	Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût total et dans le modèle initial , pour une chimiothérapie administrée en 1 ^{er} ligne. EpidigOuest 2008.....	100
Tableau 52 :	Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût et dans le modèle final , pour une chimiothérapie administrée en 1 ^{er} ligne. EpidigOuest 2008.....	101
Tableau 53 :	Estimation des paramètres du modèle multivarié, après transformation de la variable de coût total et dans le modèle final, pour une chimiothérapie administrée en 1 ^{er} ligne. EpidigOuest 2008.....	101
Tableau 54 :	Indicateurs de tendance centrale et de dispersion du coût total par traitement. pour les 221 traitements prescrits en 2 ^e ligne - EpidigOuest 2008.....	104
Tableau 55 :	Coût (en €) des hospitalisations pour chimiothérapie et nombre de GHS par traitement selon le type d'hospitalisation pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.	105
Tableau 56 :	Coût par traitement des thérapies facturées en sus selon le type de médicament (molécules ciblées, conventionnelles, et autres) pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.....	105
Tableau 57 :	Coûts totaux par traitement pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.....	107
Tableau 58 :	Coûts par traitement (en €) pour chaque composante pour les 221 traitements prescrits en 2 ^e ligne : variations significatives . EpidigOuest 2008.....	109
Tableau 59 :	Résultats de l'analyse bivariée après transformation de la variable de coût total pour une chimiothérapie administrée en 2 ^{ème} ligne. EpidigOuest 2008	110
Tableau 60 :	Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût total et dans le modèle initial , pour une chimiothérapie administrée en 2 nd e ligne. EpidigOuest 2008	111
Tableau 61 :	Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût total et dans le modèle final , pour une chimiothérapie administrée en 2 nd e ligne. EpidigOuest 2008	111
Tableau 62 :	Estimation des paramètres dans l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût et dans le modèle final, pour une chimiothérapie administrée en 2 nd e ligne de traitement. EpidigOuest 2008.....	111
Tableau 63 :	Rapport Incidence cancers métastatiques / Incidence cancer colorectal (KCR).....	122
Tableau 64 :	Prévision du nombre de cancers colorectaux selon l'hypothèse basse	124
Tableau 65 :	Prévision du nombre de cancers colorectaux métastatiques en Bretagne en 2010 et 2015, selon l'hypothèse basse	125
Tableau 66 :	Prévision du nombre de cancers colorectaux métastatiques dans les Pays de la Loire en 2010 et 2015, selon l'hypothèse basse	126
Tableau 67 :	Prévision du nombre de cancers colorectaux selon l'hypothèse haute	128
Tableau 68 :	Prévision du nombre de cancers colorectaux métastatiques en Bretagne en 2010 et 2015, selon l'hypothèse haute	129
Tableau 69 :	Prévision du nombre de cancers colorectaux métastatiques dans les Pays de la Loire en 2010 et 2015, selon l'hypothèse haute	130
Tableau 70 :	Nombre de doses par traitement pour les 187 traitements à base d'irinotécan. EpidigOuest 2008.....	174
Tableau 71 :	Nombre de doses par traitement pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.....	175

Tableau 72 :	Nombre de doses par traitement pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.....	176
Tableau 73 :	Nombre de doses par traitement pour les 197 traitements à base de Cetuximab. EpidigOuest 2008.....	177
Tableau 74 :	Nombre de doses par traitement pour les 309 traitements à base de bevacizumab, irinocan et oxaliplatine prescrits en première ligne. EpidigOuest 2008.....	178
Tableau 75 :	Nombre de doses par traitement pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.....	179
Tableau 76 :	Coûts totaux par traitement liés à l'administration de la chimiothérapie pour les 187 traitements à base d'irinotécan. EpidigOuest 2008.....	180
Tableau 77 :	Coûts par traitement (en €) des hospitalisations liées à l'administration de la chimiothérapie pour les 187 traitements à base d'irinotécan. EpidigOuest 2008.....	181
Tableau 78 :	Coûts par traitement des médicaments facturés en sus pour les 187 traitements à base d'irinotécan. EpidigOuest 2008.....	182
Tableau 79 :	Coûts par traitement des soins ambulatoires pour les 187 traitements à base d'irinotécan. EpidigOuest 2008.....	183
Tableau 80 :	Coûts par traitement des transports sanitaires pour les 187 traitements à base d'irinotécan. EpidigOuest 2008.....	184
Tableau 81 :	Coûts par traitement des toxicités pour les 45 traitements à base d'irinotécan. EpidigOuest 2008.....	185
Tableau 82 :	Coûts totaux par traitement liés à l'administration de la chimiothérapie pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.....	186
Tableau 83 :	Coûts par traitement des hospitalisations liées à l'administration des chimiothérapies pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.	187
Tableau 84 :	Coûts par traitement des médicaments facturés en sus liés à l'administration des chimiothérapies pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.	188
Tableau 85 :	Coûts par traitement des soins ambulatoires liés à l'administration des chimiothérapies pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008	189
Tableau 86 :	Coûts par traitement des transports sanitaires liés à l'administration des chimiothérapies pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.....	190
Tableau 87 :	Coûts par traitement des toxicités liées aux chimiothérapies pour les 47 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.....	191
Tableau 88 :	Coûts totaux par traitement liés à l'administration de la chimiothérapie pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.	192
Tableau 89 :	Coûts par traitement des hospitalisations liées à l'administration de la chimiothérapie pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.....	193
Tableau 90 :	Coûts par traitement des médicaments facturés en sus liés à l'administration des chimiothérapies pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.....	194
Tableau 91 :	Coûts par traitement des soins ambulatoires liés à l'administration des chimiothérapies pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.....	195
Tableau 92 :	Coûts par traitement des transports sanitaires liés à l'administration des chimiothérapies pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.	196
Tableau 93 :	Coûts par traitement des toxicités liées à l'administration des chimiothérapies pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.....	197
Tableau 94 :	Coûts totaux par traitement liés à l'administration de la chimiothérapie pour les 197 traitements à base de cetuximab. EpidigOuest 2008.....	198
Tableau 95 :	Coûts par traitement des hospitalisations liées à l'administration de la chimiothérapie pour les 197 traitements à base de cetuximab. EpidigOuest 2008.	199

Tableau 96 :	Coûts par traitement des médicaments facturés en sus liés à l'administration des chimiothérapies pour les 197 traitements à base de Cetuximab	200
Tableau 97 :	Coûts par traitement des soins ambulatoires liés à l'administration des chimiothérapies pour les 157 traitements à base de cetuximab. EpidigOuest 2008.	201
Tableau 98 :	Coûts par traitement des transports sanitaires pour les 197 traitements à base de cetuximab. EpidigOuest 2008.....	202
Tableau 99 :	Coûts par traitement des toxicités liées aux chimiothérapies pour les 33 traitements à base de cetuximab. EpidigOuest 2008.	203
Tableau 100 :	Coûts totaux par traitement liés à l'administration de la chimiothérapie pour les 309 traitements à base de bevacizumab, irinotécan et oxaliplatine prescrits en première ligne. EpidigOuest 2008.....	204
Tableau 101 :	Coûts par traitement des hospitalisations liées à l'administration de la chimiothérapie pour les 309 traitements à base de bavacizumab, irinotécan et oxaliplatineprescrits en première ligne. EpidigOuest 2008.....	205
Tableau 102 :	Coût par traitement des médicaments facturés en sus pour les 309 traitements à base de bavacizumab, irinotécan et oxaliplatine prescrits en première ligne. EpidigOuest 2008.	206
Tableau 103 :	Coût par traitement des soins ambulatoire pour les 309 traitements à base de bevacizumab, irinotécan et oxaliplatine prescrits en première ligne. EpidigOuest 2008.	207
Tableau 104 :	Coût par traitement des transports sanitaires pour les 309 traitements à base de , irinotécan, oxaliplatine et bevacizumab prescrits en première ligne. EpidigOuest 2008.....	208
Tableau 105 :	Coûts par traitement <i>liés aux toxicités</i> par patient pour les 309 traitements à base de bevacizumab, irinotécan et oxaliplatine prescrits en première ligne. EpidigOuest 2008.	209
Tableau 106 :	Coûts totaux par traitement <i>liés à l'administration de la chimiothérapie</i> pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.	210
Tableau 107 :	Coûts par traitement des hospitalisations liées à l'administration de la chimiothérapie pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.	210
Tableau 108 :	Coûts par traitement des médicaments facturés en sus pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.....	212
Tableau 109 :	Coûts par traitement des soins ambulatoires liés à la chimiothérapie pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.....	213
Tableau 110 :	Coûts par traitement des transports <i>lié à la chimiothérapie</i> pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.....	214
Tableau 111 :	Coûts par traitement <i>liés aux toxicités</i> pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.....	215
Tableau 112 :	Prévision du nombre de cancers colorectaux métastatiques en Bretagne et Pays de la Loire en 2010 et 2015, hypothèse basse	221
Tableau 113 :	Prévision du nombre de cancers colorectaux métastatiques en Bretagne et Pays de la Loire en 2010 et 2015, hypothèse haute	222
Figure 1.	Durée de traitement (en mois), hors pause thérapeutique, pour un traitement sur 1 an d'observation EpidigOuest 2008.....	53
Figure 2.	Part des différentes composantes dans le coût total d'un traitement à base d'irinotécan (N=187). EpidigOuest 2008.....	57
Figure 3.	Répartition des composantes du coût des soins ambulatoires pour les 187 traitements à base d'irinotécan. EpidigOuest 2008.....	58

Figure 4.	Part des différentes composantes dans le coût total d'un traitement à base d'oxaliplatine (N=189). EpidigOuest 2008.....	67
Figure 5.	Composantes du coût des soins ambulatoires pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.....	69
Figure 6.	Composantes du coût total d'un traitement à base de bevacizumab (N=157). EpidigOuest 2008.	76
Figure 7.	Composantes du coût des soins ambulatoires pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.....	78
Figure 8.	Composantes du coût total pour les 197 traitements à base de Cetuximab. EpidigOuest 2008.	85
Figure 9.	Composantes du coût des soins ambulatoires pour les 197 traitements à base de cetuximab. EpidigOuest 2008.....	86
Figure 10.	Composantes du coût total d'un traitement administré en première ligne (N=309). EpidigOuest 2008.....	94
Figure 11.	Composantes du coût des soins ambulatoires pour les 309 traitements prescrits en première ligne. EpidigOuest 2008.....	96
Figure 12.	Composantes du coût total d'un traitement prescrit en 2 ^{ième} ligne (N=221). EpidigOuest 2008.	104
Figure 13.	Composantes du coût des soins ambulatoires pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.....	106
Figure 14.	Distribution des coûts totaux par type de traitement (en €).....	114
Figure 15.	Distribution des coûts totaux par ligne de traitement (en €).....	114
Figure 16.	Composantes du coût total par type de traitement.....	115
Figure 17.	Composantes du coût total par ligne de traitement.....	115

SYNTHESE

Le recours au cetuximab ou au bevacizumab permet d'améliorer le pronostic vital des patients atteints de cancer colorectal au stade de métastase, avec en contrepartie des dépenses élevées. Les attitudes des agences de régulation sont différentes d'un pays à l'autre. Ainsi, le Royaume Uni a choisi, sur la base de simulations médico-économiques, de ne pas prendre en charge ces traitements, alors que la France les mettait à disposition dans le cadre d'un dispositif dit « de bon usage », intégrant un suivi détaillé de l'utilisation de ces molécules. Le but de notre étude, qui s'appuie sur la mise en œuvre de ce dispositif dans l'Ouest de la France, est de décrire les coûts engendrés « en situation de pratique courante » (et non dans le cadre d'une simulation) par les chimiothérapies incluant l'une ou l'autre de ces molécules (dites « thérapies ciblées »), du point de vue de l'assurance maladie, et d'en étudier la variabilité. Ont été pris en référence les traitements dits « thérapies conventionnelles » à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan, non associés entre eux, ni à l'une des deux molécules « ciblées ».

1. Population et méthodes

1.1. Population initiale

Nous avons considéré les traitements de cancers colorectaux métastatiques comportant l'une des molécules étudiées, déclarés à l'Observatoire des Médicaments et Innovations Thérapeutiques (OMIT) de Bretagne et des Pays de la Loire par les 39 établissements de ces deux régions pratiquant ces chimiothérapies. Ont été inclus :

- l'ensemble des 212 traitements comportant du **bevacizumab** débutés au cours de **l'année 2006**,
- 220 des 270 traitements comportant du **cetuximab** débutés au cours du **2^e semestre 2005** et du **1^{er} semestre 2006** (choisis par sondage aléatoire stratifié proportionnel sur la région, le statut de l'établissement et son activité dans le champ de l'étude¹),
- 220 des 310 traitements comportant de l'**oxaliplatine** (mais ni cetuximab, ni bevacizumab) débutés au cours du **1^{er} semestre 2005** (tirés au sort dans les mêmes conditions),
- l'ensemble des 214 traitements comportant de l'**irinotécan** (mais ni cetuximab, ni bevacizumab, ni oxaliplatine) débutés au cours du **1^{er} semestre 2006**.
- Etaient exclus les patients qui n'étaient pas suivis de manière habituelle dans l'un des établissements des deux régions, et ceux inclus dans des essais thérapeutiques

1.2. Collecte de données

Nous avons utilisé les données recueillies en routine par l'OMIT et avons effectué un recueil de données complémentaire dans les dossiers médicaux de tous ces patients –sauf 18, traités dans des établissements n'ayant pas souhaité participer à l'étude-. Ce recueil complémentaire nous a permis de valider les données déclarées à l'OMIT par les établissements (âge, sexe,

¹ Un établissement était considéré d'activité importante lorsque le nombre de traitements était supérieur ou égal à 40, d'activité moyenne lorsque le nombre de traitements était compris entre 10 et 39, et faible lorsque le nombre de traitements était inférieur à 10

pathologie, ligne de traitement, posologie, associations à d'autres molécules, dates de début et de fin de traitement, motif d'arrêt définitif du traitement), et d'obtenir le détail des prises en charge liées aux chimiothérapies, et des autres hospitalisations ainsi que leur motif, au cours des 12 mois suivant la mise en route du traitement. N'ont été considérées que les prises en charge correspondant à la ligne de traitement comportant la molécule étudiée.

Ont été exclus de l'analyse finale les patients « perdus de vue »² avant la fin de la période de suivi. Dans les rares cas (3,8%) où le traitement n'était pas fini au bout de 12 mois, nous n'avons pas considéré les prises en charge au-delà de ce délai.

1.3. Valorisation économique

Ont été utilisés les tarifs 2008 de l'assurance maladie :

- des Groupes Homogènes de Séjour (GHS) pour chimiothérapie, en hospitalisation de jour ou en hospitalisation conventionnelle, en établissement public ou privé, avec ou sans comorbidité associée ;
- des GHS correspondant aux motifs des hospitalisations intercurrentes pour toxicité ;
- d'acquisition des médicaments de chimiothérapie facturés en sus des GHS ;
- d'acquisition des facteurs de croissance prescrits en cas de complication hématologique ;
- des consultations spécialisées
- des actes infirmiers à domicile.

1.4. Caractéristiques des établissements ayant participé à l'étude

Sur les 39 établissements ayant participé au recueil de l'OMIT, 34 ont contribué à l'étude. La plupart (22) étaient des établissements publics, 3 des centres de lutte contre le cancer, et 9 des établissements privés à but lucratif. 21 établissements sont situés en Bretagne et 14 en Pays de Loire.

1.5. Analyse des données

Les caractéristiques des patients (âge et sexe, localisation du cancer), des traitements (numéro de ligne de traitement, conformité de la prescription au référentiel de bon usage, type d'évolution sous traitement, nombre de doses, durée de traitement, motif d'arrêt, toxicités), et des établissements d'hospitalisation (statut, situation géographique et activité de chimiothérapie dans le champ de l'étude) ont été décrites pour chaque type de traitement considéré, et comparées selon le type de traitement.

Le coût total lié à la chimiothérapie a été calculé pour chaque patient en incluant le coût de chaque composante : coût d'acquisition des médicaments, coût d'administration (hospitalisation -conventionnelle ou de jour-, transports sanitaires, prise en charge ambulatoire -consultations et suivi infirmier à domicile). Le coût de la prise en charge des toxicités a été inclus, dans la mesure où il était repérable à partir de l'étude rétrospective : cas ayant entraîné une hospitalisation, avec un lien de causalité estimé comme probable ou possible par le centre de pharmacovigilance, et/ou prescriptions de facteurs de croissance).

Pour chacun de ces coûts, et pour chaque type de traitement, ont été calculés les indicateurs de tendance centrale (médiane, moyenne) et de variabilité (écarts types, quartiles, valeurs

² Il s'agit des perdus de vue « à la date de point », c'est-à-dire à la date du passage de l'enquêtrice dans l'établissement, et non des perdus de vue par les médecins

extrêmes)³. La structure de coûts a été analysée pour chaque type de traitement pris indépendamment. Nous avons également décrit les coûts de l'ensemble des traitements étudiés selon qu'ils étaient administrés en ligne 1 et en ligne 2.

La variabilité des coûts totaux d'un traitement (incluant les coûts liés à la toxicité) a été étudiée :

- par analyse bivariée de chacun des facteurs potentiels de variation disponibles dans l'étude, pour chaque type de traitement pris indépendamment, puis pour l'ensemble des traitements prescrits en première ligne de traitement (sauf cetuximab), et pour l'ensemble des traitements prescrits en seconde ligne,
- puis par analyse multivariée (modèle d'analyse de variance après transformation de la variable dépendante selon la méthode de Box et Cox pour faire tendre cette variable vers la normalité).

Les analyses statistiques bivariées se sont appuyées sur les tests appropriés à chaque situation (Student, Mann-Whitney, ANOVA, Kruskal-Wallis), avec un seuil de significativité fixé à 1%. Elles ont été menées à l'aide du logiciel SPSS V10.0.5. Pour les analyses multivariées, le seuil de significativité a été fixé à 5%, et le logiciel SAS V9.1 a été utilisé.

Les montants globaux en jeu pour les régimes d'assurance maladie des deux régions ont ensuite été estimés pour l'année 2006 (en extrapolant les données observées à l'ensemble des traitements déclarés sur les périodes d'observation retenues par l'OMIT).

Enfin,

- une estimation du nombre de cas incidents annuels de cancers colorectaux métastatiques a été réalisée pour 2010 et 2015 prenant en compte le vieillissement de la population (projections INSEE), les tendances évolutives des taux d'incidence standardisés (données FRANCIM) et les proportions de cancers associés à une métastase, synchrone ou métachrone (fourchettes établies à partir des données du registre des cancers digestifs du Finistère,
- une estimation des coûts globaux a été réalisée pour 2010 à partir du nombre de cas incidents et à l'aide des coûts moyens par traitement tels qu'estimés dans l'étude, selon différentes hypothèses d'évolution des prescriptions des chimiothérapies.

2. Résultats

2.1. La population étudiée

Le recueil de données effectué dans les dossiers des patients nous a conduit à exclure 88 traitements pour lesquels des données étaient manquantes ou qui présentaient des critères de non inclusion à posteriori. Nous n'avons pas pu retenir pour l'analyse les coûts de 48 autres traitements de patients perdus de vue avant la fin des 12 mois de suivi. Au total, l'analyse des coûts engendrés par les différents types de chimiothérapie a porté sur 730 traitements soit :

- 197 traitements à base de cetuximab entre le 1^{er} juillet 2005 et le 30 juin 2006
- 157 traitements à base de bevacizumab⁴ entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2006
- 189 traitements à base d'oxaliplatine entre le 1^{er} janvier et le 30 juin 2005

³ En raison de la forme des distributions, seuls les coûts médians sont indiqués dans cette synthèse.

⁴ Le nombre de perdus de vue est plus important pour le bevacizumab car la période d'inclusion était plus proche de la date de point.

➤ 187 traitements à base d'irinotécan entre le 1^{er} janvier et le 30 juin 2006

Caractéristiques de la population selon le traitement (N=730). EpidigOuest 2008.

		IRI	OXA	BEVA	CET
		N= 187	N=189	N= 157	N= 197
Caractéristiques des patients					
Sexe	Hommes (%)	116 (62,0%)	106 (56,1%)	93 (59,2%)	130 (66,0%)
Age	Moyen (ET)	67,0 ans (10,2)	66,3 ans (10,1)	61,7 ans (9,2)	62,7 ans (11,0)
Localisation	Colon (%)	138 (73,8%)	130 (68,8%)	130 (82,8 %)	144 (73,1%)
	jonction RS (%)	8 (4,3%)	11 (5,8%)	4 (2,5 %)	12 (6,1%)
	Rectum (%)	41 (21,9%)	48 (25,4%)	23 (14,6%)	41 (20,8%)
Ligne de traitement	1 ^e ligne (%)	72 (38,5%)	114 (60,3%)	123 (78,3 %)	3 (1,5%)
	2e ligne (%)	101 (54,0%)	55 (29,1%)	21 (13,4 %)	44 (22,3%)
	3 ^e ligne et + (%)	14 (7,5%)	20 (10,6%)	13 (8,3 %)	150 (76,1%)
Conformité aux recommandations	Conforme	186 (99,5%)	188 (99,5%)	129 (82,2%)	193 (98,0%)
Evolution de la maladie sous traitement					
Protocole maintenu jusqu'à l'arrêt définitif		166 (89%)	169 (89%)	112 (71%)	172 (87%)
Cause d'arrêt de traitement de la dernière séquence ⁵	Décision médicale (%)	37 (19,8%)	30 (16,1%)	37 (24,0%)	31 (15,8%)
	Fin de traitement (%)	39 (20,9%)	41 (22,0%)	39 (25,3%)	20 (10,2%)
	Décès (%)	10 (5,3%)	7 (3,8%)	3 (1,9%)	11 (5,6%)
	Progression (%)	85 (45,4%)	70 (37,7%)	51 (33,2%)	111 (56,7%)
	Toxicité (%)	14 (7,5%)	33 (17,7%)	18 (11,7%)	11 (5,6%)
	Volonté du patient (%)	2 (1,1%)	5 (2,7%)	6 (3,9%)	12 (6,1%)
	Traitement non terminé (%)	0	0	2	1
Type d'évolution	Evolution défavorable (%) ⁶	111 (59,4%)	115 (61,8%)	78 (50,6%)	145 (74,0%)
Caractéristiques des établissements					
Statut (3 modalités)	CLCC	41 (21,9%)	63 (33,3%)	31 (19,7%)	70 (35,5%)
	Privé	68 (36,4%)	44 (23,3%)	68 (43,3%)	56 (28,4%)
	Public	78 (41,7%)	82 (43,4%)	58 (36,9%)	71 (36,0%)
Région	Bretagne (%)	119 (63,6%)	106 (56,1%)	82 (52,2%)	86 (43,7%)
Activité dans le champ de l'étude	Faible (%)	29 (15,5%)	8 (4,2%)	18 (11,5%)	16 (8,1%)
	Moyenne (%)	41 (21,9%)	38 (20,1%)	42 (26,8%)	39 (19,8%)
	Importante (%)	117 (62,6%)	143 (75,7%)	97 (61,8%)	142 (72,1%)

Les profils des populations diffèrent d'un type de traitement à l'autre.

Pour l'âge : les patients ayant reçu un traitement à base d'irinotécan et d'oxaliplatine sont significativement plus âgés que ceux qui reçoivent du bevacizumab et du cetuximab.

⁵ Cette variable compte 1 donnée manquante pour le bevacizumab et 3 données manquantes pour l'oxaliplatine

⁶ Regroupe Décès, Progression, Toxicité, Volonté du patient

Les répartitions selon la ligne de traitement sont différentes, logiquement en lien avec leurs indications respectives : oxaliplatine et bevacizumab essentiellement en 1^e ligne, irinotécan en 2^e ligne et cetuximab en 3^e ligne.

Les protocoles initialement prescrits correspondaient au référentiel de bon usage dans 82 (bevacizumab) à 98 % (cetuximab) des cas.

Les protocoles ont été maintenus à l'identique et poursuivis sans interruption, jusqu'à leur arrêt définitif dans 71 % (bevacizumab) à 89 % des cas (irinotécan, oxaliplatine).

L'arrêt définitif du traitement a eu lieu avant la fin de la période de suivi de l'étude dans la quasi totalité des cas : 96.8% pour irinotécan, 99.8% pour oxaliplatine, 94.3% pour bevacizumab et 95,5% pour cetuximab.

La proportion d'arrêts définitifs du traitement pour progression est plus importante pour le cetuximab et l'irinotécan, celui pour toxicité est plus important pour l'oxaliplatine.

La répartition des types d'évolution (défavorable –regroupant les arrêts de traitement dûs aux décès, progression, toxicité, volonté du patient- d'une part, et stables ou favorables - regroupant fin de traitement et arrêt par décision médicale- d'autre part, varie de façon significative. Les évolutions défavorables sont plus fréquentes pour les traitements à base de cetuximab que pour les autres types de traitements, en cohérence avec la ligne de traitement.

Pour le statut de l'établissement, la place du privé est plus importante pour les traitements à base de bevacizumab, celle des CLCC est plus importante pour les traitements à base de cetuximab ($p < 0,001$).

Pour la répartition géographique, la place des établissements bretons est plus importante pour les traitements à base d'irinotécan que pour les autres traitements, et moindre pour ceux à base de cetuximab.

Concernant l'activité de l'établissement dans le champ de l'étude, la place des établissements d'activité importante est plus marquée pour les traitements à base de cetuximab et oxaliplatine que pour les autres traitements.

Nombre de doses et durée de traitements (N=730). EpidigOuest 2008.

		IRI N= 187	OXA N=189	BEVA N=157	CET N=189	Ligne 1 N=309	Ligne 2 N=221
Nombre de doses	Moyen	7,6	7,3	10,2	15,1	9,0	8,5
	Ecart Type	4,3	3,7	4,5	9,3	4,4	5,2
	Médiane	6	7	11	12	9	7
	Min-Max	1-25	1-23	1-21	1-46	1-25	1-26
Durée cumulée des séquences (en mois)	Moyen	3,6	3,4	4,5	3,8		
	Ecart Type	2,3	2,0	2,3	2,6		
	Médiane	4,6	3,0	4,6	2,8		
	Min-Max	0-12	0-9	0-9	0-12		

Le nombre de doses correspond au nombre d'administrations de la molécule étudiée. Il est à différencier du nombre de cures. Le nombre médian de doses varie de 6 à 7 pour les thérapies conventionnelles délivrées tous les 15 jours et de 11 à 12 pour les thérapies ciblées sachant que le bevacizumab est délivré tous les 15 jours (soit 22 semaines) et le cetuximab en hebdomadaire.

La durée de traitement est calculée pour la même ligne de traitement sur 1 an d'observation. Elle a été calculée à partir de la date d'administration de la première chimiothérapie et de la

date d'administration de la dernière chimiothérapie de chaque séquence ou la date butoir de fin de la période d'observation. Pour les patients ayant reçu plusieurs séquences de traitement, les durées de chaque séquence ont été ajoutées; il n'a pas été tenu compte des périodes sans traitement. Cette durée médiane varie de 2.8 à 4.6 mois.

Le nombre de doses est significativement plus important en cas d'évolution non défavorable de la maladie sous traitement, et ce pour chacun des 4 types de traitement et pour la ligne 1.

Pour la ligne 1 de traitement, le nombre de doses est significativement plus élevé pour les traitements à base de bevacizumab et pour les établissements de faible activité dans le champ de l'étude.

Pour la ligne 2 de traitement, le nombre de doses est significativement plus important pour le cetuximab.

Patients ayant présenté des effets indésirables de la chimiothérapie « coûteux », selon type et la ligne de traitement. EpidigOuest 2008.

	IRI	OXA	BEVA	CET	L1	L2
Patients hospitalisés pour effet indésirable (lien de causalité possible ou probable) : nombre (%)	16 (9%)	18 (10%)	10 (6%)	14 (7%)	27 (9%)	19 (9%)
Patients traités par facteurs de croissance : nombre (%)	33 (18%)	35 (19%)	26 (17%)	23 (12%)	58 (19%)	38 (17%)
Patients hospitalisés pour effet indésirable et/ou traités par facteurs de croissance : nombre (%)	45 (24%)	47 (25%)	36 (23%)	33 (17%)	78 (25%)	45 (20%)

Les patients traités par cetuximab et en seconde ligne de traitement présentent moins souvent des effets indésirables « coûteux ».

Les traitements cetuximab ont été associés à 13 toxicités ayant entraîné un arrêt de traitement ou une modification de protocole du traitement avec ou sans prise en charge de la toxicité, à 14 toxicités ayant entraîné une hospitalisation, et à 23 prescriptions de facteurs de croissance.

Les traitements bevacizumab ont été accompagnés de 24 toxicités ayant entraîné un arrêt de traitement ou une modification de protocole, avec ou sans prise en charge de la toxicité, à 10 toxicités ayant entraîné une hospitalisation, et à 26 prescriptions de facteurs de croissance.

Les traitements oxaliplatine ont été associés à 38 toxicités ayant entraîné un arrêt du traitement ou une modification de protocole, avec ou sans prise en charge de la toxicité elle-même, à 18 toxicités ayant entraîné une hospitalisation, et à 35 prescriptions de facteurs de croissance.

Les traitements irinotecan ont été associés à 16 toxicités ayant entraîné un arrêt de traitement ou une modification de traitement, avec ou sans prise en charge de la toxicité, à 16 toxicités ayant entraîné une hospitalisation, et à 33 prescriptions de facteurs de croissance.

2.2. Les coûts liés aux chimiothérapies aux tarifs 2008

Indicateurs de tendance centrale et de dispersion du coût total par traitement et de ses composantes (en €). pour les 187 traitements à base d'irinotécan EpidigOuest 2008

	Coût total d'un traitement	Coût lié à l'administration de la chimiothérapie					Coût lié aux toxicités	
		Coût total	Hospit.	Méd.	Amb.	Transp.	Sur l'ensemble de l'échantillon N=187	Sur l'ensemble des patients présentant un coût de toxicité N=45
Moyenne	10 082	9 181	3 493	4 494	556	638	901	3 743
Ecart Type	6 243	5 536	3 136	2764	672	536	2 202	3 100
Médiane	8 325	7 719	2453	3 994	280	458		3252
Minimum	770	770	409	337	9	25	0	231
Maximum	36 316	28 533	22 322	17 217	3 113	2 817	12 305	12 305

Indicateurs de tendance centrale et de dispersion du coût total par traitement (en €) et de ses composantes. pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine EpidigOuest 2008.

	Coût total d'un traitement	Coût lié à l'administration de la chimiothérapie					Coût lié aux toxicités	
		Coût total	Hospit.	Médec.	Amb.	Transp.	Sur l'ensemble de l'échantillon N=189	Sur l'ensemble des patients présentant un coût de toxicité N=47
Moyenne	8 360	7 445	4 323	1824	455	843	914	3 677
ET	4 970	4 970	4 173	1096	594	698	2 031	2 547
Médiane	7 212	6 277	3 124	1586	207	675		3 544
Minimum	325	325	0	166	9	0	0	238
Maximum	32 590	26 930	22 388	5 930	3 658	4 929	13 915	13 915

Indicateurs de tendance centrale et de dispersion du coût total par traitement (en €) et de ses composantes pour les 157 traitements à base de bevacizumab EpidigOuest 2008.

	Coût total d'un traitement	Coût lié à l'administration de la chimiothérapie					Coût lié aux toxicités	
		Coût total	Hospit.	Médec.	Amb.	Transp.	Sur l'ensemble de l'échantillon N=157	Sur l'ensemble des patients présentant un coût de toxicité N=36
Moyenne	25 427	24 581	5 639	17 259	629	1 055	846	3 688
Ecart Type	11 888	11 328	4 416	8 615	642	657	2 157	3 365
Médiane	25 907	24 542	4 374	17 422	369	982		3 422
Minimum	1 758	1 698	312	1 364	21	61	0	315
Maximum	52 274	51 754	20 753	43 922	3186	2 917	17 831	17 831

Indicateurs de tendance centrale et de dispersion du coût total par traitement (en €) et de ses composantes pour les 197 traitements à base de cetuximab EpidigOuest 2008.

	Coût total d'un traitement	Coût lié à l'administration de la chimiothérapie					Coût lié aux toxicités	
		Coût total	Hospit.	Médec.	Amb.	Transp.	Ensemble de l'échantillon N=197	Patients avec toxicité N=33
Moyenne	28 273	27 664	6 034	19 967	188	1 475	609	3 635
Ecart Type	16 868	16 900	3 709	12 727	242	1 264	1 816	3 479
Médiane	24 348	23 259	4 906	16 174	135	1 105		3 495
Minimum	2 243	2 243	312	1 798	9	25	0	119
Maximum	83 150	83 150	18 654	67 940	2117	7 042	14 912	14 912

2.2.1. Les traitements conventionnels (hors toxicités)

Les coûts médians par traitement engendrés par les chimiothérapies à base d'oxaliplatine et d'irinotécan s'élevaient respectivement à 6 277 € et 7 719 €. Si on ne considérait que les traitements prescrits en première ligne de traitement, ces coûts médians s'élevaient à 6 627 € pour les traitements à base d'oxaliplatine, et à 11 121 € pour ceux à base d'irinotécan.

Le coût médian d'acquisition des médicaments s'élevait à 1 586 € par traitement pour les traitements à base d'oxaliplatine et à 3 994€ pour ceux à base d'irinotécan, soit respectivement 24 % et 49 % du coût de l'administration d'une chimiothérapie.

Pour les coûts d'administration et de suivi, les coûts médians d'hospitalisation, des transports sanitaires, et de la prise en charge ambulatoire s'élevaient respectivement à 3 134 €, 675 € et 207 € pour un traitement à base d'oxaliplatine, et à 2 453 €, 458 € et 280 € pour un traitement à base d'irinotécan.

2.2.2. Les traitements à base de bevacizumab (hors toxicités)

Le coût médian d'un traitement (hors toxicité) s'élevait à 24 542 €. Si on ne considérait que les traitements prescrits en première ligne de traitement, ce coût médian s'élevait à 26 204 €.

Le coût médian d'acquisition des médicaments s'élevait à 17 422 € par patient, soit 70 % du coût de l'administration d'une chimiothérapie.

Pour les coûts d'administration et de suivi, les coûts médians d'hospitalisation, des transports sanitaires et de la prise en charge ambulatoire étaient respectivement de 4 374 €, 982 € et 369 € par traitement.

2.2.3. Les traitements à base de cetuximab (hors toxicité)

Le coût médian d'un traitement (hors toxicité) s'élevait à 23 259 €.

Le coût médian d'acquisition des médicaments s'élevait à 16 164 € par traitement, soit 72 % du coût de l'administration d'une chimiothérapie.

Les coûts d'administration et de suivi comportaient les frais d'hospitalisation – médiane : 4 906 € par patient-, ceux dus aux transports sanitaires – médiane : 1 105 € par patient -, et ceux liés la prise en charge ambulatoire (consultations et suivi à domicile) – médiane : 135 € par patient.

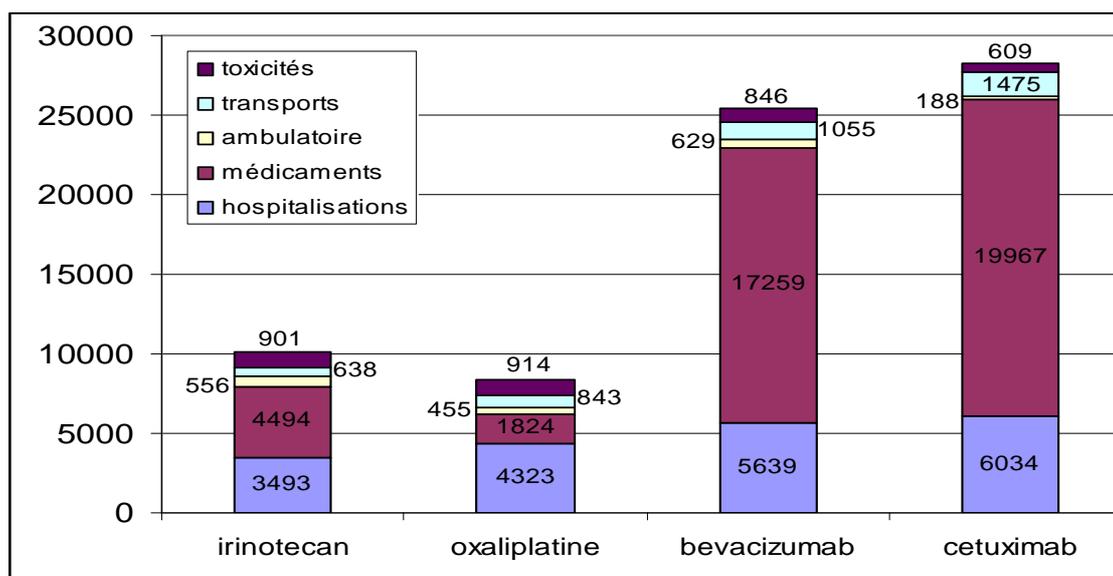
2.3. Les coûts des prises en charge liées aux toxicités

Le coût médian par traitement des prises en charge des toxicités était peu différent d'un type de traitement à l'autre (entre 3 251 et 3 544€). Rapporté au coût induit par les chimiothérapies pour l'ensemble des traitements, ce coût représentait environ 3 % du coût pour les thérapies ciblées et 10 % du coût pour les thérapies conventionnelles.

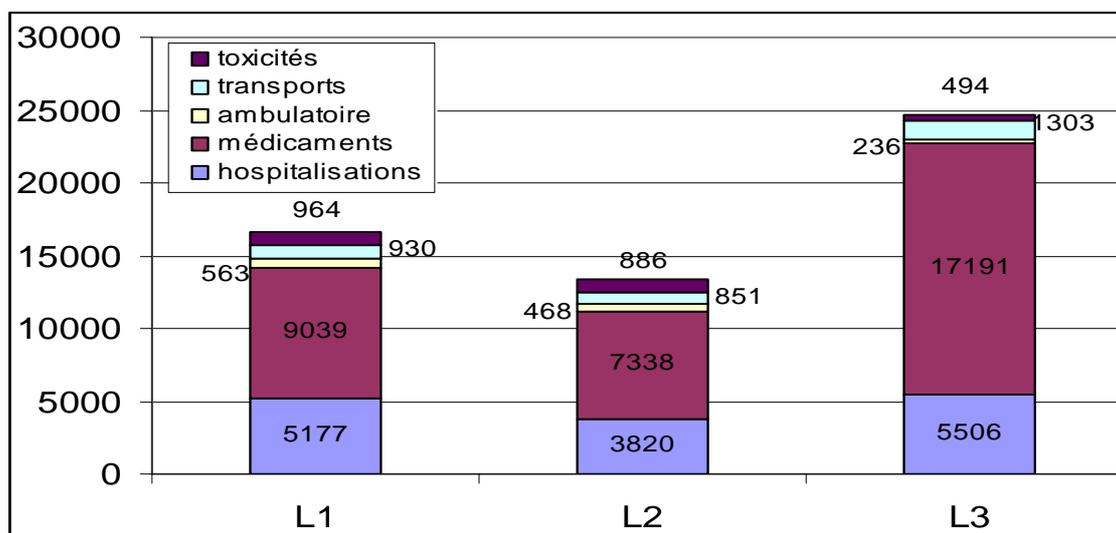
2.4. Etude comparée des coûts par traitement et par ligne :

Les deux graphiques suivants indiquent, pour chaque type de traitement (toutes lignes confondues), puis pour chaque ligne de traitement (tous types de traitement confondus), la composition du coût total selon la répartition suivante : coût des hospitalisations, coût des médicaments, coût ambulatoire, coût des transport, coûts des toxicités.

Composantes du coût total par type de traitement



Composantes du coût total par ligne de traitement



Les moyennes et l'ensemble de la distribution étaient hétérogènes d'un traitement à l'autre et d'une ligne à l'autre. En outre, les postes de dépenses étaient variables selon le traitement et selon la ligne.

Toutes lignes confondues, un traitement par thérapie ciblée était en moyenne plus onéreux qu'un traitement par thérapie conventionnelle (plus de 25 000€ pour un traitement par thérapie ciblée, et de l'ordre de 10 000€ pour un traitement par thérapie conventionnelle). La distribution était également plus étendue.

Pour les thérapies ciblées, le poste de dépenses le plus important était (logiquement) le poste « médicaments », qui représentait 17 000€ pour un traitement à base de bevacizumab et 20 000€ pour un traitement à base de cetuximab. Pour l'irinotecan ou l'oxaliplatine, ce poste représentait un coût moins important (4 500€ et moins de 2 000€ respectivement).

Tous traitements confondus, la ligne 3 représentait un surcoût de 8 000€ par rapport à un traitement administré en 1^{ère} ligne, et un surcoût de 11 000€ par rapport à un traitement de 2nde ligne. Le poste « médicaments » représentait 17 000€ environ pour la ligne 3 de traitement, 9 000€ pour la ligne 1 et 7 000€ pour la ligne 2. A ce jour, il semblerait que les

dépenses diminuent en 3^e ligne au profit de la 2^e ligne en raison des prescriptions plus importante de cetuximab dès la 2^e ligne (en 2005, 2006 76% des prescriptions de cetuximab sont réalisées en 3^e ligne de traitement). Il faut également noter que l'augmentation de la résécabilité secondaire supprime parfois les traitements de 2^e et 3^e lignes.

3. La variabilité des coûts totaux d'un traitement

3.1. Pour chaque type de traitement

Les coefficients R^2 des analyses multivariées étaient très faibles, que le traitement soit ciblé ou conventionnel :

- de l'ordre de 6,3 % pour les traitements à base de **cetuximab** : la variable « évolution de la maladie » était significativement liée au coût total : une évolution non défavorable entraînant un coût significativement supérieur par rapport à une évolution défavorable,
- égal à 13,5 % pour ceux à base de **bevacizumab** : deux variables étaient significativement liées au coût total, indépendamment de toutes les autres : la conformité des prescriptions au référentiel de bon usage (les prescriptions conformes, apparaissaient plus coûteuses que les prescriptions non conformes ; elles comportaient en effet un coût de médicaments associés plus important et davantage d'hospitalisations conventionnelles) et le statut de l'établissement (les prises en charge en établissement public apparaissaient plus coûteuses -en lien avec un traitement plus long- que celles en établissement privé),
- égal à 5,4 % pour les traitements à base d'**oxaliplatine** : une seule variable était significativement liée au coût total d'un traitement, indépendamment de toutes les autres : le numéro de ligne de traitement (les traitements prescrits en première ligne apparaissaient logiquement plus coûteux, du fait d'une évolution moins souvent défavorable, en lien avec un traitement plus long),
- égal à 15,1 % pour les traitements à base d'**irinotécan** : 3 variables étaient significativement liées au coût total d'un traitement, indépendamment de toutes les autres : l'évolution de la maladie (coût plus élevé pour les évolutions non défavorables), et là encore le numéro de ligne de traitement, et la région d'implantation de l'établissement (coût plus élevé en Pays de la Loire, en lien, d'une part avec un recours plus fréquent aux pompes programmables, et d'autre part avec une offre d'établissements hospitaliers (prescrivant des chimiothérapies dans le champ de l'étude) plus concentrée, et donc des transports plus longs et plus coûteux).

3.2. Pour chaque ligne de traitement

Les coefficients R^2 des analyses multivariées étaient de 44% pour les traitements prescrits en première ligne, et de 43 % pour ceux prescrits en deuxième ligne. Le type de traitement prescrit apparaissait logiquement comme le principal facteur indépendant de variation du coût total, avec des coûts de traitement par patient supérieurs pour les thérapies ciblées. L'évolution non défavorable de la maladie induisait également un surcoût par rapport à une évolution défavorable, en ligne 1 ou en ligne 2 de traitement.

4. Les montants globaux en jeu pour l'assurance maladie des deux régions

4.1. Les chiffres pour l'année 2006 (aux tarifs 2008)

Trois des quatre types de traitement étudiés (traitements à base de cetuximab, bevacizumab et irinotécan) ont été suivis par l'OMIT au cours de l'année 2006, ce qui nous permet d'estimer le nombre total des traitements répondant aux critères d'inclusion à 868, et l'enveloppe globale consacrée par l'assurance maladie des deux régions pour l'ensemble de ces trois types de traitement débutés au cours de l'année 2006 à 16,8 millions d'€. Si on extrapole le nombre de traitements à base d'oxaliplatine, calculé pour le 2^e semestre 2005, à l'année 2006, on obtient un nombre total de 1251 traitements et une somme totale pour les quatre types de traitement étudiés de 20 millions d'€ toutes lignes confondues.

En considérant uniquement les 545 traitements administrés en 1^{ère} ligne, le coût global s'élèverait environ pour l'année 2006 à 8,1 M€, dont 4,5 M€ pour les 301 traitements administrés en Bretagne, et 3,7 M€ pour les 243 traitements administrés en Pays de Loire.

4.2. Les prévisions pour 2010 et 2015

Le nombre prévisionnel de cas incidents de cancer colorectal métastatique, est estimé à environ 1340 cas en 2010, et à environ 1460 cas en 2015. Ces prévisions sont sujettes à caution en raison de la rareté des données épidémiologiques concernant les métastases métachrones, et parce qu'elles n'ont pu tenir compte de la diminution probable de l'incidence de cancers métastatiques due aux campagnes de dépistage, d'autant que la mise en place de ces programmes et les taux de participation de la population sont très hétérogènes d'un département à l'autre (l'Ille-et-Vilaine a participé à l'expérimentation du dépistage organisé entre 2002, la Mayenne y a participé à partir de 2003, et le Finistère à partir de 2004 ; les Côtes-d'Armor organisent ce dépistage à partir de 2007).

Dans l'hypothèse d'une stabilité des habitudes de prescription (dont la proportion de cas incidents recevant une chimiothérapie (estimée à 43%), et le ratio nombre de traitements en 2^e/1^e ligne (0,73)), le coût prévisionnel en 1^{ère} ligne devrait s'établir pour 2010 autour de 8,5 M€, dont près de la moitié (4,2 M€) pour des traitements à base de bevacizumab. Par région, le coût prévisionnel en Bretagne et en Pays de Loire serait respectivement environ de 4,7 M€ et 3,9 M€. Le coût global des thérapies en seconde ligne s'établirait autour de 5,1 M€ en 2010

Dans l'hypothèse d'une variation de la proportion de cas incidents traités de 50 % à 70 %, la fourchette du coût global des traitements en 1^{ère} ligne s'établirait entre 10 M€ et 14 M€ sur les deux régions.

Compte tenu des nouvelles AMM, on peut envisager un scénario comportant une administration exclusive à l'horizon 2010 de bevacizumab en 1^{ère} ligne et de cetuximab en 2^{nde} ligne. Dans ce cas, en supposant constants la proportion des cas incidents traités par chimiothérapie, et le ratio nombre de traitements en 2^e/1^e ligne, le coût global s'élèverait à près de 15 M€ pour la 1^{ère} ligne et 9,8 M€ pour la seconde ligne.

En faisant varier le nombre de patients recevant une 2^{nde} ligne de ± 10 %, le coût global de l'ensemble des traitements en 2^{nde} ligne varierait entre 4,7 M€ et 5,8 M€.

POURQUOI CE TRAVAIL ?

Fin 2006, dans le cadre d'un appel à projet de recherche de l'Institut National de Cancer, la candidature de l'Observatoire du Médicament et de l'Innovation Thérapeutique (OMIT) de Bretagne et Pays de Loire a été retenue pour évaluer le coût, pour l'assurance maladie, lié à l'introduction des thérapies ciblées cetuximab (Erbix®) et bevacizumab (Avastin®) en référence aux chimiothérapies conventionnelles à base d'irinotécan (Campto®) et d'oxaliplatine (Eloxatine®), dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

1. Contexte

Pour traiter les cancers colorectaux métastatiques, de nouveaux médicaments anticancéreux, les thérapies ciblées, ont été développées. Elles renforcent de manière importante la capacité de lutter contre la maladie en offrant de nouvelles lignes thérapeutiques et améliorent le pronostic vital pour de nombreux malades. Ces nouveaux médicaments sont souvent très coûteux, au point de créer, potentiellement, des difficultés pour en financer l'accès dans un contexte où les budgets de santé sont soumis à de fortes contraintes financières (1).

Ces médicaments sont délivrés en France par les hôpitaux et sont pris en charge directement par les caisses d'assurance maladie sur présentation des factures, en sus des prestations d'hospitalisation, dans le cadre d'un « contrat de bon usage ». L'accès aux nouveaux médicaments pour tous les malades, indépendamment des contraintes budgétaires pesant sur les établissements de santé, est ainsi garanti, et leur utilisation peut faire l'objet d'un suivi par l'OMIT.

Des évaluations économiques peuvent apporter un éclairage complémentaire pour mieux prévoir les financements. Il est pour cela nécessaire de **mieux connaître l'ensemble des coûts, pour l'assurance-maladie, liés aux pratiques de prescription.**

2. Données épidémiologiques

En France, le cancer colorectal représente le troisième cancer en terme d'incidence et de mortalité chez l'homme après le cancer de la prostate et du poumon et le deuxième chez la femme (après le cancer du sein)(2). On estime à 36 400 les nouveaux cas en 2005 en France (3,4). En France, comme en Europe, l'incidence du cancer colorectal présente de faibles disparités géographiques (5).

Dans la région des Pays de Loire, l'incidence est estimée à 2 066 nouveaux cas de cancers infiltrants par an pour l'année 2000 et à 2 203 nouveaux cancers infiltrants par an pour l'année 2005. C'est le cancer le plus fréquent après le cancer de la prostate chez l'homme et du sein chez la femme. 55% des nouveaux cas surviennent chez des hommes. A structure d'âge comparable, le taux d'incidence est plus élevé chez les hommes que chez les femmes (6).

En Bretagne, le nombre de nouveaux cas par an s'élève à 2 013 (1 118 hommes et 895 femmes) en 2000 et à 2 074 nouveaux cancers infiltrants pour l'année 2005. C'est le quatrième cancer le plus fréquent après les cancers broncho-pulmonaires, les voies aérodigestives et œsophage, et la prostate pour l'homme et le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme après le cancer du sein (7).

De par la gravité de la maladie et du coût de son traitement, les personnes atteintes de cancer sont le plus souvent prises en charge dans le cadre de l'affection longue durée (ALD). En 2002, en France, plus de 28 000 personnes atteintes d'un cancer colorectal ont été admises en ALD. Cela représentait 1571 admissions en Bretagne (2) et 1639 en Pays de Loire (5).

La proportion des patients qui présentent des métastases est incertaine, les estimations vont de 20 % (8) à 55 % (9).

Les métastases synchrones seraient retrouvées dans environ 20% des cancers colorectaux (10). Les métastases métachrones sont définies comme étant les métastases diagnostiquées 6 mois ou plus après le diagnostic initial. Très peu de données concernant l'épidémiologie des métastases métachrones des cancers colorectaux ont été retrouvées dans la littérature.

La mortalité par cancer colorectal demeure très élevée puisqu'elle approche les 16 000 patients par an en France (11). 953 décès sont survenus en Pays de Loire en 2000 et 882 décès en Bretagne en 2003 (2,5). Par rapport à la France entière, l'indice comparatif de mortalité⁷ (ICM) par cancer colorectal en 2004 chez les hommes est de 100 en Bretagne et de 106 dans les Pays de Loire. Pour les femmes, l'ICM s'élève à 97 en Bretagne et 101 en Pays de Loire.

Le récent rapport de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) évalue la survie à 5 ans des cancers colorectaux au stade métastatique à seulement 8,1% des cas (12). La médiane de survie pour ces patients serait de 22 mois (13).

Une augmentation de l'incidence des cancers colorectaux a été observée en Europe et en France entre les années 1980 et 2000, suivie d'une diminution entre 2000 et 2005 (13,14,15). Une amélioration de la précocité du stade au diagnostic a également été décrite et s'est traduite par une légère diminution de la mortalité (16,17).

L'évolution de l'incidence du cancer colorectal est principalement déterminée par : le vieillissement démographique des pays occidentaux qui expose une fraction croissante d'individus au risque de cancer colorectal (pic d'incidence autour de 65-70 ans), l'évolution du mode de vie (sédentarité, alimentation), l'amélioration des pratiques diagnostiques et en particulier le développement de pratiques de dépistage (11).

Les éléments qui déterminent l'incidence des cancers colorectaux **métastatiques** sont : l'incidence des cancers colorectaux, le stade au diagnostic des cancers colorectaux permettant d'obtenir le taux de métastases, la prise en charge thérapeutique des cancers colorectaux qui peut déterminer le taux de métastases métachrones, et la démographie de la population.

Une étude menée par le registre des cancers de Bourgogne a montré la stabilité de l'incidence des métastases hépatiques synchrones entre 1980 et 2000, qui représentent environ 75% des métastases synchrones et sont retrouvées dans 14,5% des diagnostics de cancer colorectal (16). Les données de mortalité globale du cancer colorectal s'améliorent, diminuant d'un facteur de 0,8 chez l'homme et 0,7 chez la femme (18).

Le pronostic de survie semble se moduler selon la différenciation tumorale (haut grade versus bas grade), les caractéristiques histologiques et la localisation de la tumeur (12). La localisation des métastases, et leur résecabilité (foie, poumon, plus rarement ganglions, péritoine, cerveau, ovaires) conditionnent aussi le pronostic de chaque patient ainsi que la démarche thérapeutique à adopter (3).

3. Présentation des médicaments étudiés

3.1. Les chimiothérapies conventionnelles

3.1.1. Irinotécan Campto®

3.1.1.1. Mode d'action

L'irinotécan est un modificateur de l'Acide Desoxyribo Nucléique (ADN). Il fait partie de la famille des anti-topoisomérases de type 1. Son rôle est d'empêcher l'action de la topo-isomérase de type I, enzyme qui permet la reconstitution du brin d'ADN après le clivage (19). L'irinotécan est un agent phase S dépendant qui induit des coupures monocaténares de l'ADN en stabilisant le complexe formé par la topoisomérase 1 et la molécule génomique. Ces coupures dans une cellule en phase de réplication engendrent des lésions irréversibles de l'ADN qui aboutissent à la mort cellulaire. (20)

⁷ voir glossaire

3.1.1.2. Indications au moment de l'étude : 2006

➤ Autorisation de mise sur le marché (AMM)^{8,9}

Dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques, l'irinotécan a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans les indications suivantes :

- en association avec le 5-FU et l'acide folinique chez des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour le stade avancé de leur maladie (protocole Folfiri)
- en monothérapie après échec d'un traitement ayant comporté du 5 FU

Cette AMM date de septembre 1995.

En pratique, les prescriptions sont parfois élargies à des indications hors AMM qui sont acceptées par l'OMIT/INCa.

➤ Protocole habituel

Le protocole FOLFIRI associe l'irinotécan au 5-FU.

Les médicaments et doses utilisés dans le protocole FOLFIRI sont les suivants :

- Irinotécan, utilisé à la dose de 180 mg/m²
- 5-FU, utilisé à la dose de 400 mg/m² (bolus) puis 2500 mg/m² (pompe portable 46 heures)
- Acide folique, utilisé à la dose de 400 mg/m²

Le protocole Folfiri est administré toutes les 2 semaines.

➤ Situations acceptées par l'OMIT

L'association avec raltitrexed est également acceptée par l'OMIT en 2006 s'il existe une contre-indication ou une toxicité au 5 FU (21).

3.1.1.3. Toxicités et précautions d'emploi

La toxicité rapportée à l'irinotécan est essentiellement digestive (diarrhée) nécessitant une adaptation des doses administrées. Les autres toxicités engendrées par ce médicament sont présentées en ANNEXE 1.

Afin de prévenir les risques de toxicité parfois grave à l'irinotécan, l'OMIT depuis 2006 recommande la recherche du syndrome de Gilbert par génotypage avant tout traitement (fait partie des recommandations de la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis).

10% de la population caucasienne et 20% de la population africaine sont porteurs d'un syndrome de Gilbert et donc à risque de toxicité. Le dépistage s'effectue à partir d'une simple prise de sang une dizaine de jours avant le début du traitement.

Cette recherche permet d'adapter les doses d'irinotécan car une relation dose-efficacité a été démontrée. En cas de syndrome de Gilbert une diminution de 30% de la dose d'irinotécan est préconisée. A l'inverse, en cas d'absence de ce syndrome, une augmentation des doses de l'irinotécan est possible (22).

3.1.2. Oxaliplatine Eloxatine®

3.1.2.1. Mode d'action

L'oxaliplatine est un agent antinéoplasique, appartenant à la classe des platines. Pour cette molécule l'atome de platine est complexé avec un 1,2 di-aminocyclohexane (DACH) et un groupe oxalate. Son mécanisme d'action consiste, après pénétration cellulaire et hydrolyse, à se fixer sur les bases guanines de l'ADN, aboutissant à la formation de ponts intra et intercaténaux, bloquant ainsi la réplication de l'ADN et entraînant la mort cellulaire (23).

⁸ AMM n° 558 822.2 (1995 révisée le 21/11/2006) pour les flacons de 40mg/2mL

⁹ AMM n°558 854.5 (1995 révisée le 21/11/2006) pour les flacons de 100mg/5mL

3.1.2.2. Indications en 2005

➤ AMM^{10,11}

L'oxaliplatine est indiqué dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques en association avec le 5 FU et l'acide folinique (protocole Folfox).

La première AMM pour ce protocole est parue en 1996 pour la seconde ligne en France et en Europe. Cette AMM a été étendue en première ligne en 1999.

➤ Situations acceptées par l'OMIT

L'association avec raltitrexed est également acceptée par l'OMIT en 2006 s'il existe une contre-indication ou une toxicité au 5 FU (24).

➤ Protocole habituel

Les médicaments et doses utilisés dans le protocole Folfox sont les suivants :

- Oxaliplatine, utilisé à la dose de 85 mg/m²
- 5-FU à la dose de 400 mg/m² (bolus) puis 2500 mg/m² (pompe portable 46 heures)
- Acide folique à la dose de 400 mg/m²

Le protocole Folfox est administré toutes les 2 semaines.

3.1.2.3. Toxicités et précautions d'emploi

Les toxicités les plus fréquentes sont les neuropathies périphériques sensitives nécessitant une adaptation des doses administrées. Les autres toxicités engendrées par ce médicament sont présentées en ANNEXE 1

3.2. Les thérapies ciblées

3.2.1. Bevacizumab Avastin®

3.2.1.1. Mode d'action

Il s'agit d'un anticorps monoclonal de type IgG1 qui se lie spécifiquement au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) circulant et inhibe la liaison de VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), situés à la surface des cellules endothéliales. Ce mécanisme empêche l'angiogénèse tumorale. L'administration de bevacizumab dans des modèles expérimentaux montre une réduction de la croissance des micro-vaisseaux et une inhibition de la progression des métastases (25).

3.2.1.2. Indications en 2006

➤ AMM^{12,13}

Le bevacizumab est indiqué dans le traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. Il est associé au 5-FU avec ou sans l'irinotécan (26).

Cette AMM date de janvier 2005.

➤ Protocole habituel

Les médicaments et doses utilisés dans le protocole bevacizumab Folfiri sont les suivants :

- bevacizumab, administré à la dose de 5 mg/ kg
- irinotécan, administré à la dose 180 mg/m²
- 5-FU, administré à la dose de 400 mg/m² en bolus puis de 2500 mg/m² en perfusion continue.

Ce protocole est administré toutes les 2 semaines.

¹⁰ AMM n° 565 983.8 (2004 révisée le 19/05/2006) pour les flacons de 10mL

¹¹ AMM n° 565 984.4 (2004 révisée le 19/05/2006) pour les flacons de 20mL

¹² AMM n°EU/1/04/300/001 ; CIP 566 200.7 (révisée 04/07/2006) pour les flacons de 4 mL

¹³ AMM n° EU/1/04/300/002 ; CIP 566 201.3 (révisée 04/07/2006) pour les flacons de 16 mL

➤ Situations acceptées par l'OMIT

En 2006, l'administration d'un protocole à base de bevacizumab est acceptée en 2^{ième} ligne en cas d'inclusion du patient dans un essai thérapeutique en première ligne.

3.2.1.3. *Toxicités et précautions d'emploi*

La toxicité rapportée du bevacizumab est conséquente (27, 28, 29, 30). Les réactions les plus courantes sont l'hypertension artérielle grade 3 et 4, les hémorragies, les embolies, la protéinurie, les complications de cicatrisation des plaies et plus rarement les perforations digestives. Ces toxicités graves entraînent l'arrêt de traitement. Les autres toxicités sont présentées en ANNEXE 1.

Il n'y a pas de recherche complémentaire à réaliser mis à part celles préconisées pour l'utilisation de l'irinotécan et du 5-FU.

Pour ce traitement, il y a peu d'adaptation de doses.

3.2.2. Cetuximab Erbitux®

3.2.2.1. *Mode d'action*

Il s'agit d'un anticorps monoclonal qui se fixe spécifiquement au récepteur extra-cellulaire du facteur de croissance épidermique humaine (EGFR) qui est présent à la fois sur les cellules normales et tumorales et inhibe la liaison du facteur de croissance EGF et du TGF- α . Le blocage du récepteur entraîne la non-activation des kinases associées au récepteur, une inhibition de la croissance cellulaire, une induction de l'apoptose, une diminution des métallo-protéinases de la matrice extra-cellulaire et une diminution de la vascularisation (31).

3.2.2.2. *Indications en 2005 – 2006*

➤ AMM¹⁴

Cetuximab en association avec l'irinotécan est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épithélial (EGFR) après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan (32).

Cette AMM date de juin 2004.

➤ Protocole

Les médicaments et doses utilisés dans le protocole cetuximab irinotécan sont les suivants :

- Cetuximab à la dose de 250 mg/m² **en hebdomadaire** après la dose initiale de 400 mg/m²
- Irinotécan à la dose de 180 mg/m² **toutes les 2 semaines**

➤ Situations acceptées par l'OMIT

L'OMIT accepte depuis mars 2006 les situations où le cetuximab est associé avec folfiri.

La recherche de récepteur n'est plus une obligation depuis mars 2006.

3.2.2.3. *Toxicités et précautions d'emploi*

Les réactions courantes sont d'ordre cutanées et peuvent dans certains cas nécessiter une consultation auprès d'un dermatologue. Le choc anaphylactique survient rarement, il implique l'arrêt du traitement ou bien une prémédication lors de l'administration suivante. Les patients dans ces situations sont répertoriés dans tous les établissements. Les autres toxicités sont présentées en ANNEXE 1.

Il n'y a pas de recherche complémentaire à réaliser mises à part celles préconisées pour l'utilisation de l'irinotécan.

Pour cette molécule, il y a peu d'adaptation de doses.

¹⁴ AMM n°EU/1/04/281/001 ; CIP 565 806.9 (révisée 29/03/2006)

3.3. Molécules utilisées en association

3.3.1. Fluorouracile ou 5-FU

Le 5FU est la molécule la plus souvent utilisée notamment avec l'irinotécan (protocole folfiri) et l'oxaliplatine (protocole folfox). Le 5FU est une fluoropyrimidine.

3.3.1.1. Mode d'action

Le 5FU est un antimétabolite de la famille des anti-pyrimidiques. Son rôle consiste à inhiber la synthèse des acides nucléiques, nécessaire à la multiplication cellulaire.

3.3.1.2. Indications

Ce médicament s'utilise en association avec les thérapies étudiées. Le patient reçoit tout d'abord la dose par injection intraveineuse puis le reste de la dose est administré par pompe portable (le plus souvent à domicile) ou éventuellement par perfusion (si le patient reste hospitalisé).

3.3.1.3. Toxicités et précautions d'emploi

Les toxicités les plus fréquentes imputées au 5-FU sont les diarrhées précoces et le syndrome main-pied¹⁵. Les autres toxicités sont présentées en annexe 1.

Afin de prévenir les risques de toxicité aux fluoropyrimidines, l'OMIT depuis 2006 recommande la recherche d'un déficit en DihydroPyrimidine Déshydrogénase (DPD). Cette recherche combine une approche génétique (recherche des mutations du gène de la DPD) et une approche phénotypique par évaluation du rapport UH₂/U qui permet en cas de déficit de déterminer la dose à administrer à la première cure. La recherche de ce déficit s'effectue avant tout traitement aux fluoropyrimidines (33).

3.3.2. Capécitabine Xeloda®

Ce traitement est administré en cas de mauvaise tolérance au 5FU ou lorsque le patient ne souhaite pas de pompe à domicile.

La posologie recommandée est de 1250mg/m² deux fois par jour (matin et soir, soit une dose quotidienne de 2500mg/m² pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours).

Les toxicités les plus courantes sont les diarrhées, le syndrome main-pied.

3.3.3. Raltitrexed Tomudex®

Ce traitement, associé à l'oxaliplatine ou l'irinotécan, est accepté par l'OMIT en cas de contre-indications ou toxicité au 5 FU.

La posologie recommandée est de 3 mg/m² administrés en une seule fois, par voie intraveineuse, en perfusion lente de 15 minutes de 50 à 250 mL de soluté des chlorures de sodium à 0,9% ou glucosé à 5%.

Les toxicités les plus courantes sont d'ordre gastro-intestinal (diarrhées, nausées, vomissements et anorexie) et cutané. Asthénie et fièvre sont d'autres événements indésirables fréquemment observés.

3.3.4. Gemcitabine Gemzar®

Ce traitement n'est pas justifié dans le traitement du cancer colorectal métastatique mais il a été retrouvé une fois dans la source de données.

Il est habituellement indiqué dans le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, d'un adénocarcinome du pancréas, localement avancé ou métastatique, d'un

¹⁵ Voir glossaire

cancer de la vessie au stade invasif ou d'un cancer du sein métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante-néoadjuvante, en association au paclitaxel.

Les toxicités les plus courantes sont d'ordre hématologique, gastro-intestinal (nausées) et urologique (protéinurie, hématurie). Fièvres, céphalées, dorsalgie, frissons, myalgie, asthénie, anorexie, alopecie et somnolence sont des effets secondaires souvent rapportés.

Les différents protocoles employant l'ensemble des molécules sont présentés en ANNEXE 2

4. Objectifs

Les objectifs généraux de ce travail sont d'améliorer la connaissance des enjeux médico-économiques, relatifs aux médicaments onéreux en cancérologie digestive.

Les objectifs spécifiques sont :

- de décrire les coûts engendrés par les prescriptions de médicaments coûteux dans la prise en charge des patients atteints de cancer colorectal métastatique en situation courante;
- d'élaborer des outils permettant de prévoir les coûts à venir.

METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude rétrospective sur dossiers des patients inclus dans la base de données de l'OMIT par les établissements prescrivant des chimiothérapies entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2006.

Nous avons repéré les chimiothérapies conventionnelles (à base d'irinotécan et d'oxaliplatine) et les protocoles à base d'une thérapie ciblée, cetuximab ou bevacizumab à partir de la **base de données de l'OMIT**.

1. Description de la base de l'OMIT

Cette base de données s'inscrit dans le cadre des contrats de bon usage du médicament (34) établis entre les Agences Régionales de l'Hospitalisation (ARH) des régions Bretagne et Pays de la Loire et les établissements de santé.

Chaque année, l'OMIT sélectionne 5 médicaments qui font l'objet d'un suivi. Les établissements de santé des deux régions, qui ont une activité de chimiothérapie, incluent dans la base de données OMIT, tous les patients qui reçoivent les molécules sélectionnées par l'OMIT. Ainsi l'OMIT a suivi :

- en 2003 : trastuzimab, paclitaxel, docetaxel, rituximab, imatinib
- en 2004 : gemcitabine, trastuzimab, paclitaxel, docetaxel, rituximab
- en 2005 : **oxaliplatine, cetuximab**, pemetrexed, bortezomib, trastuzimab (adjuvant et néoadjuvant dans le cancer du sein), gemcitabine
- en 2006 : **bevacizumab, cetuximab, irinotécan**, trastuzimab (adjuvant et néoadjuvant dans le cancer du sein), rasburicase
- en 2007 : **bevacizumab**, trastuzimab métastatique et adjuvant et néoadjuvant, infliximab, etanercept, adalimumab, gemcitabine
- en 2008, **bevacizumab**, trastuzimab métastatique, gemcitabine

Des traitements peuvent associer plusieurs molécules étudiées (à titre d'exemple, un patient peut être traité par un protocole associant du bevacizumab et de l'irinotécan, 2 molécules étudiées par l'OMIT en 2006). Dans ce cas, le traitement est comptabilisé sous le nom de la thérapie ciblée

Cette base regroupe des données relatives :

- A l'établissement : identifiant établissement
- Au patient : âge et sexe
- A la pathologie : localisation (selon la Classification Internationale des Maladies 10^e révision) ; stade de la maladie
- Au traitement
 - ligne de traitement
 - traitement antérieur (pour le bevacizumab)
 - examens complémentaires (comme la recherche de récepteurs pour le cetuximab)
 - raison de prescription du traitement en cas de Situation Médicale à Justifier (SMJ). ?
 - dates de début et de fin de traitement
 - posologie
 - administration du traitement dans le cadre d'un essai thérapeutique,
 - association avec une autre thérapeutique
 - cause d'arrêt de traitement
 - nature de la toxicité si celle-ci a engendré l'arrêt définitif du traitement

Ces données permettent de déduire

- si le traitement est administré dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)
- et, dans le cas contraire :
 - si la situation est acceptée par l'INCa => Protocole Temporaire de Traitement
 - si la situation est acceptée par l'OMIT mais pas encore par l'INCa => Situation médicalement acceptée (SMA)
 - si la prescription doit être justifiée => Situation Médicale à Justifier (SMJ)

- si la prescription est non acceptable => Situation Non Acceptable (SNA)

2. Population de l'étude

Les traitements inclus dans la base de l'OMIT sont ceux administrés dans les 39 établissements publics et privés dans les 2 régions Bretagne et Pays de la Loire.

L'irinotécan est étudié en 2006, la cohorte est estimée à 440 patients.

L'oxaliplatine est étudié en 2005. La cohorte est estimée à 600 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique.

Le bevacizumab est étudié pendant les années 2006/2007, la cohorte est estimée à 215 patients pour l'année 2006.

Le cetuximab est étudié pendant les années 2005/2006, la cohorte est estimée à 600 patients.

Ont été sélectionnés, à partir de cette base de données, les patients :

- atteints d'un cancer colorectal métastatique : CIM18, CIM19, CIM20
- résidant en Bretagne ou en Pays de la Loire
- ayant reçu une chimiothérapie à base d'irinotécan, oxaliplatine, bevacizumab ou cetuximab, hors essai thérapeutique,
- au cours des périodes d'inclusion définies (ces périodes varient selon les médicaments) ;
 - le 1^{er} semestre 2006 pour l'irinotécan
 - le 1^{er} semestre 2005 pour l'oxaliplatine
 - les 1^{er} et 2nd semestres 2006 pour le bevacizumab
 - le 2nd semestre 2005 et 1^{er} semestre 2006 pour le cetuximab.
- Pour des raisons de faisabilité et afin d'être le plus exhaustif possible sur les fins de traitement et les causes d'arrêt, ces périodes d'inclusion sont inférieures à celles envisagées initialement. Ce choix a été préféré au sondage aléatoire sur l'ensemble de la base, en raison de la plus grande fréquence des données manquantes sur les derniers semestres de recueil. Le nombre de traitements ainsi sélectionnés s'élevant à 1 006 (sur les 1 694 qui répondent aux critères d'inclusion, il restait encore trop élevé pour nos capacités de collecte complémentaire de données). La répartition des traitements par semestre et par type de traitement est indiquée ci-dessous :

	2005		2006		Total
	Semestre 1	Semestre 2	Semestre 3	Semestre 4	
Irinotecan			214		214
Oxaliplatine	310				310
Bevacizumab			99	113	212
Cetuximab		121	149		270
Total	310	121	462	113	1006

De ce fait, nous avons choisi d'être exhaustif pour l'irinotécan et le bevacizumab, et de réaliser un sondage aléatoire pour l'oxaliplatine et le cetuximab, de façon à obtenir environ 220 patients pour chacun de ces 2 traitements. Au total, 866 dossiers ont été sélectionnés.

Ce sondage aléatoire était stratifié proportionnel sur la région, le statut de l'établissement (public/privé) et l'activité de chimiothérapie dans le champ de l'étude.

3. Estimation des coûts

Pour chacun des traitements étudiés, nous avons estimé, du point de vue de l'assurance maladie :

- 1) le coût « de base » lié à la chimiothérapie (hors effets de la toxicité). Cette estimation a pris en compte :

- le coût des hospitalisations pour la réalisation de la chimiothérapie
 - le coût d'acquisition des médicaments
 - le coût des soins ambulatoires
 - le coût des transports
- 2) le coût « supplémentaire » lié à la prise en charge des complications du traitement et entraînant un coût repérable a posteriori. Cette estimation prend en compte :
- les hospitalisations liées aux complications engendrées par le traitement
 - les prescriptions de facteurs de croissance
 - Remarquons que cette différenciation est relativement artificielle puisque les complications qui entraînent un arrêt de traitement induisent une diminution de coût important.

Pour pouvoir estimer ces coûts, un recueil complémentaire de données a été réalisé dans les dossiers de patients, après accord des médecins concernés (Voir grille de recueil en **ANNEXE 3**).

Pour une ligne de traitement, un patient peut recevoir plusieurs séquences avec la même molécule principale. Les données relatives à toutes les séquences administrées ont été recueillies et distinguées. Nous avons fixé la durée d'observation à 1 an après l'administration de la première chimiothérapie. Les coûts sont donc calculés **sur l'ensemble des séquences soit pour une ligne de traitement et pour un an d'observation** à partir de la première dose (**l'intervalle de temps choisi a permis de couvrir l'ensemble du traitement dans 93,8 % des cas**).

L'analyse a été menée du point de vue de l'assurance maladie ; elle s'appuie à ce titre sur les tarifications 2008.

Nous avons considéré que, étant donné la lourdeur de la pathologie et des coûts de traitement, les patients atteints de cancer colorectal métastatique sont tous pris en charge à 100% dans le cadre de l'affection longue durée (ALD).

Les coûts analysés sont des coûts partiels : ne sont considérés que les coûts directement liés à l'administration des médicaments anticancéreux étudiés ou aux conséquences de leur toxicité. Les frais liés à la progression de la pathologie ou à la survenue d'une pathologie intercurrente ou les frais de consommation médicale de ville autres que les bilans sanguins de surveillance (Numération Formule Sanguine (NFS)) et les facteurs de croissance prescrits en cas d'effets secondaires n'ont pas été pris en compte.

Les coûts engendrés par la prise en charge sur une autre ligne de traitement n'ont pas été comptabilisés, même si le changement de ligne survenait au cours de l'année de suivi.

Nous avons dû, pour quelques dossiers, en raison des impératifs de délai de l'étude, fixer une date de point antérieure à la fin de la période d'observation retenue de 12 mois : dans ce cas seuls ont été retenus dans l'analyse les traitements clôturés à cette date. Le détail des exclusions est donné en première page des résultats. Pour les traitements durant plus de 12 mois, les séquences débutées **plus d'un an après** la date de début traitement n'ont pas été prises en compte. Pour les séquences débutant avant cette date butoir et se terminant après, seul le coût du traitement avant la date limite d'observation a été pris en compte. Cela représente un nombre limité de cas : 25).

3.1. Estimation du coût lié à la chimiothérapie

3.1.1. Coût des hospitalisations

Pour la prise en charge hospitalière, la référence est la tarification à l'activité (35).

Il s'agit d'un mode de financement unique pour les activités de médecine, chirurgie, obstétrique (MCO) du public et du privé instauré par la loi de financement de la sécurité sociale du 18 décembre 2003. L'allocation des ressources est fondée sur la nature et le volume de l'activité. Elle s'articule autour de 5 grandes catégories :

- Paiement au séjour (GHS et certaines prestations de soins)
- Paiement en sus du GHS de produits de santé (certains médicaments et dispositifs médicaux)
- L'attribution de forfaits annuels
- Les missions d'intérêt général
- L'aide à la contractualisation.

Dans cette étude, nous nous intéresserons aux 2 premières catégories.

3.1.1.1. *Tarifs en vigueur en 2008 des GHS (Groupe Homogène de Séjour)¹⁶ (36) pour chimiothérapie*

- ❖ Chimiothérapie en hospitalisation de jour (GHS 9506 : « Chimiothérapie pour tumeur, en séances »)
 - 408,85 € dans le secteur « public » (incluant les établissements participant au service public hospitalier PSPH)
 - 312,44 € dans le privé
- ❖ Chimiothérapie avec hospitalisation conventionnelle (plus de 2 nuits)
 - ✦ Avec CMA (GHS 6460 : « Chimiothérapie pour autre tumeur, avec CMA »)
 - 2903,99 € dans le public
 - 1399,24 € dans le privé
 - ✦ Sans CMA (GHS 6459 : « Chimiothérapie pour autre tumeur, sans CMA »)
 - 1773,25€ dans le public
 - 1054,53€ dans le privé

Pour les hospitalisations conventionnelles, les données permettant de déterminer si le patient présente des comorbidités associées (CMA) et justifiant d'un tarif plus onéreux n'ont pas pu être recueillies. La proportion de patients dans ce cas a été estimée à partir des données fournies par l'Agence Technique de l'Information et de l'Hospitalisation (ATIH), selon le statut (public/privé) et la région pour l'année 2006 :

Pourcentage d'hospitalisation conventionnelle pour chimiothérapie avec CMA selon la région et le statut.

	Bretagne	Pays de la Loire
Public	7,1%	7,7%
Privé	17%	19,9%

Source : ATIH 2006

A partir de ces proportions, un coût d'hospitalisation moyen pondéré (avec ou sans CMA) peut être estimé :

Coût moyen d'une hospitalisation conventionnelle pondéré par la présence d'une CMA

	Bretagne	Pays de la Loire
Public	1849,49 €	1860,14 €
Privé	1110,00 €	1119,91 €

Pour les établissements publics, le tarif attribué à chaque GHS, en tenant compte de l'ensemble des ressources consommées lors du séjour du malade en dehors des charges prises en compte par les MIGAC. Les établissements privés (sans but lucratif) participant au service public hospitalier appliquent les mêmes tarifs que les établissements publics.

Pour les établissements privés, les mêmes GHS se voient appliquer un tarif mais de manière partielle en tronquant notamment la part "honoraires médecins" (la mission T2A rappelle : "il n'y a pas lieu de rapprocher les 2 échelles, car elles n'ont pas le même contenu" (37)).

3.1.1.2. *Calcul du coût*

L'information sur le nombre d'hospitalisations de jour et d'hospitalisations conventionnelles a pu être obtenue de façon exhaustive.

Les nombres d'administrations en hospitalisation de jour et en hospitalisation conventionnelle ont été recueillis de façon différenciée. Ces données ont permis de calculer :

- Coût des hospitalisations de jour
**Coût des hospitalisations de jour pour réalisation de la chimiothérapie =
 nombre d'hospitalisations de jour x coût unitaire selon le statut**

¹⁶ Voir glossaire

- Coût des hospitalisations conventionnelles
**Coût des hospitalisations conventionnelles pour réalisation de la chimiothérapie =
 nombre d'hospitalisations conventionnelles x coût unitaire selon le statut et la région**

- Coût total des hospitalisations
**Coût total des hospitalisations =
 Coût des hospitalisations de jour pour réalisation de la chimiothérapie +
 Coût des hospitalisations conventionnelles pour réalisation de la chimiothérapie**

Remarque : Le nombre de GHS d'hospitalisation de jour et le nombre de cures ont été différenciés. En effet, des patients peuvent venir plusieurs fois pour une même cure et des chimiothérapies peuvent être administrées dans le cadre d'une hospitalisation pour un autre motif. Dans le premier cas, le nombre de cures est inférieur au nombre de GHS et dans le second cas, le nombre de cures est supérieur au nombre de GHS.

3.1.2. Coût des médicaments

Les médicaments étudiés font partie de la liste des médicaments onéreux et sont pris en charge en sus de la T2A. La taxe appliquée aux médicaments est de **2,1%**. Les tarifs des médicaments sont ceux en vigueur à la date à laquelle ils ont été suivis pendant l'étude.

3.1.2.1. Tarifs en vigueur-en 2008

Remarque : la capécitabine (XELODA®) est administrée en ville (0,007€/mg TTC), elle n'apparaît donc pas dans le tableau.

Molécule (DCI)	Nom commercial	Prix au mg (en €) TTC	Référence si nécessaire
Irinotécan	CAMPTO®	2,042 €	Avis relatif aux prix des spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L.162-16-5 du code de la sécurité sociale. J0 du 10 mai 2005. Texte 106
Oxaliplatine	ELOXATINE®	1,51 €	Avis relatif aux prix des spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L.162-16-5 du code de la sécurité sociale. J0 31 décembre 2004. Texte 156
Bevacizumab	AVASTIN®	3,41 €	Avis relatif aux prix des spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L.162-16-5 du code de la sécurité sociale. J0 du 22 septembre 2005. Texte 97
Cetuximab	ERBITUX®	2,134 €	Avis relatif aux prix des spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L.162-16-5 du code de la sécurité sociale. J0 du 24 décembre 2004.
5FU	FLUOROURACILE®	Compris dans le GHS	
Gemcitabine	GEMZAR®	0,20 €	Avis relatif aux prix des spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L.162-16-5 du code de la sécurité sociale. J0 du 10 mai 2005. Texte 106
Raltitrexed	TOMUDEX®	76 €	Avis relatif aux prix des spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L.162-16-5 du code de la sécurité sociale. J0 du 10 mai 2005. Texte 106

Les évolutions suivantes ont été constatées au cours de l'étude :

- Pour l'irinotecan Campto®, les tarifs 2008 sont les mêmes que ceux recensés en 2005. le générique est prévu pour Juillet 2009.

- Pour l'oxaliplatine Eloxatine®, un générique est sur le marché depuis Juillet 2007 sans conséquence sur le prix CEPS. L'oxaliplatine a connu une modification de conditionnement depuis Juin 2005.
- Les tarifs des thérapies ciblées n'ont pas évolué sur la période.

3.1.2.2. Calcul des coûts

Les posologies pour chacune des doses et pour chaque traitement ont été recueillies. Les coûts unitaires par dose ou par jour ont été calculés selon la méthodologie suivante :

Molécule	Coût unitaire par dose ou par jour (en €)TTC
Irinotécan	647 €/dose
Oxaliplatine	226€/dose
Bevacizumab	1 176€/dose
Cetuximab	-Pour une dose de charge : 1502 € -Pour une dose d'entretien : 939 €
5FU	Compris dans le GHS
Gemcitabine	352 €/dose
Raltitrexed	401€/dose
Capécitabine	31€/jour

Pour un patient d'une surface corporelle de 1,76m² ou de 69kg (surface corporelle moyenne ou poids moyen des patients de l'échantillon tous traitements confondus).

Pour calculer le coût de chaque molécule, les posologies ont tout d'abord été ajoutées, ce qui a permis d'obtenir la posologie totale administrée. Ce résultat a ensuite été multiplié par le coût au milligramme des traitements administrés.

Si les posologies de certaines séquences de traitement étaient manquantes, les posologies théoriques, égales au produit de la posologie à administrer par le poids (pour le bevacizumab) ou la surface corporelle pour les autres traitements, ont été utilisées.

- Thérapies ciblées

**Coût de la thérapie ciblée =
posologie totale administrée x tarif au mg**

- Thérapies conventionnelles

**Coût thérapie conventionnelle =
posologie totale administrée x tarif au mg**

- Autres associations

**Coût de la capécitabine =
Nombre de boîtes de 500 mg x 421,70+Nombre de boîtes de 150mg x 70,45€**

**Coût du raltitrexed =
posologie totale administrée x tarif au mg**

**Coût de la gemcitabine =
posologie totale administrée x tarif au mg**

- Coût total des médicaments

**Coût total des médicaments =
Coût des thérapies ciblées + Coût des thérapies conventionnelles + Coût des autres associations**

3.1.3. Coût ambulatoire

Le coût ambulatoire se compose du coût des consultations, des bilans sanguins, de l'utilisation de la pompe programmable et de l'intervention de l'infirmière à domicile pour la surveillance et le retrait de la pompe et pour quelques patients l'administration de la chimiothérapie à domicile.

3.1.3.1. Chimiothérapie à domicile

Quelques patients ont reçu leur chimiothérapie à domicile (protocole folfox) sans pour autant avoir recours à l'hospitalisation à domicile. La chimiothérapie est administrée par une infirmière à domicile.

3.1.3.1.1. Tarifs en vigueur 2008

L'information sur les tarifs a été recueillie auprès d'infirmières libérales. Les actes infirmiers sont cotés en Acte médical infirmier (AMI). 1 AMI vaut 3€.

Les infirmières libérales ont fourni les tarifs qu'elles appliquent lorsqu'elles coordonnent une chimiothérapie à domicile.

A noter que ces tarifs prennent en compte la préparation de la chimiothérapie au domicile du patient.

Le coût de l'administration d'une chimiothérapie (à J1 ; durée = 2 heures) par une infirmière à domicile se décompose de la façon suivante heures)

- Forfait perfusion : **AMI 10**
 - Au delà, d'une heure, facturation d'un **AMI 6**
 - Pansement + Rinçage : **AMI 4**
 - Déplacement : 2,20€
- Soit un total de **62,20€** pour l'administration de la chimiothérapie.

3.1.3.1.2. Calcul du coût

Le coût de la chimiothérapie à domicile se calcule de la façon suivante :

$$\text{Coût de l'administration d'une chimiothérapie à domicile par une infirmière} = \text{Nombre de chimiothérapies à domicile} \times 62,20\text{€}$$

3.1.3.2. Consultations

Il existe 3 types de consultations :

- Consultation en cas de cure reportée : le patient se déplace mais il est décidé de ne pas réaliser la chimiothérapie => une consultation est facturée quel que soit le statut de l'établissement.
- Consultation de bilan : quel que soit le statut, elle est à prendre en compte.
 - Pour les établissements publics, toutefois, si celle-ci est réalisée le même jour que la chimiothérapie, elle ne sera pas comptabilisée car prise en compte dans le GHS de chimiothérapie
 - Pour les établissements privés, les consultations de bilan sont à prendre en compte en plus du GHS.
- Consultation de chimiothérapie :
 - Dans les établissements publics : elle est, en règle générale, réalisée le même jour que la chimiothérapie Elle n'a pas été comptée en plus étant donné que le GHS du public comprend les consultations.
 - Pour les établissements privés, les consultations réalisées pour permettre une chimiothérapie sont à prendre en compte en plus du GHS.

3.1.3.2.1. Tarifs en vigueur 2008

Le prix unitaire remboursé par l'assurance maladie pour une consultation est de **26 €**.

3.1.3.2.2. Calcul du coût

Selon le statut de l'établissement, les consultations à considérer ne sont pas les mêmes puisque le GHS « chimiothérapie » du privé ne prend pas en compte les honoraires des médecins.

- Pour les établissements privés :

Coût des consultations à facturer en sus =
(Nombre de consultations « chimiothérapie » + Nombre de consultations « report de cure » +
Nombre de consultations « Bilan ») x 26€

- Pour les établissements publics ou participant au service public hospitalier :

Coût des consultations à facturer en sus =
~~(Nombre de consultations « chimiothérapie » +~~
Nombre de consultations « report de cure » +
Nombre de consultations « Bilan » et ayant nécessité un déplacement x 26€

3.1.3.3. Actes de biologie

Une NFS est réalisée pour chaque chimiothérapie et conditionne la réalisation de celle-ci. Une prise de sang est réalisée la veille de la chimiothérapie en laboratoire de ville. Cet acte de biologie est à compter en sus.

3.1.3.3.1. Tarifs en vigueur 2008

La cotation de l'acte est B35 soit 9,45€.

3.1.3.3.2. Calcul du coût

Pour les protocoles Cetux iri J1J8 ou Cetux folfiri J1J8, la prise de sang est réalisée 1 fois sur 2. Elle est réalisée pour n'importe quel type de protocole et pour n'importe quel type d'hospitalisation.

Coût de la biologie =
(Nombre de cures en HJ et HC + Nombre de cures reportées ayant nécessité un déplacement) x 9,45€

3.1.3.4. Système de diffusion du 5FU

Deux systèmes peuvent être employés pour la diffusion du 5FU sur 48 heures : le système de diffusion «classique» à usage unique (système « Baxter »), ou la pompe programmable portable. La pompe programmable portable présente l'avantage d'être plus fiable que le système classique pour la diffusion du 5-FU.

Quel que soit le système, une surveillance à J2 par une infirmière à domicile peut être organisée.

Le système de diffusion du 5FU (Pompe programmable ou système « classique ») est retiré au bout de 48 heures soit par une infirmière à domicile soit dans l'établissement (le patient se déplace).

3.1.3.4.1. Tarifs en vigueur 2008

- Dispositif

Le système de diffusion classique est compris dans le GHS. En revanche, le second (la pompe programmable portable) est à prendre en compte en sus. Le prix de la location de ce système comprend :

- Forfait de mise à disposition du système actif pour le traitement à domicile du patient pour 4 semaines : 83,85 €
- Accessoires à usage unique : 35,06 €
- Forfait journalier de la location de la pompe programmable : 9,15€ par jour d'utilisation

Son utilisation coûte donc au total, **137,21 €** par cure.

- Surveillance du système de diffusion

Le prix de l'intervention de l'infirmière est de 14,20€ (4AMI + 2,20€ de déplacement).

- Retrait de la pompe

Si le système est retiré par une infirmière à domicile, le prix est de 11,20€ (AMI3+ 2,20€ de déplacement)

Si le patient revient à l'hôpital, le système est retiré par une infirmière de l'établissement. Dans ce cas 9€ est facturé.

3.1.3.4.2. Estimation du coût

La pompe programmable n'est pas utilisée par tous les établissements. De même, les pratiques concernant la mise en place d'une surveillance systématique à J2 du système de diffusion diffèrent selon les établissements. Le système de diffusion du 5FU peut être retiré soit par une infirmière à domicile soit par l'infirmière de l'établissement engendrant des coûts différents.

Ces informations ont été recueillies pour chaque établissement.

➤ Pompe programmable

La pompe programmable est utilisée uniquement en hospitalisation de jour et pour les protocoles employant du 5FU. A noter que pour les patients recevant le protocole Cetux Folfiri, le 5FU est administré 1 fois sur 2 seulement.

**Coût de l'utilisation de la pompe programmable (pour les établissements qui l'utilisent) =
Nombre de cures en HJ et protocole avec du 5FU x 137,21**

➤ Surveillance du système de diffusion

**Coût de la surveillance du système de diffusion (pour les établissements qui l'organisent)=
Nombre de cures en HJ et protocole avec du 5FU x 14,20€**

➤ Retrait du système de diffusion du 5FU

**Coût du retrait du système de diffusion de 5FU (retiré par une infirmière à domicile)=
Nombre de cures en HJ et protocole avec du 5FU x 11,20€**

Ou

**Coût du retrait du système de diffusion de 5FU (retiré par une infirmière de l'établissement)=
Nombre de cures en HJ et protocole avec du 5FU x 9€**

➤ Coût total ambulatoire

**Coût total ambulatoire =
Coût des hospitalisations à domicile+ Coût des consultations +
Coût lié au système de diffusion du 5FU + Coût de la biologie**

3.1.3.5. Recherches spécifiques

- Recherche de récepteur en vue d'un traitement par cetuximab

Des études ont montré que cette recherche ne prédit pas la réussite de la chimiothérapie (38). De ce fait, elle est très peu demandée par les médecins prescripteurs. A ce jour, l'INCa recommande de ne pas rechercher ce récepteur. Nous avons choisi de ne pas prendre en compte cette recherche dans le coût.

- Recherche du syndrome de Gilbert en vue d'un traitement par irinotécan

Une recherche du syndrome de Gilbert est préconisée. Cette recherche est hors nomenclature et n'est pas remboursée par la sécurité sociale.

- Recherche d'un déficit en DPD pour l'administration de 5FU

Comme pour la recherche du syndrome de Gilbert cette recherche est hors nomenclature et n'est pas remboursée par la sécurité sociale.

Ces recherches représentent des coûts supplémentaires que l'étude n'a pas pris en compte, le point de vue de l'assurance maladie ayant été retenu. Ainsi, les crédits MIGAC d'une recherche d'un syndrome de Gilbert ont été estimés à 175€ et ceux d'une recherche d'un déficit en DPD ont été estimés à 216€.

3.1.4. Coût des transports

3.1.4.1. Recensement des tarifs en vigueur 2008

Le coût d'un transport varie selon le type de transport et le lieu de résidence du patient. L'assurance maladie prend en charge, pour un aller simple, un forfait selon le type de transport (taxis ou VSL, Ambulances) et le lieu de prise en charge auxquels peuvent s'ajouter des indemnités kilométriques.

➤ Ambulances

Tarifs des transports sanitaires par ambulance pris en charge par l'assurance maladie (en €).

Forfait départemental	49,33
Forfait agglomération	55,16
Tarif kilométrique	2,12

Source : Assurance Maladie

Le forfait « agglomération » est prévu pour les transports effectués exclusivement à l'intérieur des villes ou agglomérations urbaines limitativement désignées dans chaque département ; il inclut les 5 premiers kilomètres parcourus. Dans l'étude, les villes de Nantes, Angers, Saint-Nazaire, Le Mans, Rennes, Brest, et Lorient sont concernés par ce forfait.

Le forfait « départemental » est prévu pour les transports effectués dans toutes les communes autres que celles visées par l'application du forfait « agglomération » ; il inclut les 5 premiers kilomètres parcourus.

Au forfait « départemental » ou « agglomération », s'ajoute le tarif kilométrique (2,12 € par kilomètre au delà des 5 premiers kilomètres).

- Taxis ou VSL
- Selon la zone de résidence, le forfait appliqué n'est pas le même. La Bretagne et les Pays de Loire se situent en zone B et C respectivement.

Tarifs des transports sanitaires par taxis ou VSL pris en charge par l'assurance maladie (en €).

	Zone B	Zone C
Forfait départemental	12,17	11,40
Tarif kilométrique	0,83	0,83

Source : Assurance Maladie

Etant donné la faible différence de tarif pour le forfait départemental entre la zone B et C, nous avons choisi de retenir un tarif moyen de forfait départemental de 11,78€.

Comme pour les ambulances, s'ajoute au forfait départemental un tarif kilométrique (0,83€ par kilomètre). Les 5 premiers kilomètres ne sont pas facturés.

- Véhicule personnel

Des patients peuvent faire le choix d'utiliser leur véhicule personnel. L'assurance maladie rembourse à hauteur de 0,29€ par km pour une voiture de 6 chevaux (source : Assurance maladie).

3.1.4.2. Calcul du coût

3.1.4.2.1. Tarif en vigueur en 2008

Initialement, les caisses d'assurance maladie devaient nous renseigner, à partir des données de remboursement et du nombre de transports, sur le coût moyen par transport et pour chaque établissement. Cette collaboration n'a pu aboutir car les bases de données ne comportent pas le nombre de transports mais le nombre de remboursements. Or, un remboursement peut correspondre à plusieurs transports. Il était donc impossible d'estimer un coût moyen par transport. En revanche, l'information sur la répartition des types de transport emprunté par les patients d'un centre anti-cancéreux était disponible.

La démarche a donc été d'estimer le coût moyen d'un transport pour rejoindre chaque établissement de soins concernés par l'étude (voir ANNEXE 4).

3.1.4.2.2. Calcul du coût

Coût transport aller retour=
(nombre de GHS en Hospitalisation de Jour + Nombre d'hospitalisations conventionnelles
+Nombre de cures reportées et pour lesquelles le patient s'est déplacé +

**Nombre de consultations ayant nécessité un déplacement)
x tarif transport unitaire selon l'établissement et selon le type de transport x 2**

Pour certains établissements qui utilisent la pompe programmable pour la diffusion du 5 FU, les patients reviennent dans l'établissement pour retirer ce système. Pour ces établissements et pour les protocoles employant du 5FU, le coût des transports est multiplié par 2.

3.2. Estimation du coût lié à la prise en charge des complications de la chimiothérapie

Les effets indésirables des chimiothérapies sont très divers, et ne sont pas tous repérables dans une étude rétrospective à partir des dossiers de patients. Nous avons, avec l'aide d'un oncologue, examiné les effets indésirables les plus courants répertoriés pour les molécules étudiées, et défini leur mode habituel de prise en charge. Nous avons considéré que l'impact économique des prises en charge ambulatoires de ces effets indésirables pouvait être négligé, sauf pour les prescriptions de facteurs de croissance. Nous avons enfin postulé que les effets indésirables ayant entraîné une hospitalisation étaient tracés de façon fiable dans les dossiers des patients. Nous n'avons donc au final pris en compte que les toxicités ayant entraîné une hospitalisation, ou un traitement à base de facteurs de croissance.

Pour ce qui concerne les toxicités immédiates (survenant au cours de l'administration de la chimiothérapie), celles rencontrées dans l'étude n'ont pas engendré de prolongation des hospitalisations pour chimiothérapie.

3.2.1. Coût des hospitalisations liées aux effets indésirables

Toutes les hospitalisations intercurrentes hors chimiothérapie et leurs motifs ont été recueillis. Le lien de causalité entre la chimiothérapie et le motif d'hospitalisation a été ensuite vérifié par le centre de pharmacovigilance de Brest.

La causalité établie a été classée en 3 catégories : relation douteuse, possible ou probable.

Les critères d'évaluation utilisés sont inspirés de la méthode « OMS » (l'absence de retour aux données sources ne nous a pas permis d'appliquer la méthode dans son ensemble).

Dans l'expertise de pharmacovigilance, les critères considérés lorsqu'ils étaient disponibles sont :

- la chronologie entre l'administration du protocole de chimiothérapie et la date déclarée de la toxicité,
- l'existence d'une autre cause possible à la toxicité rapportée. Notons par exemple, la pathologie cancéreuse pour une thrombose veineuse, la chirurgie viscérale initiale pour une occlusion intestinale, l'âge du patient pour un AVC, la progression de la maladie cancéreuse pour une altération de l'état général.

Un certain nombre de critères n'a pas pu être pris en compte comme les antécédents du patient, les autres traitements concomitants, l'évolution de l'effet indésirable qui permet l'application de la notion de dechallenge et rechallenge.

Seules les hospitalisations dont le lien avec le traitement a été considéré comme possible ou probable, ont été prises en compte dans les coûts.

Nous avons ensuite, avec l'aide du Département d'Information Médicale du Centre Paul Papin, en charge du codage des séjours du centre, classé chaque hospitalisation dans un groupe homogène de malade (GHM) et retenu le coût correspondant en tenant compte du statut de l'établissement, et des tarifs de l'arrêté du 27 février 2008 fixant pour l'année 2008 les ressources d'assurance maladie des établissements de santé exerçant une activité de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologique (36).

Le GHS du privé étant partiel, nous avons rajouté 35% au prix du GHS qui correspond au coût des honoraires des médecins.

3.2.2. Coût des prescriptions de facteurs de croissance

Ces traitements pouvant être délivrés en officine de ville, ils sont indiqués en cas d'effets indésirables hématologiques : neutropénies, anémies.

3.2.2.1. *Facteurs de croissance de la lignée blanche*

Ces traitements sont indiqués pour les neutropénies. Il en existe 3 types.

3.2.2.1.1. Tarifs en vigueur en 2008

➤ Granocyte :

Les 2 dosages existants (13 et 34) ont été rencontrés. Le coût du granocyte 34 s'élève à 115,46€ TTC(39) et celui du granocyte 13 (40) à 60,38€ TTC.

➤ Neulasta 6 mg

Ce facteur de croissance peut être administré soit par une seringue soit par un stylo. D'après les renseignements pris auprès du pharmacien du Centre Paul Papin, la seringue est davantage utilisée. Le prix de l'injection (hors intervention de l'infirmière) s'élève à 1230.51€ TTC (41).

➤ Neupogen 30

Il existe 2 types de conditionnement soit à l'unité soit par boîte de 5. D'après les renseignements pris auprès du pharmacien du Centre Paul Papin, ce traitement est toujours prescrit à l'unité.

Le prix de l'injection (hors intervention de l'infirmière) s'élève à 119.19€ TTC (42).

3.2.2.1.2. Estimation du coût

En cas de donnée manquante, nous avons imputé le nombre d'injections moyen, selon le type de traitement.

$$\text{Coût facteur de croissance de la lignée blanche} = \text{Nombre d'injections} \times \text{tarif unitaire du facteur de croissance}$$

3.2.2.2. *Facteur de croissance de la lignée rouge*

Une anémie survient chez 60 % des patients cancéreux sous traitement chimiothérapique (43). Jusqu'à récemment, l'anémie était traitée par des transfusions sanguines mais celles-ci ne corrigent l'anémie seulement de façon transitoire. Les études sur les trois types d'érythropoïétine ont montré des résultats probants tant au niveau biologique que sur la qualité de vie des patients (44).

3.2.2.2.1. Tarifs en vigueur en 2008

➤ Aranesp

Le tarif de l'Aranesp 150 à 315,29€ TTC (45).

➤ Neorecormon

Le prix du neorecormon 30 000 s'élève à 315,29€ TTC (46)

➤ Eporex

Le prix de l'Eporex 40 000 s'élève à 368,69€ (47).

3.2.2.2.2. Calcul du coût

L'information recueillie dans les dossiers des patients sur la prescription des EPO comprend rarement le nombre d'injections.

En cas de données manquantes, nous nous sommes fondées sur les recommandations de pratique disponibles (48) et sur l'expertise de praticiens oncologues des deux régions (cf ANNEXE 6).

Pour imputer un nombre théorique d'injections, nous avons choisi d'appliquer les recommandations mais sans ajouter les injections post-chimiothérapie. La date de première prescription et la date de fin de traitement nous ont permis de calculer la durée théorique de traitement. Nous avons considéré que le traitement était administré une fois par semaine puisque, quel que soit le rythme d'administration, la posologie hebdomadaire est la même

pour chacun des traitements soit 150UI/kg pour epoetine alpha, 450UI/kg pour epoetine beta et 2,25µg/kg pour aranesp. Le nombre d'injections correspond donc au nombre de semaines de traitement. Les trois traitements retenus sont donc eprex 40 000, (seule cette posologie a été rencontrée lors du recueil et administrée une fois par semaine), neorecormon 30 000 et aranesp 150.

Les algorithmes présentés en ANNEXE 7 ont permis le calcul du coût moyen selon le nombre d'injections pour chaque traitement.

3.2.2.2.3. Administration des facteurs de croissance

L'administration des facteurs de croissance nécessite l'intervention d'une infirmière.

Le coût de l'intervention d'un infirmier pour une injection se décompose de la façon suivante :

- AMI : 1,5
- Indemnité forfaitaire de déplacement : 2,20€

Soit un total de 6,70€ pour l'injection d'un facteur de croissance. Ce coût étant relativement faible par rapport aux autres postes de dépense, ce coût n'a pas été pris en compte. De plus, l'administration de l'EPO pouvait se faire en même temps que la chimiothérapie.

4. Analyse des données

Les caractéristiques des populations étudiées, les coûts totaux et leurs composantes ont été décrits. Des analyses bivariées ont été réalisées pour explorer les variations des coûts et de leurs composantes, puis une analyse multivariée a été réalisée pour expliquer les coûts totaux.

Nous avons également calculé les coûts des chimiothérapies pour l'ensemble des patients traités pendant l'année 2006 dans les deux régions.

4.1. Description de la population étudiée

Les caractéristiques des patients, des prescriptions, des évolutions et des lieux de traitement ont été décrites :

- pour chacun des 4 types de traitement,
- pour l'ensemble des trois types de traitements prescrits en première ligne de traitement,
- et pour l'ensemble des 4 types de traitements prescrits en seconde ligne,

Les variables suivantes ont été étudiées :

- Caractéristiques du patient et de son traitement :
 - l'âge : tranches d'âge retenues : moins de 65 ans, entre 65 et 74 ans, 75 ans et plus.
 - le sexe
 - la localisation de la tumeur : colon, rectum, jonction sigmoïdienne
 - la ligne thérapeutique (1^{ère}, 2^e, 3^e ou plus),
 - le type de traitement (pour l'analyse d'une même ligne de traitement)
 - la conformité aux recommandations
 - les motifs de l'arrêt définitif du traitement (fin de traitement, décision médicale, progression, toxicité, décès, volonté du patient)
 - l'évolution défavorable ou non défavorable du traitement ; pour cette variable nous avons regroupé :
 - les motifs d'arrêt défavorables de la dernière séquence: progression, décès, volonté du patient, toxicité
 - et les motifs non défavorables de la dernière séquence : fin de traitement et décision médicale
- Les caractéristiques de l'établissement :
 - le statut de l'établissement (2 modalités : public –incluant les établissements privés participant au service public hospitalier PSPH, privé, ou 3 : public, Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC), privé)
 - la région de l'établissement (Bretagne, Pays de Loire)

- l'activité de chimiothérapie dans le champ de l'étude (faible : moins de 10 traitements inclus ; moyenne : entre 10 et 40 traitements inclus ; importante : plus de 40 traitements inclus)

Ces caractéristiques ont été comparées par type de traitement, sauf en cas d'effectifs observés dans une modalité < 4. En présence de variables qualitatives, le test du χ^2 d'indépendance a été utilisé. Pour les variables quantitatives comme l'âge, les moyennes ont été comparées en utilisant les tests suivants :

Comparaison de 2 groupes		Comparaison de plus de 2 groupes	
Effectifs >30	Au moins un des effectifs < 30	Effectifs >30	Au moins un des effectifs < 30
Test de Student	Test de Mann Whitney	ANOVA	Test de Kruskal Wallis

Etant donné le nombre important de tests statistiques, le **seuil de significativité fixé est de 1%**.

4.2. Description des coûts

Pour chaque type de traitement, pour les traitements prescrits en ligne 1, puis pour ceux prescrits en ligne 2, nous avons suivi le plan d'analyse suivant :

- Coût total par patient (incluant les composantes ci-dessous).
- Coût lié à l'administration de la chimiothérapie
 - Coût des hospitalisations
 - Coût des médicaments
 - Coût ambulatoire
 - Coût des transports
- Coût lié aux toxicités
 - Coût des hospitalisations
 - Coût des facteurs de croissance

Les indicateurs de tendance centrale et la distribution de ces coûts de traitement par patient ont été calculés.

4.2.1. Analyse des coûts selon les facteurs explicatifs disponibles

La variabilité des coûts totaux par traitement a été étudiée pour chaque type de traitement, pour l'ensemble des traitements administrés en 1^{ère} ligne (sauf cetuximab, qui n'est prescrit en 1^e ligne qu'à titre exceptionnel) et pour l'ensemble des traitements étudiés administrés en 2nde ligne.

Les facteurs explicatifs dont on a pu étudier l'influence sur les coûts totaux par traitement sont les mêmes que ceux cités ci-dessus pour la description de la population.

Certaines comparaisons n'ont pas été réalisées car non pertinentes :

- La comparaison des statuts n'est pas pertinente pour les coûts des hospitalisations et les coûts ambulatoires : en effet le tarif du GHS du privé ne prend pas en compte les honoraires des médecins pour les consultations contrairement au tarif du GHS du public et les honoraires des médecins des établissements privés sont comptabilisés dans le poste des coûts ambulatoires.
- la comparaison des situations de conformité aux recommandations à l'AMM n'est pas pertinente, en raison des évolutions des indications depuis l'autorisation de mise sur le marché. C'est pourquoi nous avons choisi de comparer les situations de conformité aux recommandations exceptés pour le cetuximab, l'irinotécan et l'oxaliplatine pour lesquels les situations non conformes sont trop rares.

Pour les analyses multivariées, nous avons eu recours à des modèles d'analyse de variance expliquant le coût total par traitement.

Dans le cas où la variable dépendante ne suivait pas une loi normale, nous avons appliqué la méthodologie de Box, Cox pour transformer la variable réponse¹⁷.

Pour la sélection des variables nous avons introduit dans le modèle toutes les variables pour lesquelles, lors de l'analyse bivariée avec la variable de coût transformée, la valeur du p est inférieure à 10 %. Nous avons ensuite éliminé pas à pas les variables non significatives en analyse multivariée au seuil de 5 %. Les interactions entre les variables significatives ont été testées.

La description des coûts a été réalisée avec le logiciel SPSS 10.0 pour Windows. Les analyses multivariées ont été réalisées avec le logiciel SAS V9.1 pour Windows.

4.2.2. Calcul des coûts des chimiothérapies hors essai thérapeutique et séjours limités pour l'ensemble des patients traités pendant l'année 2006 dans les deux régions

Deux informations ont été nécessaires pour estimer le coût total pour l'assurance maladie des 4 molécules étudiées sur l'ensemble des 2 régions et pour chacune d'entre elles :

- d'une part, le nombre de traitements répondant aux critères d'inclusion de l'étude (après révision des données de la base OMIT à partir des données complémentaires issues des dossiers des patients) pour l'année 2006. Pour ce faire, un taux d'exclusion sur les périodes étudiées a tout d'abord été déterminé pour chaque traitement, puis appliqué à chaque semestre de 2006 et pour chacune des régions. Pour l'oxaliplatine, les prescriptions de l'année 2006 ne sont pas connues ; les données 2005 montraient une baisse d'un tiers entre le 1^{er} et le 2nd semestre. L'hypothèse retenue sur la base des évolutions constatées au centre Paul papin a été une stabilisation des prescriptions par rapport au second semestre 2005
- d'autre part, le coût moyen par traitement.

5. Prédiction des coûts des chimiothérapies des cancers colorectaux métastatiques

Cette étude a été complétée par une estimation prévisionnelle du nombre de patients cibles pour les années à venir, et les coûts prévisionnels des chimiothérapies pour l'ensemble de ces patients ont été estimés.

L'estimation du nombre de patients cibles a couplé une approche démographique (prévision du nombre d'habitants dans les deux régions concernées, et de leur répartition par âge et sexe), et une approche épidémiologique, pour pouvoir accéder au détail des données concernant le stade et type de tumeur. Ce travail a été réalisé par le Registre des Cancers de Loire Atlantique et de Vendée.

5.1. Estimation du nombre de nouveaux cas de cancers colorectaux métastatiques pour les années à venir

Un nombre prévisionnel de nouveaux cas de cancer colorectal métastatique dans les régions Bretagne et Pays de la Loire en 2010 et 2015 a été estimé en couplant aux projections démographiques en Bretagne et Pays de la Loire en 2010 et 2015, fournies par le réseau Francim, deux types de données :

¹⁷ Box et Cox (Journal of the Royal Statistical Society 1964) ont proposé une transformation de la variable réponse (notée y) vers la normalité, de la forme suivante.

$$\begin{cases} \frac{y^\lambda - 1}{\lambda} & \text{si } \lambda \neq 0 \\ \log(y) & \text{si } \lambda = 0 \end{cases}$$

Le λ optimal est déterminé par une procédure itérative, par le logiciel statistique. Les cas particuliers sont les suivants :

1er cas : $\lambda = 0 \Rightarrow$ on retient la forme log-linéaire

2ème cas : $\lambda = 1 \Rightarrow$ on retient la forme linéaire

3ème cas : $\lambda = -1 \Rightarrow$ on retient la forme inverse.

- une estimation de l'incidence du cancer colorectal pour ces deux années,
- une estimation du taux de cancers colorectaux métastatiques (synchrones et métachrones).

5.1.1. Incidence des cancers colo-rectaux

Les projections d'incidence des cancers colo-rectaux en 2010 et 2015 ont été estimées à partir des données d'incidence régionales fournies par l'InVS et le réseau Francim pour les années 1980 à 2005¹⁸.

L'évolution du taux d'incidence standardisé (TIS)¹⁹ du cancer colo-rectal entre 1980 et 2005 est marquée par une augmentation quasi-constante entre 1980 et 1995, un infléchissement de la courbe entre 1995 et 2000, et une diminution du taux d'incidence entre 2000 et 2005.

Deux hypothèses ont été utilisées pour estimer les projections d'incidence en 2010 et 2015 :

- une hypothèse « basse » selon laquelle la pente de l'évolution du taux d'incidence entre 2005 et 2010 et entre 2010 et 2015 sera identique à la pente observée entre 2000 et 2005,
- une hypothèse « haute » selon laquelle le taux d'incidence standardisé en 2010 et 2015 sera identique à celui observé en 2005.

5.1.2. Taux de métastases synchrones et métachrones

Les taux de métastases synchrones et métachrones ont été estimés à partir des données de la littérature et à partir des données d'incidence fournies par le Registre des cancers digestifs du Finistère pour les années 1990 à 2000. Le registre du Finistère est le seul registre spécialisé sur les cancers digestifs dans les régions Pays de la Loire et Bretagne. A ce titre, il assure un suivi continu des patients atteints d'un cancer du colon ou du rectum et enregistre notamment la survenue de métastase métachrone. (au delà de 6 mois après le diagnostic initial).

Les données du registre du Finistère comportaient pour chaque nouveau diagnostic de cancer colo-rectal la notion de métastases synchrones et de métastases métachrones et leur date de survenue. Nous avons calculé le nombre de nouveaux diagnostics annuels de cancers colo-rectaux métastatiques (synchrones et/ou métachrones), correspondant aux cas incidents de cancer colo-rectal des années 1990 à 1997. Les cas incidents des années 1998 à 2000 n'ont pas été inclus dans l'analyse car les données d'incidence de l'évolution métastatique de ces cas n'étaient pas exhaustives.

Nous avons calculé, pour chaque tranche d'âge de 5 ans, le rapport du taux d'incidence annuel moyen des cancers colo-rectaux métastatiques sur la période 1993-1997 sur le taux d'incidence annuel moyen des cancers colo-rectaux sur la période 1990-1997. Les données d'incidence des métastases de 1990 à 1992 ont été exclues des analyses, ces données étant sous-estimées puisqu'elles ne comprenaient pas les métastases métachrones des cancers diagnostiqués avant 1990.

Les rapports d'incidence obtenus ont ensuite été appliqués aux taux d'incidence du cancer colo-rectal estimés dans les régions Bretagne et Pays de la Loire en 2010 et en 2015, selon l'hypothèse basse et l'hypothèse haute.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 2.7.1 du logiciel R (49).

5.2. Estimation du coût prévisionnel de la chimiothérapie des cancers colorectaux métastatiques pour les années à venir

Cette estimation prend en compte :

- les projections d'incidence
- la proportion des cas incidents traités par chimiothérapie (en 1^{ère} ligne) :

¹⁸ Données détaillées non présentées (propriété de l'InVS)

¹⁹ voir glossaire

$$\frac{\text{Nombre de cas traités en 1ère ligne en 2006 (source OMIT)}}{\text{Nombre de cas incidents en 2006}^*}$$

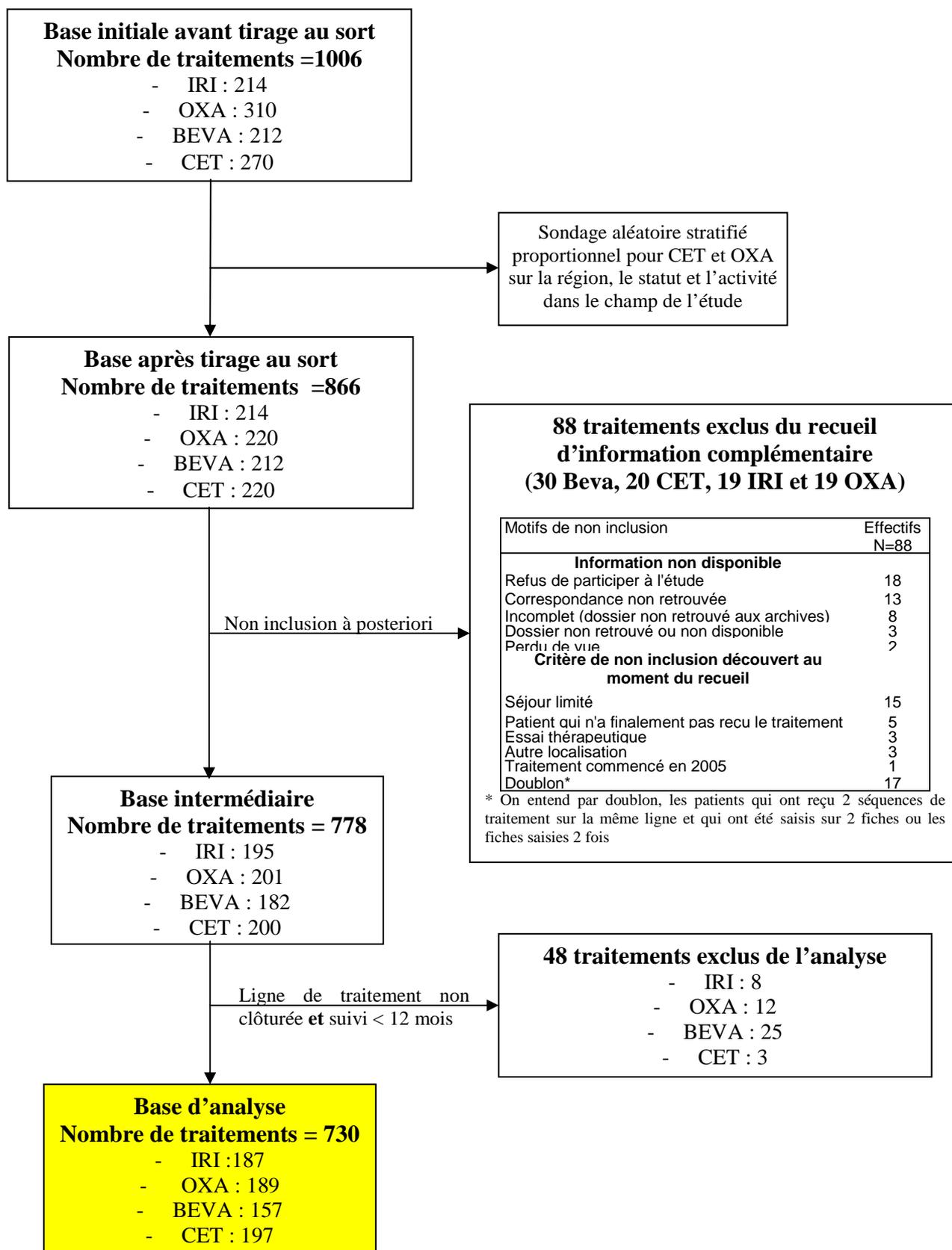
* Nombre moyen à partir du taux de croissance annuel moyen entre 2005 et 2010.

- la répartition des cas traités en 1^{ère} ligne selon le type de traitement
- les coûts moyens 2008 par traitement, selon la ligne et la région
- les ratios : $\frac{\text{Nombre de patients traités en 2nde ligne}}{\text{Nombre de patients traités en 1ère ligne}}$ (source : OMIT)

Une étude de sensibilité a été réalisée en faisant varier de façon indépendante :

- la proportion de cas incidents traités par chimiothérapie en 1^{ère} ligne
- la répartition des traitements selon le type
- le ratio nombre de cas traités en 2^{nde}/1^e ligne.

BASE DE DONNEES D'ANALYSE



Au total, 2 médecins, dont l'un exerçant dans 3 établissements ont refusé de participer à cette étude.

Au total, 34 sur 39 établissements ont accepté de participer à cette étude (voir liste et répartition ANNEXE 8):

Le nombre d'établissements de santé ayant participé au recueil est de :

- 30 établissements pour les traitements à base d'irinotécan
- 23 établissements pour les traitements à base d'oxaliplatine
- 27 établissements pour les traitements à base de bevacizumab
- 28 établissements pour les traitements à base de etuximab.

Concernant la région, les données ont été recueillies dans 21 établissements bretons et 14 des Pays de Loire.

En moyenne, dans notre échantillon, un établissement breton prescrit une vingtaine de traitements, et un établissement des Pays de la Loire environ 24.

Concernant le statut, les données ont été recueillies dans 9 établissements privés (26 %) et 26 établissements publics (74 %). En moyenne, dans notre échantillon, un établissement public prescrit une vingtaine de traitements étudiés, et un établissement privé environ 26.

DESCRIPTION DE LA POPULATION

1. Patients, traitements et séquences

Dans la base d'analyse, les 730 traitements correspondent à 681 patients distincts :

- 45 patients ont reçu 2 traitements avec une molécule de base différente
- 2 patients ont reçu 3 traitements avec une molécule de base différente

En effet, des patients ont pu recevoir les traitements étudiés sur des lignes de traitement différentes ce qui explique les doublons de patients ; par exemple, un traitement à base d'oxaliplatine en 2005 puis le protocole à base de cetuximab en 2006.

Un protocole peut également être interrompu de façon provisoire ou être modifié sans changement de la molécule de base (qui détermine la ligne de traitement). Les patients reçoivent dans ces cas plusieurs « séquences ». Au total, la base de données d'analyse est constituée de 855 séquences de traitement administrées ou au moins débutées :

- 730 séquences n°1
- 111 séquences n°2
- 14 séquences n°3

Tableau 1 : Modifications ou interruption des traitements à base d'irinotécan, oxaliplatine, bevacizumab et cetuximab. EpidigOuest 2008.

	IRI	OXA	BEVA	CET	Tous traitements confondus
Nombre de traitements sans modification ni interruption	166	169	112	172	619
Nombre de traitement comportant 1 modification ou interruption	19	19	42	17	97
Nombre de traitements comportant 2 modifications et/ou interruptions	2	1	3	8	14
Nombre total de modifications	23	21	48	33	125
Motifs de ces modifications					
➤ Changement de protocole ²⁰	4	9	13	15	41
➤ Chirurgie ou évaluation chirurgicale	7	5	18	2	32
➤ Pause thérapeutique	12	7	16	16	51
➤ Autres	0	0	1	1	2

Le nombre de séquences multiples est plus important pour les traitements à base de bevacizumab. Cela s'explique en partie par la chirurgie ou l'évaluation chirurgicale qui est relativement fréquente puisqu'il s'agit d'un traitement qui est prescrit dans l'intention d'opérer. Le recours aux pauses thérapeutiques est également relativement courant pour ce traitement.

Les caractéristiques des patients, des traitements et des établissements sont présentées pour chaque type de traitement dans le tableau ci-dessous.

²⁰ Voir glossaire

Tableau 2 : Caractéristiques de la population selon le traitement (N=730). EpidigOuest 2008.

		IRI N= 187	OXA N=189	BEVA N= 157	CET N= 197
Caractéristiques des patients					
Sexe	Hommes (%)	116 (62,0%)	106 (56,1%)	93 (59,2%)	130 (66,0%)
Age	Moyen (ET)	67,0 ans (10,2)	66,3 ans (10,1)	61,7 ans (9,2)	62,7 ans (11,0)
Localisation	Colon (%)	138 (73,8%)	130 (68,8%)	130 (82,8 %)	144 (73,1%)
	jonction RS (%)	8 (4,3%)	11 (5,8%)	4 (2,5 %)	12 (6,1%)
	Rectum (%)	41 (21,9%)	48 (25,4%)	23 (14,6%)	41 (20,8%)
Ligne de traitement	1 ^e ligne (%)	72 (38,5%)	114 (60,3%)	123 (78,3 %)	3 (1,5%)
	2e ligne (%)	101 (54,0%)	55 (29,1%)	21 (13,4 %)	44 (22,3%)
	3 ^e ligne et + (%)	14 (7,5%)	20 (10,6%)	13 (8,3 %)	150 (76,1%)
Conformité aux recommandations	Conforme	186 (99,5%)	188 (99,5%)	129 (82,2%)	193 (98,0%)
Nombre de doses	Moyen (ET)	7,6 (4,3)	7,3 (3,7)	10,2 (4,5)	15,1 (9,3)
	Médiane	6,0	7,0	11,0	12,0
Evolution de la maladie sous traitement					
Cause d'arrêt de traitement de la dernière séquence ²¹	Décision médicale (%)	37 (19,8%)	30 (16,1%)	37 (24,0%)	31 (15,8%)
	Fin de traitement (%)	39 (20,9%)	41 (22,0%)	39 (25,3%)	20 (10,2%)
	Décès (%)	10 (5,3%)	7 (3,8%)	3 (1,9%)	11 (5,6%)
	Progression (%)	85 (45,4%)	70 (37,7%)	51 (33,2%)	111 (56,7%)
	Toxicité (%)	14 (7,5%)	33 (17,7%)	18 (11,7%)	11 (5,6%)
	Volonté du patient (%)	2 (1,1%)	5 (2,7%)	6 (3,9%)	12 (6,1%)
	<i>Traitement non terminé (%)</i>	0	0	2	1
Type d'évolution	Evolution défavorable (%) ²²	111 (59,4%)	115 (61,8%)	78 (50,6%)	145 (74,0%)
Caractéristiques des établissements					
Statut (3 modalités)	CLCC	41 (21,9%)	63 (33,3%)	31 (19,7%)	70 (35,5%)
	Privé	68 (36,4%)	44 (23,3%)	68 (43,3%)	56 (28,4%)
	Public	78 (41,7%)	82 (43,4%)	58 (36,9%)	71 (36,0%)
Région	Bretagne (%)	119 (63,6%)	106 (56,1%)	82 (52,2%)	86 (43,7%)
Activité dans le champ de l'étude	Faible (%)	29 (15,5%)	8 (4,2%)	18 (11,5%)	16 (8,1%)
	Moyenne (%)	41 (21,9%)	38 (20,1%)	42 (26,8%)	39 (19,8%)
	Importante (%)	117 (62,6%)	143 (75,7%)	97 (61,8%)	142 (72,1%)

Les profils des populations diffèrent d'un type de traitement à l'autre.

Pour l'âge : les patients ayant reçu un traitement à base d'irinotécan et d'oxaliplatine sont significativement plus âgés que ceux qui reçoivent du bevacizumab et du cetuximab.

Les répartitions selon la ligne de traitement sont différentes, logiquement en lien avec leurs indications respectives.

²¹ Cette variable compte 1 donnée manquante pour le bevacizumab et 3 données manquantes pour l'oxaliplatine

²² Régroupe Décès, Progression, Toxicité, Volonté du patient

La proportion d'arrêts définitifs du traitement pour progression est plus importante pour le cetuximab et l'irinotécan, celui pour toxicité est plus important pour l'oxaliplatine.

La répartition des types d'évolution (défavorable –regroupant les arrêts de traitement dus aux décès, progression, toxicité, volonté du patient- d'une part, et stables ou favorables -regroupant fin de traitement et arrêt par décision médicale- d'autre part) varie de façon significative. Les évolutions défavorables sont plus fréquentes pour les traitements à base de cetuximab que pour les autres types de traitements, en cohérence avec la ligne de traitement.

Pour le statut de l'établissement, la place du privé est plus importante pour les traitements à base de bevacizumab, celle des CLCC est plus importante pour les traitements à base de cetuximab ($p < 0,001$).

Pour la répartition géographique, la place des établissements bretons est plus importante pour les traitements à base d'irinotécan que pour les autres traitements, et moindre pour ceux à base de cetuximab.

Pour l'activité de l'établissement dans le champ de l'étude, la place des établissements d'activité importante est plus importante pour les traitements à base de cetuximab et oxaliplatine que pour les autres traitements.

A chaque type de traitement correspondent plusieurs protocoles :

Tableau 3 : Protocoles à base de bevacizumab, cetuximab, irinotécan et oxaliplatine administrés aux patients inclus dans l'étude Epidigouest 2008.

	Irinotécan			Oxaliplatine			Bevacizumab			Cetuximab		
	Seq1 N=187	Seq2 N=21	Seq3 N=2	Seq1 N=189	Seq2 N=20	Seq3 N=2	Seq1 N=157	Seq2 N=45	Seq3 N=3	Seq1 N=197	Seq2 N=25	Seq3 N=8
Beva Folfiri							136	32	2			
Beva irinotécan							2	1	0			
Beva Folfox							16	5	0			
Beva Oxaliplatine							0	1	0			
Beva 5FU							1	2	0			
Beva Capécitabine							1	1	0			
Beva Iri Cetux							0	0	1			
Beva Monothérapie							1	3	0			
Cetux Folfiri										26	3	2
Cetux Folfox										1	1	0
Cetux Iri										169	19	6
Cetux iri capé										1	0	0
Cetux Monothérapie										0	1	0
Folfiri	175	17	2							0	1	0
Irinotecan	9	2	0									
Monothérapie												
Capiri	3	1	0									
Irinotécan Tégafur	0	1	0									
Folfox				162	14	1						
Oxaliplatine				1	3	0						
Monothérapie												
Capox				19	2	0						
Gemox				1	0	0						
Tegafox				0	1	0						
Tomox				6	0	0						

*1 Patient a reçu folfiri temporairement entre 2 séquences de chimio à base de Cetuximab

Le détail des protocoles est présenté en ANNEXE 2. La conformité aux recommandations a été étudiée sur les protocoles de la séquence 1.

Le bevacizumab est le plus souvent associé au protocole folfiri. Il est parfois associé au protocole folfox. Le bevacizumab était associé au protocole folfiri dans 136 cas (87%) et au protocole folfox dans 16 (10%). 28 prescriptions sont non conformes aux recommandations. 1 patient a reçu du bevacizumab en monothérapie, 1 patient a reçu du bevacizumab associé au 5FU, les 15 prescriptions associant le bevacizumab au folfiri ont été administrées au delà de la première ligne sans que le patient n'ait été inclut dans un essai en première ligne et le bevacizumab associé au folfox a été administré 10 fois en deuxième ligne.

Le cetuximab était initialement associé à l'irinotécan dans 169 cas (86%), et au protocole folfiri dans 26 cas (13%), prescriptions correspondant au référentiel de bon usage. 4 prescriptions sont non conformes aux recommandations, pour 2 d'entre elles le patient n'a jamais progressé sous irinotécan et pour les deux autres, le cetuximab a été associé à du folfox et à de la capécitabine.

L'irinotécan était associé au 5FU et à l'acide folique (protocole folfiri) dans 175 cas (94%) et prescrit en monothérapie dans 9 (5%). La prescription était conforme au référentiel dans 99,5 % des cas

L'oxaliplatine était associé au 5FU et à l'acide folique (protocole folfox) dans 162 cas (86%) et à la capécitabine dans 19 cas (10%). La prescription était conforme au référentiel dans 99,5 % des cas

2. Nombre de doses et durée cumulée des séquences de traitement

Le nombre de doses correspond au nombre d'administrations de la molécule étudiée. Il est à différencier du nombre de cures. A titre d'exemple le protocole cetux iri J1J8 s'administre à un rythme hebdomadaire. A J1 le patient reçoit du cetuximab et de l'irinotécan ; et à J8, il reçoit du cetuximab seul. Cela correspond à deux doses et une cure.

La durée de traitement est calculée pour la même ligne de traitement sur 1 an d'observation. Elle a été calculée à partir de la date d'administration de la première chimiothérapie et de la date d'administration de la dernière chimiothérapie de chaque séquence ou la date butoir de fin de la période d'observation. Pour les patients ayant reçu plusieurs séquences de traitement, les durées de chaque séquence ont été ajoutées ; nous n'avons pas tenu compte des périodes sans traitement.

Tableau 4 : Nombre de doses et durée de traitements (N=730). EpidigOuest 2008.

		IRI N= 187	OXA N=189	BEVA N=157	CET N=189	Ligne 1 N=309	Ligne 2 N=221
Nombre de doses	Moyen	7,6	7,3	10,2	15,1	9,0	8,5
	Ecart Type	4,3	3,7	4,5	9,3	4,4	5,2
	Médiane	6	7	11	12	9	7
	Min-Max	1-25	1-23	1-21	1-46	1-25	1-26
Durée cumulée des séquences (en mois)	Moyen	3,6	3,4	4,5	3,8		
	Ecart Type	2,3	2,0	2,3	2,6		
	Médiane	4,6	3,0	4,6	2,8		
	Min-Max	0-12	0-9	0-9	0-12		

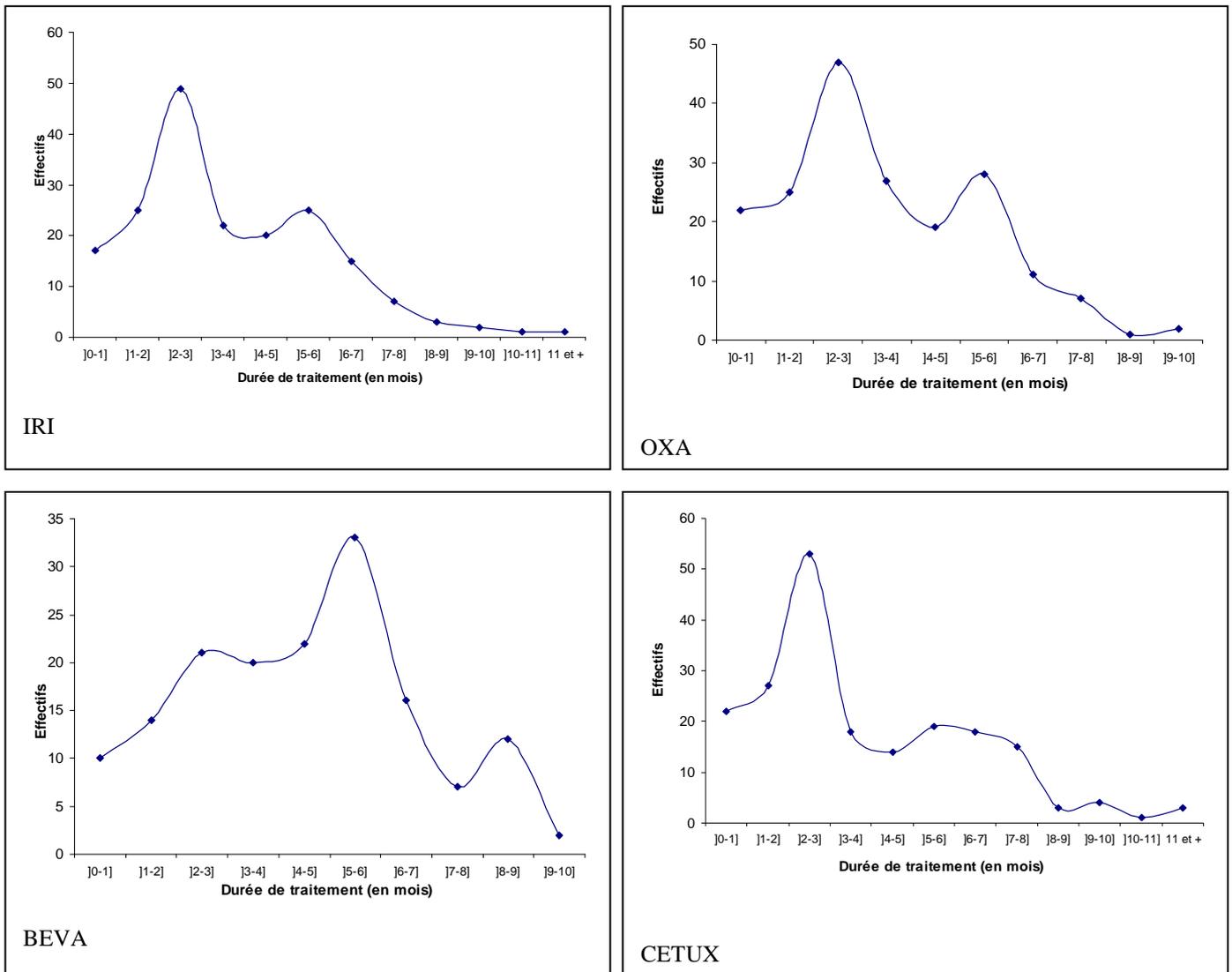
Le nombre de doses est significativement plus important en cas d'évolution non défavorable de la maladie sous traitement, et ce pour chacun des 4 types de traitement et pour la ligne 1.

Pour la ligne 1 de traitement, le nombre de doses est significativement plus élevé pour les traitements à base de bevacizumab et pour les établissements de faible activité dans le champ de l'étude.

Pour la ligne 2 de traitement, le nombre de doses est significativement plus important pour le cetuximab.

La distribution des durées de traitement pour chaque type de traitement est présentée dans les graphiques ci-après.

Figure 1. Durée de traitement (en mois), hors pause thérapeutique, pour un traitement sur 1 an d'observation EpidigOuest 2008.



3. Toxicités

3.1. Description des toxicités ayant entraîné un arrêt de traitement

Le traitement peut être arrêté pour plusieurs toxicités simultanées. C'est pourquoi, le nombre de toxicités est supérieur au nombre de patients.

Tableau 5 : Types de toxicité ayant entraîné un arrêt de traitement selon la molécule de base. EpidigOuest 2008.

	IRI	OXA	BEVA	CET	Total
	N=21	N=48	N=30	N=13	N=112
Neurologique	1	16	2	0	19
Hématologique	3	11	3	1	18
Gastro-intestinale	6	3	7	1	17
Cutanée	2	4	1	8	15
Allergique	2	5	3	2	12
Vasculaire	0	3	7	1	11
Signes généraux	1	2	2	0	5
Cardiaque	3	1	0	0	4
Intolérance générale	1	0	2	0	3
Oculaire	0	2	0	0	2
Protéinurie	0	0	2	0	2
Psychiatrique	0	1	1	0	2
Infectieuse	1	0	0	0	1
Lymphatique	1	0	0	0	1

➤ Par type de toxicité :

La toxicité neurologique est la toxicité la plus souvent retrouvée en particulier pour les traitements à base d'oxaliplatine.

La toxicité hématologique, en particulier pour l'oxaliplatine est également fréquente et grave au point d'arrêter le traitement.

➤ Par traitement :

Pour le bevacizumab, les toxicités vasculaire et gastro-intestinale sont les plus souvent rencontrées.

Pour le cetuximab, la toxicité cutanée est la plus fréquente.

Pour l'irinotécan, la toxicité gastro-intestinale est la plus fréquente.

Ces toxicités peuvent requérir ou pas une prise en charge coûteuse.

3.2. Effets indésirables « coûteux » des chimiothérapies

Les effets indésirables retenus comme « coûteux » sont ceux qui ont provoqué une hospitalisation ou une prescription de facteurs de croissance.

Tableau 6 : Patients ayant présenté des effets indésirables de la chimiothérapie « coûteux », selon type et la ligne de traitement. EpidigOuest 2008.

	IRI	OXA	BEVA	CET	L1	L2
Patients hospitalisés pour effet indésirable (lien de causalité possible ou probable) : nombre (%)	16 (9%)	18 (10%)	10 (6%)	14 (7%)	27 (9%)	19 (9%)
Patients traités par facteurs de croissance : nombre (%)	33 (18%)	35 (19%)	26 (17%)	23 (12%)	58 (19%)	38 (17%)
Patients hospitalisés pour effet indésirable et/ou traités par facteurs de croissance : nombre (%)	45 (24%)	47 (25%)	36 (23%)	33 (17%)	78 (25%)	45 (20%)

Les patients traités par cetuximab et en seconde ligne de traitement présentent moins souvent des effets indésirables « coûteux ».

Pour les toxicités ayant entraîné une hospitalisation :

Dans un premier temps, toutes les hospitalisations ont été recueillies :

Tableau 7 : Nombre d'hospitalisations et de patients par type de traitement

Type de traitement	IRI	OXA	BEVA	CET
Hospitalisations	22	22	13	26
Patients	20	21	13	24

Le lien entre la causalité et le motif d'hospitalisation a été étudié pour chacune de ces hospitalisations

Tableau 8 : Lien de causalité entre le motif d'hospitalisation et la chimiothérapie pour chacun des traitements étudiés. EpidigOuest 2008.

	IRI			OXA			BEVA			CET		
	N=22			N=22			N=13			N=26		
	Pr	Po	Do									
Cardiaque	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Cutannée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Gastro-intestinale	4	1	1	3	1	3	2	1	3	0	0	10
Hématologique	6	0	0	7	0	0	0	0	0	5	0	0
Immunologique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Infectieuse	2	0	1	0	0	0	2	0	0	4	0	0
Neuropsychiatrie	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonaire	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Rénale	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
Signes généraux	0	2	1	0	2	0	0	2	0	0	1	0
Vasculaire	0	2	1	0	3	0	0	3	0	0	1	0

Pr=Probable

Po=Possible

Do= Douteuse

Les hospitalisations dont le lien avec la chimiothérapie est douteux n'ont pas été prises en compte. Au total, nous avons retenu :

- 10 hospitalisations pour les traitements à base de bevacizumab, soit 10 patients
- 15 hospitalisations pour les traitements à base de cetuximab, soit 14 patients
- 18 hospitalisations pour les traitements à base d'irinotécan, soit 16 patients
- 18 hospitalisations pour les traitements à base d'oxaliplatine, soit 18 patients

Pour le cetuximab, le nombre d'hospitalisations pour un motif gastro-intestinal et dont la relation de causalité est douteuse est important. Il s'agissait le plus souvent d'occlusion intestinale. Le cetuximab est administré en ligne de traitement avancé. Les occlusions intestinales sont davantage imputées à la progression de la maladie plutôt qu'au traitement.

Parmi ces toxicités certaines d'entre elles ont entraîné un arrêt de traitement :

Pour l'irinotécan, 3 hospitalisations ont conduit à l'arrêt de traitement. Le lien de causalité entre la chimiothérapie et le motif d'hospitalisation était probable pour les 3 hospitalisations.

Pour l'oxaliplatine, 4 hospitalisations ont conduit à l'arrêt du traitement. Le lien de causalité est probable pour 1 d'entre elle et possible pour les autres.

Pour le bevacizumab, 6 hospitalisations ont conduit à l'arrêt du traitement. Le lien de causalité est probable pour 2 d'entre elles, possible pour 3 et douteuse pour la dernière.

Pour le cetuximab, 4 des hospitalisations ont conduit à l'arrêt du traitement. Le lien de causalité est probable pour 3 d'entre elles, possible pour 1.

**COUTS DES TRAITEMENTS A BASE
D'IRINOTECAN**

1. Description du coût total par traitement et de ses composantes

Tableau 9 : Indicateurs de tendance centrale et de dispersion du coût total par traitement et de ses composantes (en €), pour les 187 traitements à base d'irinotécan EpidigOuest 2008

	Coût total d'un traitement	Coût lié à l'administration de la chimiothérapie					Coût lié aux toxicités	
		Coût total	Hospit.	Méd.	Amb.	Transp.	Sur l'ensemble de l'échantillon N=187	Sur l'ensemble des patients présentant un coût de toxicité N=45
Moyenne	10 082	9 181	3 493	4 494	556	638	901	3 743
Ecart Type	6 243	5 536	3 136	2764	672	536	2 202	3 100
Médiane	8 325	7 719	2453	3 994	280	458		3252
Minimum	770	770	409	337	9	25	0	231
Maximum	36 316	28 533	22 322	17 217	3 113	2 817	12 305	12 305

1.1. Structure du coût total

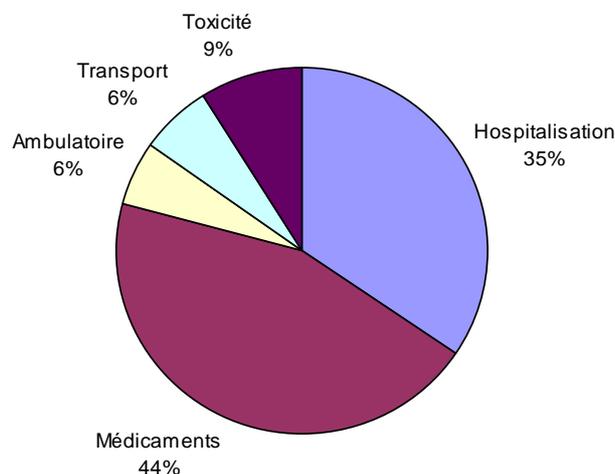


Figure 2. Part des différentes composantes dans le coût total d'un traitement à base d'irinotécan (N=187). EpidigOuest 2008.

La part du coût lié à l'administration de la chimiothérapie représente plus de 90 % du coût total.

45 patients présentent une toxicité coûteuse. Pour ces patients, le coût lié aux toxicités représente 26 % du coût total.

1.2. Description du coût des composantes

1.2.1. Hospitalisations

Les hospitalisations conventionnelles représentent 23 % de l'ensemble des coûts d'hospitalisation, et les hospitalisations de jour 77 %.

Pour un même patient, toutes les chimiothérapies peuvent avoir été administrées en hospitalisation de jour (HJ exclusif), ou en hospitalisation conventionnelle (HC exclusive), ou en partie en HJ et en partie en HC (mixtes). Le coût et le nombre de GHS par traitement, pour chacune des situations sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10 : Coût (en €) et nombre de GHS par traitement des hospitalisations pour chimiothérapie selon le type d'hospitalisation pour les traitements à base d'irinotécan. EpidigOuest 2008.

	HJ exclusives N= 164	HC exclusives N= 9	Mode d'hospitalisation mixte N= 14
Coût HJ par traitement : moyenne (min-max)	2 847 (409-11 039)		2671 (409-4906)
Nombre de GHS HJ par traitement : moyenne (min-max)	7,7 (1-27)		7,1 (1-13)
Coût HC par traitement : moyenne (min-max)		11 682 (1 110-22 322)	3119 (1110-9247)
Nombre de GHS HC par traitement : moyenne (min-max)		6,3 (1-12)	1,9 (1-5)
Coût total par traitement : moyenne (min-max)	2 847 (409-11 039)	11 682 (1 110-22 322)	5 790 (2 370-9 656)

1.2.2. Médicaments

Tableau 11 : Coût par traitement des thérapies facturées en sus (en €) selon le type de médicament (irinotécan, autres) pour les 187 traitements à base d'irinotécan. EpidigOuest 2008.

	Irinotécan	Autres molécules prescrites en association (Capécitabine, Tégafur)
Coût par traitement : moyenne (min-max)	4457 (327-17217)	37 (0-2320)

Seuls 5 traitements ont été complétés par une autre molécule. Pour ces 5 traitements, le coût moyen de cette autre molécule s'élève à 1 393 €.

1.2.3. Soins ambulatoires

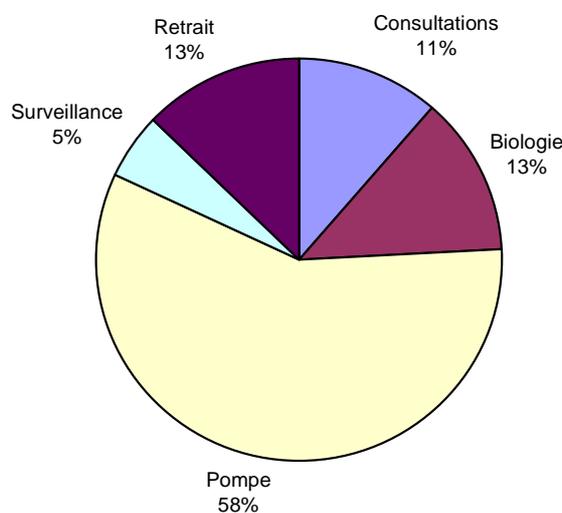


Figure 3. Répartition des composantes du coût des soins ambulatoires pour les 187 traitements à base d'irinotécan. EpidigOuest 2008.

La pompe programmable a été employée pour 59 traitements à base d'irinotécan. Le coût moyen lié à la pompe programmable lorsqu'elle a été utilisée s'élève à 1 061 € (ET = 624 €). Le coût médian s'élève à 823 €. Le coût varie de 137 € à 2 744 €.

En ce qui concerne la surveillance du système de diffusion du 5FU, au total, l'infirmière à domicile est intervenue pour 54 traitements. Le coût moyen lié à la surveillance du système de diffusion s'élève à 105 € (ET = 56€). Le coût médian s'élève à 92 €. Le coût varie de 14 € environ à 227 €.

Concernant le retrait du dispositif de diffusion de 5FU, l'infirmière (à domicile ou de l'établissement) intervient seulement pour les protocoles employant du 5FU et les hospitalisations de jour. Pour les protocoles à base d'irinotécan, elle est intervenue pour 166 traitements. Le coût moyen de son intervention s'élève à 84 € (ET = 49€), son coût médian à 67 €. Ce coût varie entre 9 € et 277 €.

1.2.4. Toxicités « coûteuses »

1.2.4.1. Hospitalisations liées aux toxicités

Au total, 16 patients recevant un traitement à base d'irinotécan ont été hospitalisés pour un effet indésirable ayant un lien de causalité avec la chimiothérapie. Le coût moyen représente 3 788€. Le coût médian s'élève à 3 841€. Le coût varie de 140€ à 8 764€.

1.2.4.2. Facteurs de croissance

Au total, seuls 33 patients ont reçu des facteurs de croissance. Le coût moyen des facteurs de croissance pour ces 33 patients s'élève à 3 268 €. Le coût médian est de 3 252 €. Le coût varie de 231 € à 12 305 €.

2. Variabilité des coûts totaux d'un traitement

2.1. Analyse bivariée

Le coût total par traitement varie en fonction de trois des facteurs explicatifs disponibles (voir tableau ci-dessous). Le coût moyen par traitement est significativement plus élevé pour les évolutions sous traitement « non défavorables », pour les traitements prescrits en 1^{ère} ligne, et pour les traitements prescrits dans les établissements ligériens.

Tableau 12 : Coûts totaux par traitement pour les 187 traitements à base d'irinotécan. Epidig Ouest 2008

		N	Coût / traitement en €			P
			Moyenne (min-max)		Médiane	
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	116	10 147	(1 156-36 316)	8 170	0,86
	Femmes	71	9 976	(770-33 994)	8 591	
Age	20-64	72	10 879	(2 258-27 568)	9 651	0,08
	65-74	65	10 470	(1 006- 36 316)	8 076	
	75 et +	50	8 430	(770-27 202)	6 766	
Localisation cancer	Colon	138	10 129	(770-36 316)	8 269	0,25
	Jonction RS	8	6 715	(2 155- 13 305)	6 241	
	Rectum	41	10 579	(1 006-27 202)	8 964	
Ligne de traitement	1e	72	11 710	(1 006-27 568)	11 946	0,002
	2e	101	9 404	(770-36 316)	7 558	
	3 ^e ou +	14	6 597	(2 757-15 017)	6 339	
Conformité aux recommandations	Conforme	186	10 045	(770-36 316)	8 249	*
	Non conforme	1	17 002	(17 002-17 002)	17 002	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	111	8 784	(770-36 316)	7 029	<0,001
	Non défavorable	76	11 977	(2 664-33 994)	12 739	
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	41	10 350	(1 010-33 994)	8 790	0,90
	Privé	68	9 811	(1 825-27 568)	7 963	
	Public	78	10 177	(770-36 316)	8 780	
Région	Bretagne	119	9 223	(770-27 568)	7 822	0,01
	Pays de Loire	68	11 584	(1 342-36 316)	10 009	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	29	12 486	(2 985-36 316)	13 055	0,17
	Moyenne	41	9 354	(1 006-22 547)	7 817	
	Importante	117	9 741	(770-33 994)	7 822	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

Le coût moyen par traitement de chacune des composantes du coût d'administration de la chimiothérapie varie de façon significative en fonction du type d'évolution (cf. tableau suivant). Le surcoût constaté en cas d'évolution « non défavorable » correspond à un nombre de doses significativement plus important (cf. Tableau 4 :).

Le coût moyen par traitement des médicaments varie de plus selon le sexe et l'âge. Le surcoût pour les hommes s'explique par une surface corporelle plus importante. Le surcoût chez les patients les plus jeunes et pour les traitements prescrits en première ligne est lié à une posologie unitaire d'irinotécan significativement plus importante ($p = 0,001$).

Le coût moyen par traitement des soins ambulatoires est lié au lieu d'hospitalisation (en lien avec les habitudes de prescription de la pompe programmable).

Celui des transports est lié au lieu d'hospitalisation (du fait d'une concentration plus importante des établissements inclus dans l'étude dans les Pays de Loire, les trajets sont en moyenne de plus grande distance), ainsi qu'au statut de l'établissement.

Le coût par traitement des toxicités (pour les patients ayant présenté des effets indésirables coûteux) ne connaît pas de variations significatives selon les facteurs étudiés.

Tableau 13 : Coûts par traitement (en €) pour chaque composant pour les 187 traitements à base d'irinotécan : variations significatives. EpidigOuest 2008.

		Coût / traitement en €				
		N	Moyenne (min-max)		Médiane	p
HOSPITALISATION POUR L'ADMINISTRATION DE LA CHIMIOThERAPIE						
Ligne de traitement	1e	72	4 454	(409-22 322)	3 749	<0,001
	2e	101	3 000	(409-22 322)	2 453	
	3 ^e ou +	14	2 110	(818-5 311)	1 875	
Evolution de la maladie sous traitement	Défavorable	111	2 939	(409-16 741)	2 044	0,005
	Non	76	4 302	(937-22 322)	3 715	
	défavorable					
MEDICAMENTS						
Sexe	Hommes	116	4 887	(511-17 217)	4 166	0,009
	Femmes	71	3 852	(327-8 861)	3 417	
Age	20-64	72	5 294	(511-17 216)	4 768	0,002
	65-74	65	4 373	(490-11 705)	3 921	
	75 et +	50	3 500	(327-8 576)	3 032	
Ligne de traitement	1e	72	5 210	(551-17 217)	5 027	0,01
	2e	101	4 164	(327-11 704)	3 757	
	3 ^e ou +	14	3 196	(1 225-5 513)	3 124	
Evolution de la maladie sous traitement	Défavorable	111	3 830	(327-17 217)	3 043	<0,001
	Non	76	5 464	(715-9 761)	5 364	
	défavorable					
SOINS AMBULATOIRES						
Evolution de la maladie sous traitement	Défavorable	111	427	(9-3 113)	233	0,001
	Non	76	744	(9-2 866)	313	
	défavorable					
Région	Bretagne	119	285	(9-2 024)	210	<0,001
	Pays de Loire	68	1 030	(83-3 113)	867	
TRANSPORTS SANITAIRES						
Evolution de la maladie sous traitement	Défavorable	111	531	(25-2 314)	430	0,002
	Non	76	794	(91-2 817)	707	
	défavorable					
Statut de l'établissement	CLCC	41	923	(91-2 816)	634	<0,001
	Privé	68	753	(61-1 903)	675	

	Public	78	387 (25-1 780)	279	
Région	Bretagne	119	534 (25-1 903)	406	<0,001
d'hospitalisation	Pays de Loire	68	819 (26-2 817)	534	

2.2. Analyse multivariée du coût total par traitement

2.2.1. Transformation de la variable : « Coût total d'un traitement à base d'irinotécan »

La variable « Coût total d'un traitement à base d'irinotécan » ne suit pas une loi normale ; elle s'écrit après transformation selon la méthode de BOX, COX (cf. méthodologie).

$$\text{Transfo}(\text{coût}) = Y = \frac{(\text{coût IRI})^{\frac{1}{2}} - 1}{\frac{1}{2}} = 2 \times \left((\text{coût IRI})^{\frac{1}{2}} - 1 \right)$$

2.2.2. Analyse bivariée de la variable transformée

Tableau 14 : Résultats de l'analyse bivariée après transformation de la variable de coût pour une chimiothérapie à base d'Irinotécan. EpidigOuest 2008

Variables	p-value
Sexe	0,6526
Age en 3 classes	0,0337
Localisation du cancer	0,2533
Ligne de traitement	0,0018
Statut de l'établissement	0,9784
Région d'hospitalisation	0,0291
Activité de l'établissement dans le champ de l'étude	0,1737
Evolution de la maladie sous traitement	<.0001

Les résultats de l'analyse bivariée montrent que les variables liées à la variable de coût transformée sont le type d'évolution de la maladie sous traitement, la ligne de traitement, la région d'hospitalisation et l'âge du patient. Ces variables ont été introduites dans l'analyse multivariée.

2.2.3. Analyse multivariée

2.2.3.1. *Modèle initial*Tableau 15 : Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût et dans le modèle initial, pour une chimiothérapie à base d'Irinotécan. EpidigOuest 2008

Variables	ddl	Somme des carrés de type III	Carré moyen	Valeur F	p
Evolution de la maladie	1	38990,05	38990,05	11,83	0,0007
Région d'hospitalisation	1	15497,22	15497,22	4,70	0,0314
Age du patient	2	19163,96	9581,98	2,91	0,0572
Ligne de traitement	2	34298,97	17149,48	5,20	0,0064

L'âge n'est pas une variable significativement liée à la variable de coût au seuil de 5 %.

2.2.3.2. *Modèle final*Tableau 16 : Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût et dans le modèle final, pour une chimiothérapie à base d'Irinotécan. EpidigOuest 2008

Variables	ddl	Somme des carrés de type III	Carré moyen	Valeur F	p
Région d'hospitalisation	1	17655,30	17655,30	5,25	0,0231
Ligne de traitement	2	36162,22	18081,11	5,37	0,0054
Evolution de la maladie	1	39980,67	39980,67	11,88	0,0007

$R^2 = 15,05 \%$

Le coefficient R^2 étant faible, le modèle n'explique qu'une petite variation du coût total.

Le type d'évolution de la maladie sous traitement, la région d'hospitalisation et la ligne de traitement influencent de façon indépendante la variation du coût total d'un traitement à base d'irinotecan.

Les interactions entre la ligne de traitement et la région d'hospitalisation, entre la ligne de traitement et le type d'évolution de la maladie, entre le type d'évolution de la maladie et la région d'hospitalisation, respectivement, ont été testées et ne sont pas significativement liées à la variable de coût. Nous pouvons donc conserver les trois variables dans le modèle.

Tableau 17 : Estimation des paramètres du modèle multivarié, après transformation de la variable de coût et dans le modèle final, pour une chimiothérapie à base d'Irinotecan. Epidig Ouest 2008

	Estimation	Erreur standard	Valeur du test t	Proba
Constante	185,37	16,72	11,08	<,0001
Ligne 1 de traitement	50,30	17,20	2,92	0,0039
Ligne 2	28,91	16,63	1,74	0,0838
<i>Ligne 3 et plus</i>	<i>Modalité référente</i>			
Hospitalisation en Bretagne	-20,80	9,08	-2,29	0,0231
<i>Pays de Loire</i>	<i>Modalité référente</i>			
Evolution défavorable	-30,55	8,86	-3,45	0,0007
<i>Evolution non défavorable</i>	<i>Modalité référente</i>			

3. Au total

Un traitement à base d'irinotécan coûte en moyenne, du point de vue de l'assurance maladie (tarifs 2008), 10 082 €.

Toutes choses égales par ailleurs, il est (très significativement) plus coûteux en cas d'évolution de la maladie sous traitement « non défavorable », et quand il est prescrit en ligne 1. Il est significativement plus coûteux, mais dans une moindre mesure, quand il est prescrit en Pays de Loire. Une grande partie de la variabilité des coûts totaux n'a pas pu être expliquée par le modèle.

Les différences de coûts totaux par traitement entre régions d'hospitalisation sont retrouvées pour le coût des soins ambulatoires et celui des transports en analyse bivariée. Pour chacune de ces composantes, le coût est plus élevé en Pays de Loire.

Pour le coût des soins ambulatoires, ce surcoût peut être expliqué (au moins en partie) par l'utilisation de la pompe programmable plus fréquente dans les Pays de Loire.

Pour le coût des transports, ce surcoût peut être expliqué (au moins en partie) par la concentration géographique plus importante des établissements ligériens.

**COUTS DES TRAITEMENTS A BASE
D'OXALIPLATINE**

1. Description du coût total par traitement et de ses composantes

Tableau 18 : Indicateurs de tendance centrale et de dispersion du coût total par traitement (en €) et de ses composantes, pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine EpidigOuest 2008.

	Coût total d'un traitement	Coût lié à l'administration de la chimiothérapie					Coût lié aux toxicités	
		Coût total	Hospit.	Médic.	Amb.	Transp.	Sur l'ensemble de l'échantillon N=189	Sur l'ensemble des patients présentant un coût de toxicité N=47
Moyenne	8 360	7 445	4 323	1824	455	843	914	3 677
ET	4 970	4 970	4 173	1096	594	698	2 031	2 547
Médiane	7 212	6 277	3 124	1586	207	675		3 544
Minimum	325	325	0	166	9	0	0	238
Maximum	32 590	26 930	22 388	5 930	3 658	4 929	13 915	13 915

1.1. Structure du coût total

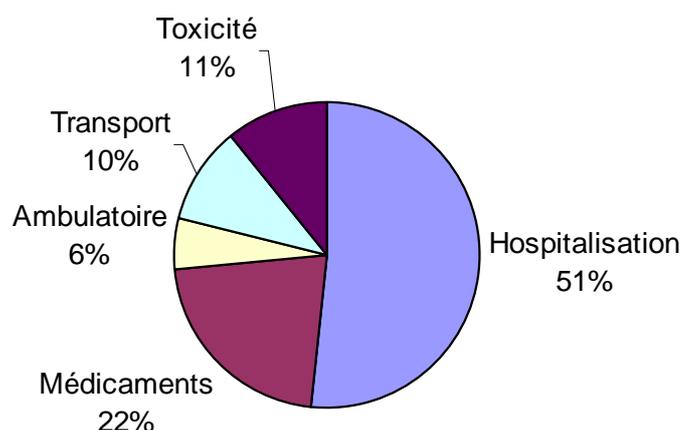


Figure 4. Part des différentes composantes dans le coût total d'un traitement à base d'oxaliplatine (N=189). EpidigOuest 2008.

La part du coût lié à l'administration de la chimiothérapie représente 89 % du coût total.

47 patients présentent une toxicité coûteuse. Pour ces patients, le coût lié à ces toxicités représente 30 % du coût total.

1.2. Description du coût des composantes

1.2.1. Hospitalisations

La part des hospitalisations conventionnelles représente 39 % et celle des hospitalisations de jour 61 % de l'ensemble des coûts d'hospitalisation liés à l'administration des chimiothérapies.

Le coût moyen et le nombre de GHS par traitement pour chaque modalité d'hospitalisation sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 19 : Coût des hospitalisations (en €) et nombre de GHS par traitement selon le type d'hospitalisation pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.

	Hospitalisations de jour (HJ) exclusives N=143	Hospitalisations conventionnelles (HC) exclusives N= 14	Modalités d'hospitalisations mixtes N=31
Coût HJ par traitement : moyenne (min-max)	2 971 (0-10630)		2 269 (409-5 023)
Nombre de GHS en HJ par traitement : moyenne (min-max)	7,9 (1-26)		5,6 (1-12)
Coût HC par traitement : moyenne (min-max)		11 920 (1849-22194)	4 852 (1 120-20 344)
Nombre de GHS en HC par traitement : moyenne (min-max)		6,4 (1-12)	2,7 (1-11)
Coût total par traitement : moyenne (min-max)	2 971 (0-10630)	11 920 (1849-22194)	7 174 (2 667-22 389)

1.2.2. Médicaments

Tableau 20 : Coût moyen (en €) des thérapies facturées en sus (oxaliplatine et autres molécules) pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.

	oxaliplatine	Autres molécules (Capécitabine, Gemcitabine, Tegafur)
Coût par traitement : moyenne (min-max)	1556 (166-4417)	268 (0-3698)

29 traitements à base d'oxaliplatine ont été complétés par une autre molécule. Le coût moyen de cette autre molécule pour ces 29 traitements s'élève à 1744 €.

Remarque : pour les 29 patients le coût des autres molécules est plus élevé que pour l'oxaliplatine elle-même (1 350 € vs 1 744 €)

1.2.3. Soins ambulatoires

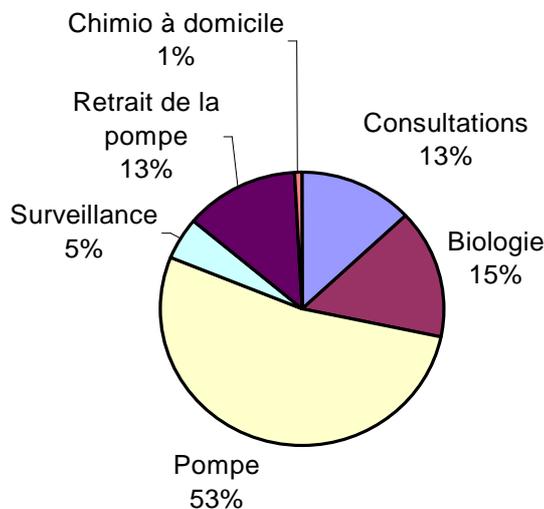


Figure 5. Composantes du coût des soins ambulatoires pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.

Seuls trois traitements ont été administrés à domicile par une infirmière. Le coût moyen de l'administration de l'ensemble des chimiothérapies par une infirmière à domicile s'élève à 871 €.

La pompe programmable a été employée pour 42 traitements à base d'oxaliplatine.

Le coût moyen lié à la pompe programmable pour ceux qui l'emploient s'élève à 1127 € (ET = 556 €). Le coût médian s'élève à 1 098 €. Le coût varie de 137 € à 3156 €.

En ce qui concerne la surveillance du système de diffusion du 5FU, au total, l'infirmière à domicile est intervenue pour 50 patients. Le coût moyen lié à la surveillance du système de diffusion s'élève à 93 € (ET = 55€). Le coût médian s'élève à 85 €. Le coût varie de 14 € environ à 241 €.

Concernant le retrait du dispositif de diffusion de 5FU, l'infirmière (à domicile ou de l'établissement) intervient seulement pour les protocoles employant du 5FU et les hospitalisations de jour. Pour l'oxaliplatine, elle est intervenue pour 151 traitements. Le coût moyen de son intervention s'élève à 76 € (ET = 41€), son coût médian à 67€. Ce coût varie entre 11 € et 207 €.

1.2.4. Toxicités « coûteuses »

1.2.4.1. Hospitalisations liés aux toxicités

Au total, 18 patients ont été hospitalisés pour un effet indésirable ayant un lien de causalité avec la chimiothérapie. Le coût moyen de ces hospitalisations s'élève à 4 636 € (ET = 2 484 €). Le coût médian est de 3 930€. Le coût varie de 1 574€ à 11 636€.

Sur l'ensemble des 189 traitements à base d'oxaliplatine, le coût moyen des hospitalisations engendrées par des toxicités aux chimiothérapies représente 442 €.

1.2.4.2. Facteurs de croissance

Au total, 35 patients ont reçu des facteurs de croissance. Le coût moyen des facteurs de croissance pour ces traitements s'élève à 2 553 € (ET = 1 585 €). Le coût médian est de 2 461 €. Le coût varie de 238 € à 940 €.

Sur l'ensemble des 189 traitements à base d'oxaliplatine, le coût moyen est de 473 €.

2. Variabilité des coûts totaux d'un traitement

2.1. Analyse bivariée

Le coût total par traitement varie peu en fonction de différents facteurs explicatifs disponibles (voir tableau ci-dessous). Le coût moyen par traitement est significativement plus élevé pour la première ligne de traitement, et pour les traitements prescrits par un Centre de lutte contre le cancer.

Tableau 21 : Coûts totaux par traitement pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.

		n	Coût / traitement en €		p
			Moyenne (min-max)	Médiane	
Caractéristiques des patients et des traitements					
Sexe	Hommes	106	8 046 (325-29 513)	7 093	0,40
	Femmes	83	8 683 (621-32 590)	6 998	
Age	20-64	77	8 194 (983-23 968)	7 397	0,05
	65-74	67	7 419 (325-28 095)	5 825	
	75 et +	45	10 042 (621-32 590)	8 218	
Localisation cancer	Colon	130	8 819 (325-32 590)	7 552	0,32
	Jonction RS	11	6 680 (3 076-13 333)	5 214	
	Rectum	48	7 500 (621-28 095)	6 544	
Ligne de traitement	1 ^e	114	9 118 (325-32 590)	7 825	0,003
	2 ^e	55	7 905 (648-29 513)	6 843	
	3 ^e ou +	20	5 287 (1 871-14 030)	4 510	
Conformité aux recommandations	Conforme	188	8 315 (325-32 590)	7 115	*
	Non conforme	1	16 796 (16 796-16 796)	16 796	
Evolution de la maladie sous traitement					
	Défavorable	115	7 879 (2 013-24 038)	7 761	0,22
	Non défavorable	71	8 861 (325-32 590)	6 357	
Caractéristiques des établissements					
Statut	CLCC	63	10 091 (983-32 590)	9 196	0,003
	Privé	44	6 438 (1 871-13 848)	5 736	
	Public	82	8 061 (325-29 513)	6 311	
Région	Bretagne	106	8 064 (325-32 590)	6 311	0,41
	Pays de Loire	83	8 738 (983-23 968)	7 935	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	8	10 318 (6 423-24 038)	8 328	0,31
	Moyenne	38	9 015 (325-28 095)	7 861	
	Importante	143	8 076 (621-32 590)	6 843	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

Le coût moyen **d'hospitalisation** par traitement varie de façon significative en fonction de **la ligne de traitement** (cf. tableau ci-dessous) (en lien avec le nombre de doses).

Des différences significatives selon le **statut** de l'établissement ont été mises en évidence pour les **médicaments, les soins ambulatoires et les transports sanitaires**, les prises en charge par un CLCC apparaissant significativement plus coûteuses. De plus, le coût moyen des **médicaments** apparaît plus élevé pour les évolutions « non défavorables » (en lien avec la durée de traitement et le nombre de doses). Les évolutions « non défavorables » sont significativement plus fréquentes dans les CLCC (p=0,006).

Le coût moyen par traitement **des soins ambulatoires** est également lié à la **région** d'hospitalisation ; le coût étant plus élevé pour les établissements ligériens (en lien avec les habitudes de prescriptions de la pompe programmable). Notons aussi que les traitements prescrits dans les CLCC sont significativement plus fréquents en Pays de Loire, et que ceux prescrits dans les établissements publics sont plus nombreux en Bretagne ($p < 0,001$).

Celui des transports est aussi lié à la région (coût plus élevé pour les établissements ligériens) et à l'activité de l'établissement dans le champ de l'étude (coût plus élevé dans les établissements d'activité importante). Il n'a pas été possible d'étudier les liens statistiques entre le statut de l'établissement d'hospitalisation et son activité dans le champ de l'étude, en raison de trop faibles effectifs.

Le coût par traitement des toxicités (pour les patients ayant présenté des effets indésirables coûteux) ne connaît pas de variations significatives selon les facteurs étudiés.

Tableau 22 : Coûts par traitement (en €) pour chaque composant pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine : variations significatives . EpidigOuest 2008.

		Coût / traitement en €				
		N	Moyenne (min-max)	Médiane	p	
HOSPITALISATION POUR L'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT						
Ligne de traitement	1 ^e	114	4 734	(0-22 194)	3 271	0,004
	2 ^e	55	4 258	(409-22 389)	3 271	
	3 ^e ou +	20	2 160	(409-5 724)	1 755	
Activité de l'établissement dans le champ de l'étude	Faible	8	7733	(3680-22 194)	5 636	0,007
	Moyenne	38	4513	(0-20 753)	2 861	
	Importante	143	4082	(409-22 389)	3 076	
MEDICAMENTS						
Evolution de la maladie sous traitement	Défavorable	115	1 532	(166-5 930)	1 351	<0,001
	Non défavorable	71	2 317	(198-5 810)	1 918	
Statut de l'établissement	CLCC	63	2 160	(326-5 930)	1 812	0,01
	Privé	44	1 710	(237-4 417)	1 513	
	Public	82	1 627	(166-5 810)	1 441	
AMBULATOIRE						
Statut de l'établissement†	CLCC	63	740	(9-3 658)	284	<0,001
	Public	82	221	(9-2 152)	150	
Région d'hospitalisation	Bretagne	106	263	(9-2 472)	150	<0,001
	Pays de Loire	83	700	(9-3 658)	315	
TRANSPORTS SANITAIRES						
Statut de l'établissement	CLCC	63	1 198	(76-4 929)	1 086	<0,001
	Privé	44	1 005	(246-2 394)	914	
	Public	82	483	(0-2 483)	315	
Région d'hospitalisation	Bretagne	106	596	(0-2 483)	474	<0,001
	Pays de Loire	83	1 158	(76-4 929)	1 050	
Activité de l'établissement dans le champ de l'étude	Faible	8	290	(127-381)	318	0,01
	Moyenne	38	691	(0-2 483)	568	
	Importante	143	914	(25-4 929)	798	

† Seuls les CLCC et les établissements publics peuvent être comparés du fait que les GHS du privé ne prennent pas en compte les mêmes éléments.

2.2. Analyse multivariée du coût total par traitement

2.2.1. Transformation de la variable : « Coût total d'un traitement à base d'oxaliplatine »

La variable « Coût total d'un traitement à base d'oxaliplatine » ne suit pas une loi normale ; elle s'écrit après transformation selon la méthode de BOX, COX (cf. méthodologie)

$$\text{Transfo}(\text{coût}) = Y = \frac{(\text{coût OXA})^{\frac{3}{10}} - 1}{\frac{3}{10}} = \frac{10}{3} \times \left((\text{coût OXA})^{\frac{3}{10}} - 1 \right)$$

2.2.2. Analyse bivariée de la transformation du coût total

Tableau 23 : Résultats de l'analyse bivariée après transformation de la variable de coût total pour une chimiothérapie à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008

Variables	p-value
Sexe	0,5367
Age en 3 classes	0,1456
Localisation du cancer	0,3204
Ligne de traitement	0,0026
Statut (Public/Privé) de l'établissement	0,0517
Région d'hospitalisation	0,1671
Activité de l'établissement dans le champ de l'étude	0,3143
Evolution de la maladie sous traitement	0,0510

Les résultats de l'analyse bivariée montrent que les variables significativement liées à la variable de coût total transformée sont la ligne de traitement, le type d'évolution de la maladie sous traitement et le statut de l'établissement. Ce sont les mêmes variables qui étaient significativement liées au coût total dans les analyses bivariées.

Ces variables ont été introduites dans l'analyse multivariée.

Un modèle intégrant la variable « statut de l'établissement » selon 3 modalités a été réalisé mais les résultats ne sont pas présentés. En effet, l'introduction de cette variable entraînait une non linéarité du modèle malgré la transformation de la variable de coût. De ce fait nous avons intégré la variable statut classée en 2 modalités avec laquelle les conditions d'application de notre méthodologie étaient réunies.

2.2.3. Analyse multivariée

2.2.3.1. Modèle initial

Tableau 24 : Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût et dans le modèle initial, pour une chimiothérapie à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008

Variables	ddl	Somme des carrés de type III	Carré moyen	Valeur F	p
Ligne de traitement	2	632.03	316.01	3.60	0.0292
Statut de l'établissement	1	164.50	164.50	1.88	0.1724
Evolution de la maladie	1	178.40	178.40	2.03	0.1554

L'évolution de la maladie ainsi que le statut de l'établissement n'est pas significatif au seuil de 5 %.

2.2.3.2. *Modèle final*Tableau 25 : Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût et dans le modèle final, pour une chimiothérapie à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008

Variabiles	ddl	Somme des carrés de type III	Carré moyen	Valeur F	Proba
Ligne de traitement	2	963,90	481,95	5,33	0,0056

$R^2 = 5,4 \%$

La ligne de traitement est la seule variable significative qui explique la variation du coût d'un traitement à base d'oxaliplatine.

Le R^2 étant très faible, le modèle n'explique qu'une petite variation du coût total.

Tableau 26 : Estimation des paramètres du modèle multivarié, après transformation de la variable de coût total et dans le modèle final, pour une chimiothérapie à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008

	Estimation	Erreur standard	Valeur du test t	Proba
Constante	38,67	2,13	18,18	<,0001
Ligne 1	7,30	2,31	3,17	0,0018
Ligne 2	5,00	2,48	2,02	0,0453
<i>Ligne 3 ou supérieure</i>	<i>Modalité référente</i>			

Toutes choses égales par ailleurs :

Un traitement à base d'oxaliplatine prescrit en ligne 1 ou en ligne 2 induit un surcoût significatif par rapport à un traitement à base d'oxaliplatine prescrit en ligne 3 ou supérieure.

3. Au total

Un traitement à base d'oxaliplatine coûte en moyenne, du point de vue de l'assurance maladie (tarifs 2008) 8 360 €

Le seul facteur explicatif intervenant dans le coût total est la ligne de traitement. Un traitement est d'autant plus coûteux qu'il est prescrit en première intention. Ces différences sont en lien avec le nombre de doses, plus important en première ligne.

**COUTS DES TRAITEMENTS A BASE DE
BEVACIZUMAB**

1. Description du coût total par traitement et de ses composantes

Tableau 27 : indicateurs de tendance centrale et de dispersion du coût total par traitement.
EpidigOuest 2008.

	Coût total d'un traitement	Coût lié à l'administration de la chimiothérapie					Coût lié aux toxicités	
		Coût total	Hospit.	Médec.	Amb.	Transp.	Sur l'ensemble de l'échantillon N=157	Sur l'ensemble des patients présentant un coût de toxicité N=36
Moyenne	25 427	24 581	5 639	17 259	629	1 055	846	3 688
Ecart Type	11 888	11 328	4 416	8 615	642	657	2 157	3 365
Médiane	25 907	24 542	4 374	17 422	369	982		3 422
Minimum	1 758	1 698	312	1 364	21	61	0	315
Maximum	52 274	51 754	20 753	43 922	3186	2 917	17 831	17 831

1.1. Structure du coût total

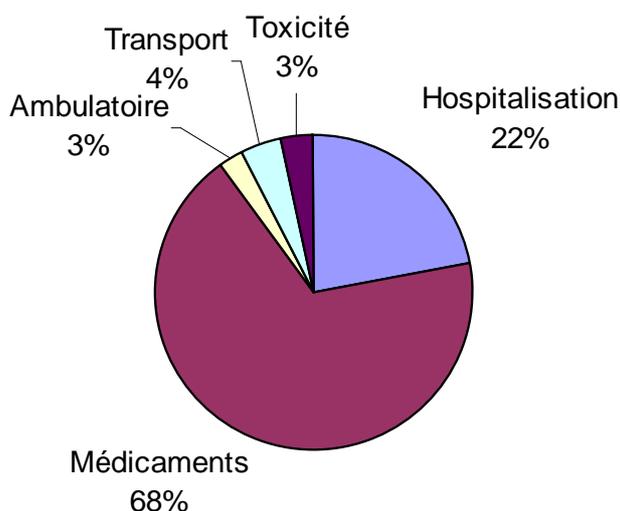


Figure 6. Composantes du coût total d'un traitement à base de bevacizumab (N=157). EpidigOuest 2008.

La part du coût lié à l'administration de la chimiothérapie représente 97% du coût total.

33 patients présentent une toxicité « coûteuse ». Pour ces patients, le coût lié aux toxicités représente 14% du coût total.

1.2. Coût des composantes

1.2.1. Hospitalisations

Sur l'ensemble des 157 traitements à base de bevacizumab, la part des hospitalisations conventionnelles représente 35 % du total du coût d'hospitalisation, celle des hospitalisations de jour représente donc 65 %.

Le coût et le nombre de GHS par traitement pour chacune des modalités d'hospitalisation sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 28 : Coût (en €) des hospitalisations pour chimiothérapie et nombre de GHS par traitement selon le type d'hospitalisation pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.

	Hospitalisations de jour (HJ) exclusives N=104	hospitalisations conventionnelles (HC) exclusives N= 8	Mode d'hospitalisation mixte N=45
Coût HJ par traitement : moyenne (min-max)	3 662 (312-17 172)		4414 (409-12 266)
Nombre de GHS en HJ par traitement : moyenne (min-max)	10,3 (1-42)		11,0 (0-30)
Coût HC par traitement : moyenne (min-max)		11 983 (1 860-18 601)	4 666 (1 110-20 344)
Nombre de GHS en HC par traitement : moyenne (min-max)		6,8 (1-10)	2,6 (1-11)
Coût total par traitement : moyenne (min-max)	3 662 (312-17 172)	11 983 (1 860-18 601)	9 080 (2 057-20 753)

1.2.2. Médicaments

La part du bevacizumab sur l'ensemble du coût moyen des médicaments représente 66% soit 11 391 €.

Tableau 29 : Coût moyen (en €) des thérapies facturées en sus (bevacizumab, thérapies conventionnelles, et autres molécules) pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.

	Thérapies ciblées (Bevacizumab)	Thérapies Conventionnelles (irinotécan ou oxaliplatine)	Autres associations (Capécitabine)
Coût par traitement : moyenne (min-max)	11 431 (938-30 690)	5792 (0-13 967)	36 (0-2851)

Pour les 154 traitements pour lesquels une thérapie conventionnelle a été associée, le coût moyen de la thérapie conventionnelle s'élève à 5 905 €.

Seuls 3 traitements ont été complétés par une autre molécule telle que la capécitabine. Le coût moyen de cette association s'élève à 1 864 € pour ces 3 protocoles

1.2.3. Soins ambulatoires

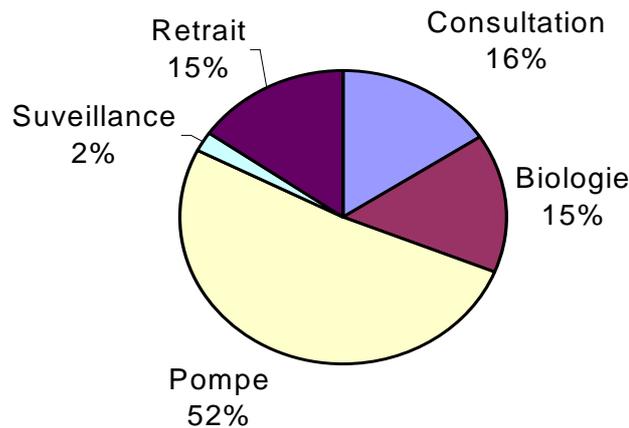


Figure 7. Composantes du coût des soins ambulatoires pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.

Seuls 5 établissements emploient la pompe programmable pour la diffusion du 5FU. Au total, la pompe a été employée pour 43 traitements à base de bevacizumab.

Le coût moyen de l'utilisation de la pompe programmable pour les protocoles et les établissements qui l'ont utilisée et donc pour les 43 traitements s'élève à 1 194 € (ET = 566 €). Le coût médian s'élève à 1 235 €. Ce coût varie de 274 € à 2 646 €.

En ce qui concerne la surveillance du système de diffusion du 5FU, au total, l'infirmière à domicile est intervenue pour 17 traitements. Le coût moyen lié à la surveillance du système de diffusion s'élève à 129 € (ET = 67 €). Le coût médian s'élève à 142 €. Le coût varie de 28 € environ à 284 €.

L'infirmière (à domicile ou de l'établissement) intervient seulement pour les protocoles employant du 5FU et pour les chimiothérapies administrées en hospitalisation de jour. Pour le bevacizumab, elle est intervenue pour 144 traitements. Le coût moyen de son intervention s'élève à 106 € (ET = 54 €), son coût médian à 112 €. Ce coût varie entre 11 € et 291 €.

1.2.4. Toxicités « coûteuses »

1.2.4.1. Hospitalisations liées aux toxicités

Au total, 10 patients traités par du bevacizumab ont été hospitalisés. Le coût moyen représente 2 932 € (ET = 1 391 €). Le coût médian est de 2 923 €. Le coût varie de 1 401 € à 4 526 €.

1.2.4.2. Facteurs de croissance

Au total, 26 patients ont reçu des facteurs de croissance. Le coût moyen des facteurs de croissance pour ces 26 patients s'élève à 3 979 €. Le coût médian est de 3365 €. Le coût moyen varie de 315 € à 17 831 €.

2. Variabilité des coûts totaux d'un traitement

2.1. Analyse bivariée

Le coût total par traitement varie peu en fonction des différents facteurs explicatifs disponibles (cf. tableau ci-dessous). Le coût moyen par traitement est significativement plus élevé pour les situations non conformes aux recommandations, et pour les traitements prescrits dans un établissement d'hospitalisation public.

Tableau 30 : Coûts totaux par traitement pour les 157 traitements à base de bevacizumab.
EpidigOuest 2008.

		Coût / traitement en €				
		N	Moyenne (min-max)		Médiane	P
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	93	25 760	(1 758-51 486)	27 105	0,67
	Femmes	64	24 943	(4 168-52 274)	25 243	
Age	20-64	97	25 765	(2 623-52 274)	26 204	0,85
	65-74	46	24 796	(3 978-51 486)	25 703	
	75 et +	14	25 156	(1 758-44 936)	26 105	
Localisation cancer	Colon	130	25 498	(1 758-52 274)	25 897	*
	Jonction RS	4	27 027	(11 644-42 953)	26 756	
	Rectum	23	24 751	(5 891-49 445)	27 715	
Ligne de traitement	1 ^e	123	26 105	(2 623-52 274)	27 105	0,06
	2 ^e	21	25 824	(5 950-44 936)	26 610	
	3 ^e ou +	13	18 371	(1 758-46 944)	16 716	
Conformité aux recommandations	Conforme	129	26 921	(2 623-52 274)	27 968	0,001
	Non conforme	28	18 546	(1 758-42 129)	17 900	
Evolution de la maladie sous traitement						
	Défavorable	78	23 854	(1 758-52 274)	22 921	0,11
	Non défavorable	76	26 932	(9 284-50 677)	28 152	
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	31	26 566	(5 891-39 371)	29 663	<0,001
	Privé	68	21 308	(1 758-49 445)	21 879	
	Public	58	29 648	(3 978-52 274)	30 751	
Région	Bretagne	82	26 817	(1 758-52 274)	27 131	0,13
	Pays de Loire	75	23 907	(3 978-49 658)	25 368	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	18	29 754	(4 168-52 274)	28 564	0,26
	Moyenne	42	25 433	(3 978-49 658)	25 231	
	Importante	97	24 622	(1 758-51 486)	25 907	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

Le coût moyen par traitement des deux principales composantes (**hospitalisation** liée à l'administration de la chimiothérapie et **médicaments**) varie de façon significative en fonction de la conformité du traitement aux recommandations ; le coût étant plus important pour les prescriptions non conformes. Pour les hospitalisations, ceci peut s'expliquer, au moins en partie, par le fait que les hospitalisations conventionnelles sont plus fréquentes dans ces situations. Pour les médicaments, les prescriptions non conformes sont le plus souvent liées à l'utilisation d'un protocole bevacizumab folfiri administré en seconde ligne sans que le patient ait été inclus dans un essai thérapeutique. Pour ces patients, la posologie unitaire d'irinotécan est significativement moins élevée pour les situations non conformes. D'autre part, le bevacizumab a parfois été associé à du folfox (situation non conforme), or l'oxaliplatine est moins coûteux que l'irinotécan.

Le coût moyen par traitement des **soins ambulatoires** est lié au type d'évolution de la maladie sous traitement, ainsi qu'au statut de l'établissement d'hospitalisation et à l'activité de l'établissement dans le champ de l'étude. Le coût est plus élevé en cas d'évolution de la maladie « non défavorable », pour les traitements prescrits en CLCC (contrairement à l'analyse bivariée du coût total qui montrait un coût plus important pour les traitements prescrits en établissement public) et dans les établissements d'activité importante.

Celui des transports est lié au type d'évolution de la maladie sous traitement, au statut de l'établissement et à l'activité de l'établissement dans le champ de l'étude. Le coût est plus élevé en cas d'évolution « non défavorable » (en lien avec le nombre de doses), pour les traitements prescrits en CLCC (contrairement à l'analyse bivariée du coût total qui montrait un coût plus important pour les traitements prescrits en établissement public) (en lien avec la concentration des établissements) et dans les établissements d'activité importante.

Le coût des toxicités est lié au statut de l'établissement d'hospitalisation et à l'activité de l'établissement dans le champ de l'étude. Le coût est plus important pour les traitements prescrits en établissement public et pour dans les établissements d'activité moyenne.

Tableau 31 : Coûts par traitement (en €) pour chaque composante pour les 157 traitements à base de bevacizumab : variations significatives. EpidigOuest 2008.

		Coût / traitement en €				
		N	Moyenne	(min-max)	Médiane	P
HOSPITALISATIONS POUR L'ADMINISTRATION DE LA CHIMIOThERAPIE						
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	129	6 123	(312-20 753)	4 763	0,004
	Non conforme	28	3 412	(312-8 177)	3 281	
MEDICAMENTS						
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	129	18 171	(1 678-43 922)	18 234	0,007
	Non conforme	28	13 053	(1 364-28 177)	10 965	
AMBULATOIRE						
Evolution de la maladie sous traitement	Défavorable	78	437	(21-2 050)	299	<0,001
	Non défavorable	76	839	(113-3 186)	534	
Statut de l'établissement *	CLCC	31	974	(83-1 992)	934	<0,001
	Public	58	293	(35-1 756)	275	
Activité de l'établissement dans le champ de l'étude	Faible	18	360	(21-1 011)	327	0,006
	Moyenne	42	380	(35-1 756)	303	
	Importante	97	786	(21-3 186)	459	
TRANSPORTS SANITAIRES						
Evolution de la maladie sous traitement	Défavorable	78	896	(61-2 578)	849	0,002
	Non défavorable	76	1221	(178-2 917)	1 114	
Statut de l'établissement	CLCC	31	1 471	(458-2 917)	1 220	<0,001
	Privé	68	1 001	(61-2 173)	1 013	
	Public	58	896	(152-2 578)	704	
Activité de l'établissement dans le champ de l'étude	Faible	18	607	(64-1 732)	419	0,001
	Moyenne	42	965	(178-2 483)	1 019	
	Importante	97	1 177	(61-2 917)	1 043	
TOXICITES						
Statut de l'établissement	CLCC	8	2 507	(315-8 507)	1 583	0,005
	Privé	10	2 473	(906-6 077)	1 868	
	Public	18	4 888	(853-17 831)	4 144	

Activité de l'établissement dans le champ de l'étude	Faible	6	2 730	(1 401-4 526)	2 672	0,007
	Moyenne	12	5 687	(1 231-17 831)	5 687	
	Importante	18	2 676	(315 – 8 507)	2 676	

† Seuls les CLCC et les établissements publics peuvent être comparés du fait que les coûts ambulatoires des établissements privés prennent en compte les consultations alors que celles-ci sont incluses dans le GHS de chimiothérapie

2.2. Analyse multivariée du coût total par traitement

2.2.1. Transformation de la variable : « Coût total d'un traitement à base de bevacizumab »

La variable « Coût total d'un traitement à base de bevacizumab » ne suit pas une loi normale ; elle s'écrit après transformation selon la méthode de BOX, COX (cf. méthodologie)

$$\text{Transfo (coût)} = Y = \frac{(\text{coût BEVA})^1 - 1}{1} = (\text{coût BEVA} - 1)$$

2.2.2. Analyse bivariée de la transformation de coût

Tableau 32 : Résultats de l'analyse bivariée **après** transformation de la variable de coût total pour une chimiothérapie à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008

Variables	p-value
Sexe	0,6681
Age en 3 classes	0,8484
Conformité du traitement au référentiel	0,0009
Ligne de traitement	0,0637
Statut de l'établissement	0,0003
Région d'hospitalisation	0,1254
Activité de l'établissement dans le champ de l'étude	0,2596
Evolution de la maladie sous traitement	0,1083

Les résultats de l'analyse bivariée montrent que les variables qui expliquent le plus les variations de la variable de coût transformée sont le statut de l'établissement, la conformité du traitement au référentiel et la ligne de traitement.

Ces variables ont été introduites dans l'analyse multivariée.

2.2.3. Analyse multivariée

2.2.3.1. *Modèle initial*Tableau 33 : Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût et dans le modèle initial, pour une chimiothérapie à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008

Variables	ddl	Somme des carrés de Type III	Carré moyen	Valeur F	P
Statut de l'établissement	2	1703428599	851714300	6.90	0.0014
Conformité du traitement au référentiel	1	555805955	555805955	4.50	0.0355
Ligne de traitement	2	91328352	45664176	0.37	0.6914

R² = 15,5 %

Les deux variables « conformité du traitement au référentiel » et « statut de l'établissement » sont significativement liées à la transformation de coût total. La variable « ligne de traitement » n'apparaît pas significativement liée à la transformation du coût total au seuil de 5 %.

Le R² étant faible, le modèle n'explique qu'une petite variation du coût total.

2.2.3.2. *Modèle final*Tableau 34 : Résultats de l'analyse multivariée après transformation de la variable de coût et dans le modèle final pour une chimiothérapie à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008

Variables	ddl	Somme des carrés de Type III	Carré moyen	Valeur F	P
Statut de l'établissement	2	1704563254	852281627	6.96	0.0013
Conformité du traitement au référentiel	1	1090516899	1090516899	8.91	0.0033

R² = 15,05 %

Le modèle explique environ 15 % de la variance de la variable de coût transformée. L'interaction entre les variables « statut de l'établissement » et « conformité au référentiel » a été testée et n'est pas significative.

Tableau 35 : Estimation des paramètres du modèle multivarié, après transformation de la variable de coût total et dans le modèle final, pour une chimiothérapie à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008

Variables	Estimation	Erreur standard	Valeur du test t	Proba
Constante	23601,58	2492,76	9,47	<,0001
Statut privé	-7451,41	1999,93	-3,73	0,0003
Statut CLCC	-4193,11	2489,61	-1,68	0,0942
<i>Statut public</i>	<i>Modalité référente</i>			
Traitement conforme au référentiel	7156,18	2397,68	2,98	0,0033
<i>Traitement non conforme au référentiel</i>	<i>Modalité référente</i>			

Toutes choses égales par ailleurs :

Le coût d'un traitement à base de bevacizumab est significativement plus important pour les traitements prescrits en établissement public par rapport à ceux prescrits en établissement privé. Il est significativement supérieur en cas de conformité du traitement au référentiel par rapport aux prescriptions non conformes.

3. Au total

Un traitement par bevacizumab, coûte en moyenne, du point de vue l'assurance maladie (tarifs 2008) 25 427 €.

Toutes choses égales par ailleurs, deux facteurs explicatifs interviennent dans les variations du coût total : la conformité du traitement aux recommandations et le statut de l'établissement. Le coût d'un traitement est plus important pour les traitements prescrits en établissement public et en cas de conformité du traitement au référentiel.

En analyse bivariée, le coût des hospitalisations et le coût des médicaments sont significativement plus élevés pour les prescriptions conformes au référentiel.

Pour le coût des hospitalisations, ce surcoût peut s'expliquer, au moins en partie, par des hospitalisations conventionnelles significativement plus fréquentes pour les situations conformes.

Pour le coût des médicaments, il est lié, au moins en partie, à une utilisation du bevacizumab à des posologies unitaires moins élevées dans les prescriptions non conformes.

Le coût des toxicités est, en analyse bivariée, significativement plus élevé en établissement public et dans les établissements à activité moyenne.

**COUTS DES TRAITEMENTS A BASE DE
CETUXIMAB**

1 Description du coût total par traitement et de ses composantes

Tableau 36 : Indicateurs de tendance centrale et de dispersion du coût total par traitement, pour les 197 traitements à base de cetuximab - EpidigOuest 2008.

	Coût total d'un traitement	Coût lié à l'administration de la chimiothérapie					Coût lié aux toxicités	
		Coût total	Hospit.	Médec.	Amb.	Transp.	Sur l'ensemble de l'échantillon N=197	Sur l'ensemble des patients présentant un coût de toxicité N=33
Moyenne	28 273	27 664	6 034	19 967	188	1 475	609	3 635
ET	16 868	16 900	3 709	12 727	242	1 264	1 816	3 479
Médiane	24 348	23 259	4 906	16 174	135	1 105		3 495
Minimum	2 243	2 243	312	1 798	9	25	0	119
Maximum	83 150	83 150	18 654	67 940	2117	7 042	14 912	14 912

1.1. Structure du coût total

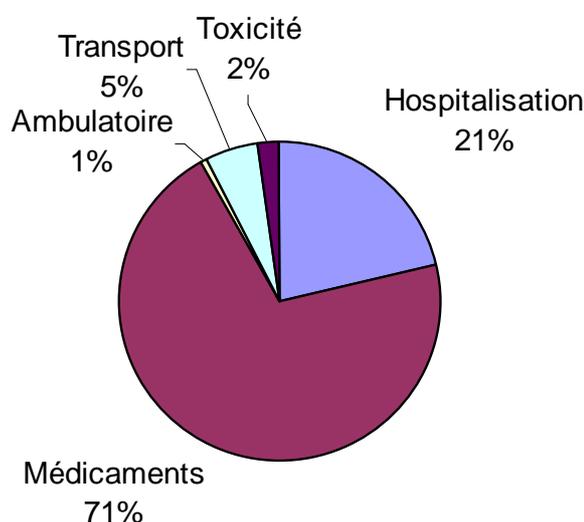


Figure 8. Composantes du coût total pour les 197 traitements à base de Cetuximab. EpidigOuest 2008.

La part du coût lié à l'administration du traitement représente 97% du coût total.

33 patients présentent une toxicité « coûteuse ». Pour ces patients, le coût lié aux toxicités représente 14 % du coût total.

1.2. Coût des composantes

1.1.1 Hospitalisations

Sur l'ensemble des 197 patients, la part des hospitalisations conventionnelles représente 6 % du coût total d'hospitalisation, celle des hospitalisations de jour représente donc 94 % du total.

Le coût et le nombre de GHS par traitement pour chacun des modes d'hospitalisation sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 37 : Coût (en €) des hospitalisations pour chimiothérapie et nombre de GHS par traitement selon le type d'hospitalisation pour les 197 traitements à base de cetuximab. EpidigOuest 2008.

	Hospitalisations de jour (HJ) exclusives N= 181	Hospitalisations conventionnelles (HC) exclusives N= 0	Mode d'hospitalisation mixte N= 16
Coût HJ par traitement : moyenne (min-max)	5896 (312-18654)		3068 (818-7768)
Nombre de GHS HJ par traitement : moyenne (min-max)	15,5 (1-46)		7,8 (2-19)
Coût HC par traitement : moyenne (min-max)			4525 (1110-12946)
Nombre de GHS HC par traitement : moyenne (min-max)			2,6 (1-7)
Coût total par traitement : moyenne (min-max)	5896 (312-18654)		7 592(2 360-17 069)

1.1.2 Médicaments

Tableau 38 : Coût par traitement des thérapies facturées en sus (cetuximab, molécules conventionnelles et, autres) selon le type de médicament pour les 197 traitements à base de cetuximab. EpidigOuest 2008.

	Cetuximab	Molécules conventionnelles (irinotécan ou oxaliplatine)	Autres molécules
Coût par traitement : moyenne (min-max)	15 048 (1182-58303)	4 919 (0-15 042)	0

La part du cetuximab représente 75 % de l'ensemble du coût des médicaments facturés en sus des hospitalisations.

Pour les 196 traitements pour lesquels une molécule conventionnelle a été associée, le coût moyen de la cette molécule s'élève à 4 944 €.

Aucune autre chimiothérapie n'a été associée.

1.1.3 Soins ambulatoires

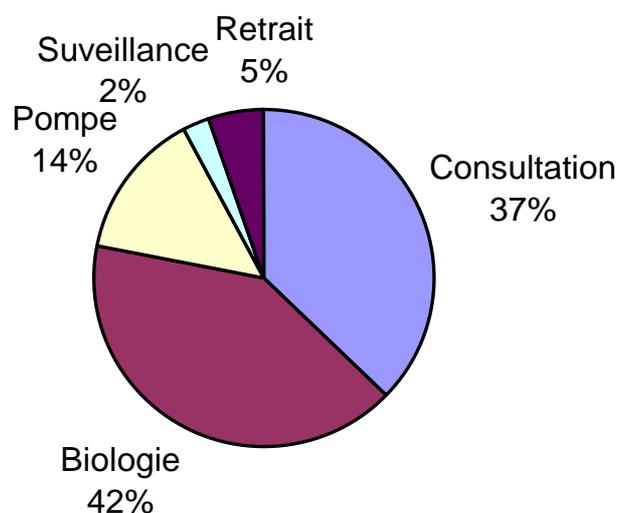


Figure 9. Composantes du coût des soins ambulatoires pour les 197 traitements à base de cetuximab. EpidigOuest 2008.

La pompe programmable a été employée pour 6 traitements à base de cetuximab. Le coût moyen lié à la pompe programmable s'élève à 892 € (ET = 631 €). Le coût médian s'élève à 755 €. Le coût varie de 137 € à 1646 €.

En ce qui concerne la surveillance du système de diffusion du 5FU, au total, l'infirmière à domicile est intervenue pour 10 patients. Le coût moyen lié à la surveillance du système de diffusion s'élève à 89 € (ET = 48 €). Le coût médian s'élève à 78 €. Le coût varie de 14 € environ à 170 €.

Concernant le retrait du dispositif de diffusion de 5FU, l'infirmière (à domicile ou de l'établissement) intervient seulement pour les protocoles employant du 5FU et les hospitalisations de jour. Pour le cetuximab, elle est intervenue pour 30 traitements. Le coût moyen de son intervention s'élève à 66 € (ET = 43 €), son coût médian à 62 €. Ce coût varie entre 11 € et 168 €.

1.1.4 Toxicités « coûteuses »

1.1.4.1 Hospitalisations liés aux toxicités

Au total, 14 patients traités par du cetuximab ont été hospitalisés pour un effet indésirable ayant un lien de causalité avec la chimiothérapie. Le coût moyen représente 4 239 € (ET = 2 951 €). Le coût médian est de 3 930 €. Le coût varie de 1 237 € à 13 758 €.

Sur l'ensemble des 197 traitements à base de cetuximab, le coût moyen des hospitalisations s'élève à 301€.

1.1.4.2 Facteurs de croissance

Au total, 23 patients ont reçu des facteurs de croissance. Le coût moyen des facteurs de croissance pour ces patients s'élève à 2 635 € (ET = 2 135 €). Le coût médian est de 1 907 €. Le coût varie de 119 € à 6 716 €.

Sur l'ensemble des 197 traitements à base de cetuximab, le coût moyen s'élève à 307 €.

2. Variabilité des coûts totaux d'un traitement

2.1. Analyse bivariée

Le coût total par traitement varie peu en fonction de différents facteurs explicatifs disponibles (voir tableau ci-dessous). Il est plus élevé en cas d'évolution de la maladie sous traitement « non défavorable ».

Tableau 39 : Coûts totaux par traitement pour les 197 traitements à base de cetuximab. EpididigOuest 2008.

		n	Coût / traitement en €			p
			Moyenne (min-max)	Médiane		
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	130	29 977	(2 243-83 150)	25 051	0,04
	Femmes	67	24 966	(2 349-69 783)	21 013	
Age	20-64	99	29 190	(2 243-78 744)	24 818	0,12
	65-74	71	29 088	(6 775-83 150)	25 280	
	75 et +	27	22 771	(3 533-56 535)	18 190	
Localisation cancer	Colon	144	28 676	(2 349-83 150)	24 387	0,88
	Jonction RS	12	28 826	(10 828-66 176)	21 966	
	Rectum	41	26 697	(2 243-61 745)	24 363	
Ligne de traitement	1e	3	36 210	(23 537-44 398)	40 696	*
	2e	44	23 324	(2 243-54 733)	22 115	
	3 ^e ou +	150	29 566	(2 349-83 150)	24 711	
Conformité aux recommandations	Conforme	193	28 427	(2 243-83 150)	24 348	*
	Non conforme	4	20 855	(6 902-44 749)	15 885	
Evolution de la maladie sous traitement						
	Défavorable	145	25 757	(2 243-78 744)	21 909	0,001
	Non défavorable	51	34 908	(6 027-83 150)	36 932	
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	70	30 650	(2 349-65 279)	26 255	0,23
	Privé	56	28 485	(3526-78 744)	23 950	
	Public	71	25 764	(2 243-83 150)	19 836	
Région	Bretagne	86	26 119	(2 243-78 744)	20191	0,12
	Pays de Loire	111	29 942	(2 696-83 150)	26113	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	16	20 096	(3 616-45 970)	14 238	0,09
	Moyenne	39	29 021	(2 696-83 150)	24 818	
	Importante	142	28 989	(2 243-78 744)	25 051	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

Le coût moyen par traitement des deux principales composantes (**hospitalisations** liées à l'administration de la chimiothérapie et **médicaments**) varie également de façon significative selon le type d'évolution de la maladie sous traitement ; il est logiquement plus élevé en cas d'évolution « non défavorable », en lien avec un nombre de doses significativement plus important.

Le coût moyen par traitement des **soins ambulatoires** est lié au statut de l'établissement d'hospitalisation, avec un coût plus élevé pour les traitements prescrits en CLCC (en lien avec les habitudes de prescription de la pompe programmable).

Celui des **transports** est aussi lié au statut de l'établissement, à la région d'hospitalisation et à l'activité de l'établissement dans le champ de l'étude. Le coût est plus élevé pour les traitements prescrits en CLCC, dans un établissement ligérien ou ayant une activité importante dans le champ de l'étude. Notons que les traitements prescrits en établissement public sont significativement plus fréquents en Bretagne et ceux prescrits en CLCC sont plus nombreux en Pays de Loire.

Le coût des **toxicités** ne connaît pas de variations significatives selon les facteurs étudiés.

Tableau 40 : Coûts par traitement (en €) pour chaque composante pour les 197 traitements à base de cetuximab : variations significatives . EpiOuest 2008.

		Coût / traitement en €				
		N	Moyenne (min-max)		Médiane	p
HOSPITALISATION POUR L'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT						
Evolution de la maladie sous traitement	Défavorable	145	5 432	(312-18 654)	4 497	<0,001
	Non défavorable	51	7 704	(818-17 069)	8 586	
MEDICAMENTS						
Evolution de la maladie sous traitement	Défavorable	145	17 981	(1 799-59 622)	14 493	0,001
	Non défavorable	51	25 134	(3 356-67 940)	25 624	
AMBULATOIRE						
Statut de l'établissement *	CLCC	70	216	(19-2 117)	137	0,01
	Public	71	109	(9-331)	85	
TRANSPORT SANITAIRE						
Statut de l'établissement	CLCC	70	2 235	(91-7 042)	1 983	<0,001
	Privé	56	1 472	(123-4 624)	1 227	
	Public	71	728	(25-2 850)	610	
Région d'hospitalisation	Bretagne	86	998	(25-4 624)	737	<0,001
	Pays de Loire	111	1 845	(25-7 042)	1 710	
Activité de l'établissement dans le champ de l'étude	Faible	16	429	(25-1 016)	254	<0,001
	Moyenne	39	971	(51-2 504)	866	
	Importante	142	1 732	(25-7 042)	1 508	

* Seuls les CLCC et les établissements publics peuvent être comparés du fait que les coûts ambulatoires des établissements privés prennent en compte les consultations alors que celles-ci sont incluses dans le GHS de chimiothérapie

2.2. Analyse multivariée du coût total par traitement

2.2.1. Transformation de la variable « Coût total d'un traitement à base de cetuximab »

La variable « Coût total d'un traitement à base de cetuximab » ne suit pas une loi normale ; elle s'écrit après transformation selon la méthode de BOX, COX.)

$$\text{Transfo}(\text{coût}) = Y = \frac{(\text{coût CETUX})^{\frac{1}{2}} - 1}{\frac{1}{2}} = 2 \times \left((\text{coût CETUX})^{\frac{1}{2}} - 1 \right)$$

2.2.2. Analyse bivariée de la transformation du coût total

Tableau 41 : Résultats de l'analyse bivariée après transformation de la variable de coût total pour une chimiothérapie à base de cetuximab. EpidigOuest 2008

Variabiles	p-value
Sexe	0,0528
Age en 3 classes	0,1224
Statut de l'établissement	0,0627
Région d'hospitalisation	0,0519
Activité de l'établissement dans le champ de l'étude	0,0899
Evolution de la maladie sous traitement	0.0002

Les variables « localisation du cancer » et « ligne de traitement », totalisant moins de 5 patients pour une modalité, n'ont pas été analysées.

Les résultats de l'analyse bivariée montrent que les variables significativement liées à la variable de coût transformée sont le type d'évolution de la maladie sous traitement et la région d'hospitalisation. Ces variables ont été introduites dans le modèle multivarié.

2.2.3. Analyse multivariée

2.2.3.1. *Modèle initial*Tableau 42 : Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût total et dans le modèle initial, pour une chimiothérapie à base de cetuximab. EpidigOuest 2008

Variable	ddl	Somme des carrés de type III	Carré moyen	Valeur F	p
Evolution de la maladie	1	93524.24	93524.24	9.81	0.0020
Région	1	4544.03	4544.03	0.48	0.4907
Sexe	1	37083.70	37083.70	3.89	0.0500
Statut de l'établissement	2	16560.85	8280.42	0.87	0.4211
Activité de l'établissement dans le champ de l'étude	2	41294.31	20647.15	2.17	0.1174

R² = 12 %

En introduisant toutes les variables significatives à 10 % d'après l'analyse bivariée dans le modèle multivarié initial, les variables « évolution de la maladie » et « sexe » (limite de significativité) sont significatives au seuil de 5 %. Un modèle intermédiaire a été construit avec les seules variables « sexe » et « évolution de la maladie » (ainsi que l'interaction). Ni la variable « sexe » ni l'interaction ne sont alors significatives au seuil de 5 %.

2.2.3.2. *Modèle final*Tableau 43 : Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût et dans le modèle final, pour une chimiothérapie à base de cetuximab. EpidigOuest 2008

Variable	DF	Type III SS	Carré moyen	Valeur F	p
Evolution de la maladie	1	127756.29	127756.29	12.99	0,0004

R² = 6,3 %

Le R² étant très faible, le modèle n'explique qu'une petite variation du coût total.

Tableau 44 : Estimation des paramètres du modèle multivarié, après transformation de la variable de coût et dans le modèle final, pour une chimiothérapie à base d'Irinotecan. EpidigOuest 2008

	Estimation	Erreur standard	Valeur du test t	Proba
Constante	360.68	13.89	25.97	<.0001
Evolution défavorable	-58.19	16.15	-3.60	0.0004
<i>Evolution non défavorable</i>				<i>Modalité référente</i>

Toutes choses égales par ailleurs : Un traitement à base de cetuximab est plus coûteux en cas d'évolution non défavorable de la maladie.

3. Au total

Un traitement par cetuximab, coûte en moyenne, du point de vue l'assurance maladie (tarifs 2008) 28 273 €.

Toutes choses égales par ailleurs, un seul facteur explicatif intervient dans les variations du coût total : l'évolution de la maladie. Le coût d'un traitement est plus important pour les évolutions non défavorables.

En analyse bivariée, le coût des hospitalisations et le coût des médicaments sont significativement plus élevés pour les évolutions non défavorables.

Pour le coût des hospitalisations et le coût des médicaments, ces surcoûts peuvent s'expliquer par un nombre de doses plus importants pour les évolutions non défavorables.

**COUT DES TRAITEMENTS PRESCRITS EN
1^{ERE} LIGNE**

1 Description du coût total par traitement et de ses composantes

Seuls 3 traitements à base de cetuximab ont été prescrits en première ligne. Etant donné le faible effectif, nous avons choisi de ne pas prendre en compte ce traitement dans l'analyse suivante. Elle porte donc sur les traitements prescrits en 1^e ligne à base de bevacizumab, irinotécan et oxaliplatine soit 339 traitements.

Tableau 45 : Indicateurs de tendance centrale et de dispersion du coût total par traitement. pour les 339 traitements prescrits en 1^e ligne - EpidigOuest 2008.

	Coût total d'un traitement	Coût lié à l'administration de la chimiothérapie					Coût lié aux toxicités	
		Coût total	Hospit.	Médec.	Amb.	Transp.	Sur l'ensemble de l'échantillon N=309	Sur l'ensemble des patients présentant un coût de toxicité N=78
Moyenne	16 485	15 516	5 152	8 895	559	910	968	3 834
Ecart Type	11 917	11 757	4 338	9 246	641	683	2 262	3 047
Médiane	13 029	11 492	3 749	4 860	295	763		3 511
Minimum	325	325	0	166	9	0	0	315
Maximum	52 274	52 274	22 321	43 922	3 658	4 929	17 831	17 831

1.1. Structure du coût total

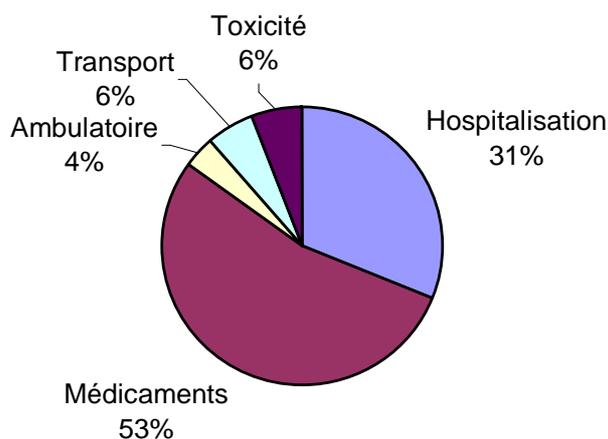


Figure 10. Composantes du coût total d'un traitement administré en première ligne (N=309). EpidigOuest 2008.

La part du coût lié à la chimiothérapie représente 94 % du coût total.

78 patients présentent une toxicité « coûteuse ». Pour ces patients, le coût lié aux toxicités représente 21% du coût total.

1.2. Coût des composantes

1.1.1 Hospitalisations

Sur l'ensemble des 309 traitements les hospitalisations conventionnelles représentent 39 % du coût total d'hospitalisation et les hospitalisations de jour en représentent donc 61 %.

Le coût et le nombre de GHS par traitement pour chacun des modes d'hospitalisation sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 46 : Coût (en €) des hospitalisations pour chimiothérapie et nombre de GHS par patient selon le type d'hospitalisation pour les 309 traitements prescrits en première ligne. EpidigOuest 2008.

	Hospitalisations de jour (HJ) exclusives N=210	Hospitalisations conventionnelles (HC) N=23	Mode d'hospitalisation mixte N=75
Coût en HJ par traitement : moyenne (min-max)	3 348 (312-15 945)		3 601 (409-12 266)
Nombre de GHS en HJ par traitement : moyenne (min-max)	9,2 (1-39)		9,0 (1-30)
Coût en HC par traitement : moyenne (min-max)		12 687 (1 110-22 322)	4 360 (1 110-20 344)
Nombre de GHS HC par traitement : moyenne (min-max)		7,0 (1-12)	2,4 (1-11)
Coût total par traitement : moyenne (min-max)	3 348 (312-15 945)	12 687 (1 110-22 322)	7 961(2 057-20 753)

* Le total des effectifs n'est pas égal à 309 car 1 patient a reçu toutes ses chimiothérapies dans le cadre d'une hospitalisation pour un autre motif que la chimiothérapie.

1.1.2 Médicaments

Tableau 47 : Coût par traitement (en €) des thérapies facturées en sus selon le type de médicament (molécules ciblées, conventionnelles, et autres) pour les 309 traitements prescrits en première ligne. EpidigOuest 2008.

	Molécules ciblées	Molécules conventionnelles (irinotécan ou oxaliplatine)	Autres molécules
Coût par traitement : moyenne (min-max)	4 566 (0-30 690)	4 213 (166-17 217)	116 (0-3698)

La part de la thérapie ciblée, en l'occurrence du bevacizumab, sur l'ensemble du coût moyen du médicament représente 51% soit 4 566€.

20 traitements ont été associés à une autre molécule facturée en sus telle que la capécitabine par exemple. Pour ces 20 patients, le coût moyen de ces autres molécules s'élève à 1 792 €.

1.1.3 Soins ambulatoires

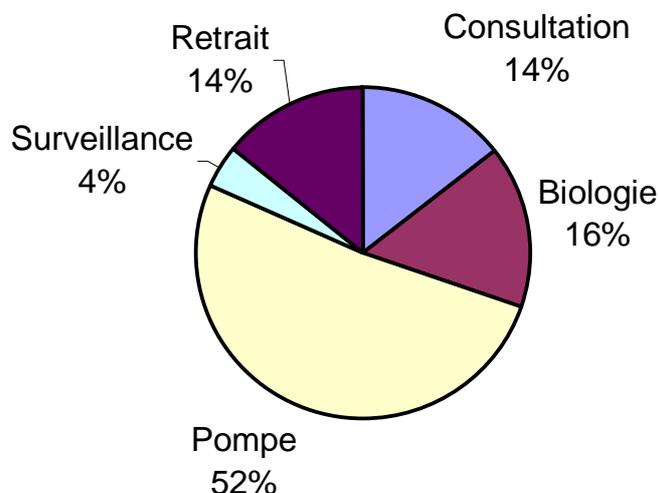


Figure 11. Composantes du coût des soins ambulatoires pour les 309 traitements prescrits en première ligne. EpidigOuest 2008.

La pompe programmable a été employée pour 78 traitements prescrits en première ligne. Pour ces 78 traitements, le coût moyen lié à la pompe programmable s'élève à 1 184 € (ET = 579€). Le coût médian s'élève à 1 166 €. Le coût varie de 137 € à 3 156 €.

En ce qui concerne la surveillance du système de diffusion du 5 FU, au total, l'infirmière à domicile est intervenue pour 72 patients. Le coût moyen lié à la surveillance du système de diffusion s'élève à 110 € (ET = 62 €). Le coût médian s'élève à 107 €. Le coût varie de 14 € à 284 €.

Concernant le retrait du dispositif de diffusion du 5FU, l'infirmière (à domicile ou de l'établissement) intervient seulement pour les protocoles employant du 5FU et les hospitalisations de jour. Pour les traitements administrés en première ligne, elle est intervenue pour 264 traitements. Le coût moyen de son intervention s'élève à 96 € (ET = 53 €), son coût médian de 90 €. Ce coût varie de 11 € à 291 €.

1.1.4 Toxicités « coûteuses »

1.1.4.1 Hospitalisations liés aux toxicités

Au total, 27 patients traités par de l'irinotécan, oxaliplatine ou bevacizumab en première ligne ont été hospitalisés pour un effet indésirable ayant un lien de causalité avec la chimiothérapie. Le coût moyen représente 4 300 € (ET = 2 447 €). Le coût médian est de 3 930€. Le coût varie de 1 400 € à 11 636 €.

En effet sur l'ensemble des 309 traitements administrés en première ligne, le coût moyen des hospitalisations s'élève à 376€.

1.1.4.2 Facteurs de croissance

Au total, 58 patients ont reçu des facteurs de croissance. Le coût moyen des facteurs de croissance pour ces patients s'élève à 3 154 € (ET = 2 855 €). Le coût médian est de 2 538 €. Le coût varie de 315 € à 17 831 €.

Sur l'ensemble des 309 traitements, le coût moyen s'élève à 592 €.

2. Variabilité des coûts totaux d'un traitement

2.1. Analyse bivariée

Le coût total par traitement varie peu en fonction des différents facteurs explicatifs disponibles (voir tableau ci-dessous). Le coût moyen par traitement est significativement plus élevé pour les traitements à base de bevacizumab, pour les patients plus jeunes et pour les cancers du colon.

Tableau 48 : Coûts totaux par traitement pour les 309 traitements à base de bavacizumab, irinotécan et oxaliplatine administrés en première ligne. EpidigOuest 2008.

		Coût / traitement en €				
		n	Moyenne (min-max)	Médiane	p	
Caractéristiques des traitements						
Traitement à base de	BEVA	123	26 105 (2 623-52 274)	27 105	<0,001	
	IRI	72	11 710 (1 006-27 568)	11 946		
	OXA	114	9 118 (325-32 590)	8 019		
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	298	16 483 (325-52 274)	12 947	0,42	
	Non conforme	11	16 495 (6 321-33 046)	15 151		
Caractéristiques des patients						
Sexe	Hommes	180	16 704 (325-51 486)	13 376	0,70	
	Femmes	129	16 177 (621-52 274)	12 558		
Age	20-64	155	18 578 (983-52 274)	14 336	0,007	
	65-74	98	14 612 (325-51 486)	9 928		
	75 et +	56	13 963 (621-38 699)	11 675		
Localisation cancer	Colon	228	17 675 (325-52 274)	13 985	0,003	
	Jonction RS	12	12 852 (3 828-42 953)	10 478		
	Rectum	69	13 178 (621-49 445)	8 996		
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	159	15 265 (325-52 274)	11 492	0,09	
	Non défavorable	145	17 578 (2 082-50 677)	13 864		
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	74	16 619 (983-39 371)	13 376	0,66	
	Privé	102	15 631 (1 825-49 445)	13 038		
	Public	133	17 063 (325-52 274)	12 409		
Région	Bretagne	175	16 228 (325-52 274)	12 233	0,66	
	Pays de Loire	134	16 818 (983-49 658)	13 268		
Activité dans le champ de l'étude	Faible	31	20 428 (29 845-52 274)	14 193	0,15	
	Moyenne	82	16 295 (325-49 658)	13 127		
	Importante	196	15 939 (621-51 486)	12 279		

Le coût moyen par traitement varie de façon significative en fonction du type de traitement pour les **médicaments** et les **transports** sanitaires. Le coût est plus élevé pour le bevacizumab. Le coût moyen des médicaments est également significativement plus élevé pour les patients plus jeunes, pour les cancers du colon, et en cas d'évolution de la maladie sous traitement « non défavorable ». Notons que la classe des 20-64 ans reçoit plus fréquemment du bevacizumab alors que les plus de 75 ans sont plus souvent traités par l'oxaliplatine ($p=0,001$), et qu'un cancer du colon est plus souvent traité par du bevacizumab alors qu'un cancer du rectum reçoit plus souvent de l'oxaliplatine ($p=0,003$).

Le coût moyen par traitement des **hospitalisations** varie avec le sexe ; le coût est plus important pour les femmes. Ceci peut être au moins en partie expliqué par le fait que les hospitalisations conventionnelles sont significativement plus fréquentes pour les femmes.

Le coût moyen par traitement des **soins ambulatoires** est lié au type d'évolution de la maladie sous traitement, au statut de l'établissement et à la région d'hospitalisation. Le coût est ainsi plus élevé en cas d'évolution non défavorable (en lien avec le nombre de doses administré), pour les traitements prescrits en CLCC ou situés dans les Pays de Loire. Notons que Les traitements prescrits dans les CLCC sont significativement plus fréquents en Pays de la Loire et ceux prescrits dans les établissements publics sont significativement plus nombreux en Bretagne.

Le coût des **transports** sanitaires est lié au type d'évolution de la maladie sous traitement, au statut de l'établissement, à la région d'hospitalisation et à l'activité de l'établissement dans le champ de l'étude. Le coût est ainsi plus élevé en cas d'évolution « non défavorable », pour les traitements prescrits dans un établissement ligérien ou ayant une activité importante dans le champ de l'étude. Notons que les traitements à base de bevacizumab sont plus fréquemment prescrits ($p=0,01$), dans les Pays de Loire alors que ceux à base d'irinotécan le sont plus souvent en Bretagne, et que les établissements à activité importante prescrivent davantage d'oxaliplatine alors que la place des établissements à activité moyenne prescrivent plus fréquemment de l'irinotécan ($p=0,001$). Enfin, les établissements ayant une activité importante dans le champ de l'étude sont le plus souvent logiquement des CLCC ou alors des établissements privés.

Tableau 49 : Coûts par traitement (en €) pour chaque composant pour les 309 traitements prescrits en 1^e ligne : variations significatives, irinotécan et oxaliplatine administrés en première ligne. EpidigOuest 2008.

		Coût / traitement en €				
		n	Moyenne (min-max)	Médiane	p	
HOSPITALISATIONS POUR L'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT						
Sexe	Hommes	180	4 585 (0-20 753)	3 749	0,006	
	Femmes	129	5 943 (312-22 322)	4 313		
MEDICAMENTS						
Traitement à base de	BEVA	123	17 562 (1 678-43 922)	17 393	<0,001	
	IRI	72	5 210 (551-17 217)	5 027		
	OXA	114	1 871 (166-5 810)	1 629		
Age	20-64	155	10 820 (198-43 922)	7 596	<0,001	
	65-74	98	7 658 (237-38 695)	3 401		
	75 et +	56	5 733 (166-29 088)	3 174		
Localisation cancer	Colon	228	9 850 (198-43 922)	6 337	0,001	
	Jonction RS	12	5 410 (1 170-23 141)	1 977		
	Rectum	69	6 347 (166-38 695)	2 226		
Evolution de la maladie sous traitement	Défavorable	159	7 736 (166-43 922)	3 337	0,001	
	Non défavorable	145	10 080 (198-38 695)	6 192		
AMBULATOIRE						
Evolution de la maladie sous traitement	Défavorable	159	440 (21-2 472)	280	<0,001	
	Non défavorable	145	702 (9-3 658)	345		
Statut de l'établissement *	CLCC	74	733 (9-3 658)	281	<0,001	
	Public	133	332 (9-2 152)	207		
Région d'hospitalisation	Bretagne	175	407 (9-3 186)	248	<0,001	
	Pays de Loire	134	758 (21-3 658)	410		

TRANSPORTS SANITAIRES						
Traitement à base de	IRI	72	659	(25-2 817)	448	<0,001
	OXA	114	895	(0-4 929)	730	
	BEVA	123	1 070	(61-2 917)	992	
Evolution de la maladie sous traitement	Défavorable	159	792	(0-2 515)	669	0,002
	Non défavorable	145	1 038	(25-4 929)	921	
Statut de l'établissement	CLCC	74	1 312	(76-4 929)	1 176	0,001
	Privé	102	993	(61-2 394)	954	
	Public	133	622	(0-2 483)	388	
Région d'hospitalisation	Bretagne	175	775	(0-2 483)	650	<0,001
	Pays de Loire	134	1 086	(26-4 929)	969	
Activité de l'établissement dans le champ de l'étude	Faible	31	524	(64-1 732)	356	<0,001
	Moyenne	82	758	(0-2 483)	650	
	Importante	196	1 034	(25-4 929)	921	

2.2. Analyse multivariée du coût total par traitement

2.2.1. Transformation de la variable : « Coût total d'un traitement à base d'irinotécan, oxaliplatine et bevacizumab administré en première ligne de traitement »

La variable « Coût total d'un traitement administré en 1^{ère} ligne » ne suit pas une loi normale ; elle s'écrit après transformation selon la méthode de BOX, COX.

$$\text{Transfo}(\text{coût}) = Y = \frac{(\text{coût ligne 1})^{\frac{4}{10}} - 1}{\frac{4}{10}} = \frac{5}{2} \times \left((\text{coût ligne 1})^{\frac{2}{5}} - 1 \right)$$

2.2.2. Analyse bivariée

Tableau 50 : Résultats de l'analyse bivariée après transformation de la variable de coût total pour une chimiothérapie administrée en 1^{ère} ligne. EpidigOuest 2008

Variabiles	p-value
Sexe	0,8243
Conformité du traitement au référentiel	0,4190
Région d'hospitalisation	0,4095
Statut (3 classes)	0,8767
Age (3 classes)	0,0049
Localisation du cancer	0,0030
Type de traitement	<,0001
Activité de l'établissement dans le champ de l'étude	0,1189
Evolution de la maladie sous traitement	0,0205

Les résultats de l'analyse bivariée montrent que les variables significativement liées de la variable de coût transformée sont le type de traitement, la localisation du cancer, l'âge, puis le type d'évolution de la maladie sous traitement, Ce sont les mêmes variables pour lesquelles une différence de moyennes de coûts avait été signifiée.

Ces variables ont été introduites dans l'analyse multivariée.

2.2.3. Analyse multivariée

2.2.3.1. Modèle initial

Tableau 51 : Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût total et dans le modèle initial, pour une chimiothérapie administrée en 1^{ère} ligne. EpidigOuest 2008

Variabiles	ddl	Somme des carrés de Type III	Carré moyen	Valeur F	p
Type de traitement	2	136828,78	68414,39	99,19	<,0001
Age	2	4167,94	2083,97	3,02	0,0502
Localisation du cancer	2	928,49	464,24	0,67	0,5109
Evolution de la maladie	1	3219,21	3219,21	4,67	0,0315

Les variables « âge » et « localisation du cancer » ne sont pas significativement liés au coût total par traitement au seuil de significativité de 5%.

2.2.3.2. *Modèle final*

Tableau 52 : Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût et dans le modèle final, pour une chimiothérapie administrée en 1^{ère} ligne. EpidigOuest 2008

Variable	ddl	Somme des carrés de Type III	Carré moyen	Valeur F	P
Type de traitement	2	156069,93	78034,96	111,79	<,0001
Evolution de la maladie	1	3715,26	3715,26	5,32	0,0217

R² = 43,7 %

Près de 44 % de la variance de la variable de coût transformée est expliquée par le modèle. L'interaction entre le type de traitement et l'évolution de la maladie a été testée et n'est pas significative.

Tableau 53 : Estimation des paramètres du modèle multivarié, après transformation de la variable de coût total et dans le modèle final, pour une chimiothérapie administrée en 1^{ère} ligne. EpidigOuest 2008

	Estimation	Erreur standard	Valeur du test t	P
Constante	92,45	3,03	30,53	<,0001
bevacizumab	49,68	3,48	14,29	<,0001
irinotecan	10,22	4,00	2,55	0,0111
<i>Oxaliplatine</i>			<i>Modalité de référence</i>	
Evolution défavorable	-7,01	3,04	-2,31	0,0217
<i>Evolution non défavorable</i>			<i>Modalité de référence</i>	

Toutes choses égales par ailleurs :

Le coût d'un traitement à base de bevacizumab (prescrit en 1^{ère} ligne) est significativement supérieur à celui d'un traitement à base d'irinotécan (p<0,001) d'une part, et à base d'oxaliplatine d'autre part (p<0,001). Un traitement à base d'irinotécan est significativement plus coûteux qu'un traitement à base d'oxaliplatine prescrit dans les mêmes conditions.

Une maladie qui évolue de façon « non défavorable » sous traitement en 1^{ère} ligne de traitement induit un surcoût par rapport à une maladie qui évolue défavorablement.

3. Au total

Un traitement à base d'irinotécan, d'oxaliplatine ou de bevacizumab, et administré en première ligne coûte en moyenne, du point de vue de l'assurance maladie (tarifs 2008), 16 485 €.

Toutes choses égales par ailleurs, il est (très significativement) plus coûteux pour les traitements à base de bevacizumab. Il est significativement plus coûteux, mais dans une moindre mesure, en cas d'évolution de la maladie sous traitement « non défavorable », et quand il est prescrit en ligne 1.

Les différences de coûts totaux entre les traitements, sont retrouvées pour le coût des médicaments et celui des transports en analyse bivariée. Pour chacune de ces composantes, le coût est plus élevé pour le bevacizumab.

Pour le coût des médicaments, ce surcoût s'explique logiquement par le coût par dose du bevacizumab auquel s'ajoute le coût de la thérapie conventionnelle associée.

Pour le coût des transports, ce surcoût peut être expliqué (au moins en partie) par le nombre de doses plus important pour les traitements à base de bevacizumab et par le fait que le bevacizumab est significativement davantage prescrit dans les Pays de Loire. Or, la concentration géographique des établissements ligériens est plus importante.

Les différences de coûts totaux entre les types d'évolution de la maladie, sont retrouvées pour le coût des médicaments, le coût ambulatoire et le coût des transports. Pour chacune des composantes le coût est plus élevé pour les évolutions non défavorables. Ce surcoût s'explique par le nombre de doses qui est plus important dans les évolutions non défavorables.

**COUT DES TRAITEMENTS PRESCRITS EN
2^{NDE} LIGNE**

1 Description du coût total par traitement et de ses composantes

L'analyse suivante porte sur les 221 traitements à base de irinotécan, oxaliplatine bevacizumab et cetuximab, prescrits en ligne 2.

Tableau 54 : Indicateurs de tendance centrale et de dispersion du coût total par traitement. pour les 221 traitements prescrits en 2^e ligne - EpidigOuest 2008.

	Coût total d'un traitement	Coût lié à l'administration de la chimiothérapie					Coût lié aux toxicités	
		Coût total	Hospit.	Médec.	Amb.	Transp.	Sur l'ensemble de l'échantillon N=221	Sur l'ensemble des patients présentant un coût de toxicité N=45
Moyenne	13 363	12 477	3 820	7 338	468	851	886	3 939
Ecart Type	10 631	10 268	3 265	8 018	610	634	2 246	3 245
Médiane	10 045	8 726	3 124	3 859	217	634		3 544
Minimum	648	648	409	193	9	25	0	231
Maximum	54 733	54 733	22 389	44 578	3 113	4 326	14 912	14 912

1.1. Structure du coût total

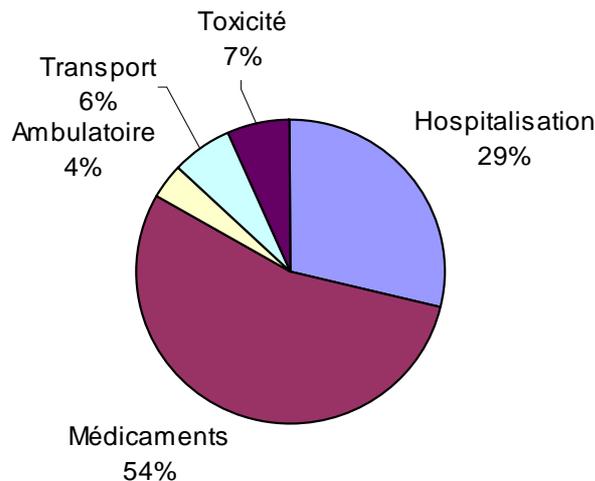


Figure 12. Composantes du coût total d'un traitement prescrit en 2^{ème} ligne (N=221). EpidigOuest 2008.

La part du coût lié à l'administration du traitement représente 93 % du coût total.

51 patients présentent une toxicité coûteuse. Pour ces patients, le coût lié aux toxicités représente 23 % du coût total.

1.2. Coût des composantes

1.1.1 Hospitalisations

Sur l'ensemble des 221 traitements, les hospitalisations conventionnelles représentent 18 % du coût total d'hospitalisation, et les hospitalisations de jour en représentent donc 82 %.

Le coût et le nombre de GHS par traitement pour chacun des modes d'hospitalisation sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 55 : Coût (en €) des hospitalisations pour chimiothérapie et nombre de GHS par traitement selon le type d'hospitalisation pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.

	Hospitalisations de jour (HJ) exclusives N=200	Hospitalisations conventionnelles (HC) exclusives N=7	Mode d'hospitalisation mixte N=14
Coût en HJ par traitement : moyenne (min-max)	3 281 (409-10 630)		2 650 (409-4 497)
Nombre de GHS en HJ par traitement : moyenne (min-max)	8,9 (1-26)		7,1 (1-13)
Coût en HC par traitement : moyenne (min-max)		10 338 (3 720-22 322)	5 607 (1 120-20 344)
Nombre de GHS en HC par traitement : moyenne (min-max)		5,6 (2-12)	3,1 (1-11)
Coût total par traitement : moyenne (min-max)	3 281 (409-10 630)	10 338 (3 720-22 322)	8 257 (2370-22 389)

1.1.2 Médicaments

Tableau 56 : Coût par traitement des thérapies facturées en sus selon le type de médicament (molécules ciblées, conventionnelles, et autres) pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.

	molécules ciblées (bevacizumab ou cetuximab)	molécules conventionnelles (irinotécan ou oxaliplatine)	Autres molécules
Coût par traitement : moyenne (min-max)	3 625 (0-33 490)	3 624 (193-11 705)	88 (0-2 812)

Les molécules ciblées représentent 49,4% de l'ensemble du coût des médicaments facturés en sus des hospitalisations 11 traitements ont été complétés d'une autre molécule telle que la capécitabine. Pour ces 11 traitements, le coût moyen de cette autre molécule s'élève à 3 832 €.

1.1.3 Soins ambulatoires

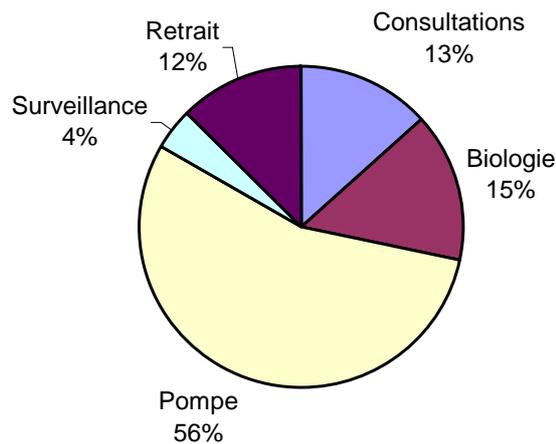


Figure 13. Composantes du coût des soins ambulatoires pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.

La pompe programmable a été utilisée pour 55 traitements. Le coût moyen lié à la pompe programmable s'élève pour ces 55 traitements à 1 071 € (ET = 596 €). Le coût varie de 137 € à 2 744 €.

En ce qui concerne la surveillance du système de diffusion du 5FU, au total, l'infirmière à domicile est intervenue pour 47 traitements. Le coût moyen lié à son intervention s'élève à 96 € (ET = 50 €). Le coût médian est de 85 € et le coût varie de 14 € à 227 €.

Concernant le retrait du dispositif de diffusion du 5FU, l'infirmière (à domicile ou de l'établissement) intervient seulement pour les protocoles employant du 5FU et les hospitalisations de jour. Elle est intervenue pour 166 traitements. Le coût moyen s'élève à 80 € (ET = 45 €). Le coût médian est de 67 €. Le coût varie de 9 € à 202 €.

1.1.4 Toxicités « coûteuses »

1.1.5 Hospitalisations liées aux toxicités

Au total, 19 patients traités en seconde ligne de traitement ont été hospitalisés pour un effet indésirable ayant un lien de causalité avec la chimiothérapie. Le coût moyen représente 4 125 € (ET = 2 869 €). Le coût médian est de 3 930 €. Le coût varie de 1 401 € à 11 758 €.

En effet sur l'ensemble des 221 traitements administrés en seconde ligne, le coût moyen des hospitalisations s'élève à 355 €.

1.1.6 Facteurs de croissance

Au total, 38 patients ont reçu des facteurs de croissance. Le coût moyen des facteurs de croissance pour ces patients s'élève à 3 088 € (ET = 2 466 €). Le coût médian est de 3 252 €. Le coût varie de 231 € à 12 305 €.

Sur l'ensemble des 221 traitements, le coût moyen par traitement s'élève à 531 €.

2. Variabilité des coûts totaux d'un traitement

2.1. Analyse bivariée

Le coût total d'un traitement varie en fonction de trois des facteurs explicatifs disponibles (cf tableau ci-dessous). Il est plus élevé pour les thérapies ciblées, en cas de prescription non conforme au référentiel et pour les traitements prescrits dans un établissement ligérien.

Tableau 57 : Coûts totaux par traitement pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.

		Coût / traitement en €				
		n	Moyenne (min-max)		Médiane	p
Caractéristiques des traitements						
Traitement à base de	IRI	101	9 404	(770-36 316)	7 558	<0,001
	OXA	55	7 905	(648-29 513)	6 843	
	BEVA	21	25 825	(5 950-44 936)	26 610	
	CET	44	23 324	(2 243-54 733)	22 115	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	211	12 942	(648-54 733)	9 515	0,008
	Non conforme	10	22 240	(5 950-42 129)	20 569	
Caractéristiques des patients						
Sexe	Hommes	135	13 435	(819-54 733)	9 515	0,90
	Femmes	86	13 249	(648-42 129)	11 077	
Age	20-64	92	14 215	(2 027-42 129)	12 254	0,05
	65-74	79	14 422	(1 010-54 733)	11 353	
	75 et +	50	10 121	(648-49 747)	6 876	
Localisation cancer	Colon	165	13 570	(648-54 733)	10 636	0,21
	Jonction RS	11	8 093	(2 155-20 546)	6 261	
	Rectum	45	13 891	(819-49 747)	9 515	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	148	12 365	(648-42 414)	8 409	0,03
	Non défavorable	71	14 881	(2 013-49 747)	12 920	
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	63	13 553	(1 010-49 747)	10 939	0,31
	Privé	69	14 743	(2 114-54 733)	11 978	
	Public	89	12 158	(648-44 936)	8 218	
Région	Bretagne	128	11 515	(648-54 733)	8 142	0,002
	Pays de Loire	93	15 906	(1 542-49 747)	13 008	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	24	14 686	(3 356-44 936)	13 315	0,62
	Moyenne	43	13 509	(819-42 129)	10 045	
	Importante	154	13 116	(648-54 733)	9 530	

Le type de traitement a une influence significative sur chacune des composantes du coût total. Le coût est plus élevé pour les traitements à base de bevacizumab pour toutes les composantes excepté les transports sanitaires, pour lesquels ce sont les traitements à base de cetuximab qui sont les plus coûteux.

Pour les soins ambulatoires et les transports, le coût moyen par traitement varie également de façon significative selon la région d'origine.

Le coût moyen des médicaments varie également en fonction de la conformité du traitement aux recommandations.

Le coût moyen par traitement des **soins ambulatoires** est de plus lié au type d'évolution de la maladie sous traitement, au statut de l'établissement, à la région d'hospitalisation, et à l'activité de l'établissement dans le champ de l'étude. Le coût est ainsi plus élevé en cas d'évolution « non défavorable », pour les traitements prescrits en CLCC, dans un établissement ligérien ou ayant une activité importante dans le champ de l'étude.

Rappelons que les traitements prescrits dans les CLCC sont plus importants en Pays de Loire ($p < 0,001$) et que les traitements prescrits en établissements publics sont plus nombreux en Bretagne ($p < 0,001$).

La répartition statut/activité n'est pas homogène. Tous les CLCC et la majorité des établissements privés ont logiquement une activité importante dans le champ de l'étude, alors que les établissements publics sont plus souvent des établissements de faible activité. Enfin, les établissements de faible activité sont davantage représentés en Bretagne alors que ceux d'activité importante se situent en Pays de Loire ($p = 0,003$).

Le coût des transports sanitaires est, en plus du type de traitement, lié au statut de l'établissement, à la région d'hospitalisation et à l'activité de l'établissement dans le champ de l'étude. Le coût est ainsi plus élevé pour les traitements à base de cetuximab, pour les traitements prescrits en CLCC, dans un établissement ligérien ou ayant une activité importante dans le champ de l'étude.

Tableau 58 : Coûts par traitement (en €) pour chaque composante pour les 221 traitements prescrits en 2^e ligne: variations significatives. EpidigOuest 2008.

		Coût / traitement en €				
		n	Moyenne (min-max)		Médiane	p
HOSPITALISATIONS POUR L'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT						
Traitement à base de	IRI	101	3 000	(409-22 322)	2 453	<0,001
	OXA	55	4 259	(409-22 389)	3 271	
	BEVA	21	4 923	(625-20 753)	4 687	
	CET	44	4 629	(409-10 630)	4 231	
MEDICAMENTS						
Traitement à base de	IRI	101	4 164	(327-11 705)	3 757	<0,001
	OXA	55	1 891	(193-5 930)	1 706	
	BEVA	21	18 242	(3 755-28 177)	20 204	
	CET	44	16 228	(1 799-44 578)	14 783	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	211	6 963	(193-44 578)	3 798	0,002
	Non conforme	10	15 246	(3 417-28 177)	14 441	
AMBULATOIRE						
Traitement à base de	IRI	101	591	(9-3 113)	277	<0,001
	OXA	55	415	(21-1 990)	223	
	BEVA	21	684	(41-1 920)	365	
	CET	44	148	(9-586)	115	
Evolution de la maladie sous traitement	Défavorable	148	356	(9-3 113)	182	<0,001
	Non défavorable	71	708	(19-2 708)	296	
Statut de l'établissement *	CLCC	63	591	(21-1 990)	191	<0,001
	Public	89	204	(9-3 113)	145	
Région d'hospitalisation	Bretagne	128	237	(9-1 998)	157	<0,001
	Pays de Loire	93	785	(19-3 113)	502	
Activité de l'établissement dans le champ de l'étude	Faible	24	331	(38-3 113)	210	0,005
	Moyenne	43	235	(9-1 094)	175	
	Importante	154	554	(9-3 023)	223	
TRANSPORTS SANITAIRES						
Traitement à base de	IRI	101	629	(25-2 716)	443	<0,001
	OXA	55	799	(25-2 716)	634	
	BEVA	21	1 096	(128-2 616)	1 068	
	CET	44	1 309	(25-4 326)	1 131	
Statut de l'établissement	CLCC	63	1 219	(91-4 326)	1 017	0,001
	Privé	69	1 012	(128-3 070)	969	
	Public	89	466	(25-2 483)	279	
Région d'hospitalisation	Bretagne	128	569	(25-2 483)	375	<0,001
	Pays de Loire	93	1 240	(78-4 326)	1 131	
Activité de l'établissement dans le champ de l'étude	Faible	24	378	(76-1 091)	305	<0,001
	Moyenne	43	701	(51-2 483)	621	
	Importante	154	967	(25-4 326)	726	

* Seuls les CLCC et les établissements publics peuvent être comparés du fait que les coûts ambulatoires des établissements privés prennent en compte les consultations alors que celles-ci sont inclus dans le GHS de chimiothérapie

2.2. Analyse multivariée du coût total par traitement

2.2.1. Transformation de la variable : « Coût total d'un traitement administré en seconde ligne »

La variable « Coût total d'un traitement administré en 2nde ligne » ne suit pas une loi normale ; elle s'écrit après transformation selon la méthode de BOX, COX.

$$\text{Transfo}(\text{coût}) = Y = \frac{(\text{coût ligne 2})^{\frac{3}{10}} - 1}{\frac{3}{10}} = \frac{10}{3} \times \left((\text{coût ligne 2})^{\frac{3}{10}} - 1 \right)$$

2.2.2. Analyse bivariée

Tableau 59 : Résultats de l'analyse bivariée après transformation de la variable de coût total pour une chimiothérapie administrée en 2^{ème} ligne. EpidigOuest 2008

Variables	p-value
Sexe	0,7947
Age (en 3 classes)	0,0022
Conformité du traitement au référentiel	0,0092
Localisation du cancer	0,2058
Type de traitement	<,0001
Statut de l'établissement	0,1648
Région d'hospitalisation	0,0021
Activité de l'établissement dans le champ de l'étude	0,6204
Evolution de la maladie sous traitement	0,0182

Les résultats de l'analyse bivariée montrent que les variables significativement liées à la variable de coût transformée sont le type de traitement, la région d'hospitalisation, l'âge, la conformité du traitement au référentiel et le type d'évolution de la maladie sous traitement. Ce sont également ces variables qui étaient significativement liées au coût total dans l'analyse bivariée. Ces variables ont été introduites dans l'analyse multivariée.

2.2.3. Analyse multivariée

2.2.3.1. Modèle initial

Tableau 60 : Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût total et dans le modèle initial, pour une chimiothérapie administrée en 2nde ligne. EpidigOuest 2008

Variables	ddl	Somme des carrés de type III	Carré moyen	Valeur F	p
Age	2	286,14	143,07	1,43	0,2423
Conformité du référentiel	1	120,59	120,59	1,20	0,2740
Type de traitement	3	12820,53	4273,51	42,62	<,0001
Region d'hospitalisation	1	305,159	305,159	3,04	0,0825
Evolution de la maladie	1	844,61	844,61	8,42	0,0041

Les variables « âge », « région d'hospitalisation » et « conformité du traitement au référentiel » ne sont pas significativement liées à la variable transformée du coût total.

2.2.3.2. Modèle final

Tableau 61 : Résultats de l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût total et dans le modèle final, pour une chimiothérapie administrée en 2nde ligne. EpidigOuest 2008

Variables	ddl	Somme des carrés de type III	Carré moyen	Valeur F	p
Type de traitement	3	15432,04	5144,01	50,41	<,0001
Evolution de la maladie	1	1293,19	1293,19	12,67	0,0005

R² = 42,8 %

Les variables significativement liées à la variable transformée du coût total sont le type de traitement ainsi que le type d'évolution de la maladie sous traitement. 43 % de la variance sont expliqués par le modèle.

L'interaction entre le type de traitement et la région d'hospitalisation a été testée et n'est pas significative. Nous pouvons donc conserver les 2 variables dans le modèle sans l'interaction.

Tableau 62 : Estimation des paramètres dans l'analyse multivariée, après transformation de la variable de coût et dans le modèle final, pour une chimiothérapie administrée en 2nde ligne de traitement. EpidigOuest 2008

	Estimation	Erreur standard	Valeur du test t	p
Constante	36,65	2,40	15,28	<,0001
Bevacizumab	21,75	2,65	8,21	<,0001
Cetuximab	19,07	2,07	9,21	<,0001
Irinotecan	2,36	1,69	1,39	0,1649
<i>Oxaliplatine</i>			<i>Modalité référente</i>	
Evolution non défavorable	-5,29	1,49	-3,56	0,0005
Evolution défavorable			<i>Modalité référente</i>	

Toutes choses égales par ailleurs :

Le coût total d'un traitement à base de bevacizumab (prescrit en ligne 2) est (logiquement) significativement supérieur à celui d'un traitement à base d'irinotécan ou d'oxaliplatine.

De même, un traitement à base de cetuximab est significativement supérieur à celui d'un traitement à base d'irinotécan) ou d'oxaliplatine.

Une évolution « non défavorable » de la maladie sous traitement en ligne 2 engendre un coût total significativement supérieur.

3. Au total

Un traitement à base d'irinotécan, d'oxaliplatine, de bevacizumab ou de cetuximab, et administré en seconde ligne coûte en moyenne, du point de vue de l'assurance maladie (tarifs 2008), 13 363 €.

Toutes choses égales par ailleurs, il est (très significativement) plus coûteux pour les traitements à base de bevacizumab et en cas d'évolution de la maladie sous traitement « non défavorable ».

Les différences de coûts totaux entre les traitements, sont retrouvées pour chacune des composantes en analyse bivariée. Le coût est plus élevé pour le bevacizumab pour le coût des hospitalisations, des médicaments, de l'ambulatoire. En revanche, pour les transports sanitaires, le coût est plus élevé pour les traitements à base de cetuximab.

Pour le coût des hospitalisations, ce surcoût s'explique par le nombre de doses

Pour le coût des médicaments, ce surcoût s'explique logiquement par le coût par dose des thérapies ciblées auquel s'ajoute le coût de la thérapie conventionnelle associée.

Pour le coût des transports, ce surcoût peut être expliqué par le nombre de doses plus conséquent pour les traitements à base des thérapies ciblées.

Les différences de coûts totaux entre les types d'évolution de la maladie, sont retrouvées pour le coût ambulatoire. Pour chacune des composantes le coût est plus élevé pour les évolutions non défavorables. Ce surcoût s'explique par le nombre de doses qui est plus important dans les évolutions non défavorables.

DESCRIPTION COMPAREE DES COUTS PAR TRAITEMENT ET PAR LIGNE

1. Distribution du coût total

Les deux graphiques suivants indiquent, pour chaque type de traitement (toutes lignes confondues), puis pour chaque ligne de traitement (tous types de traitement confondus), les moyennes, médianes, quartiles et valeurs extrêmes des coûts totaux par traitement.

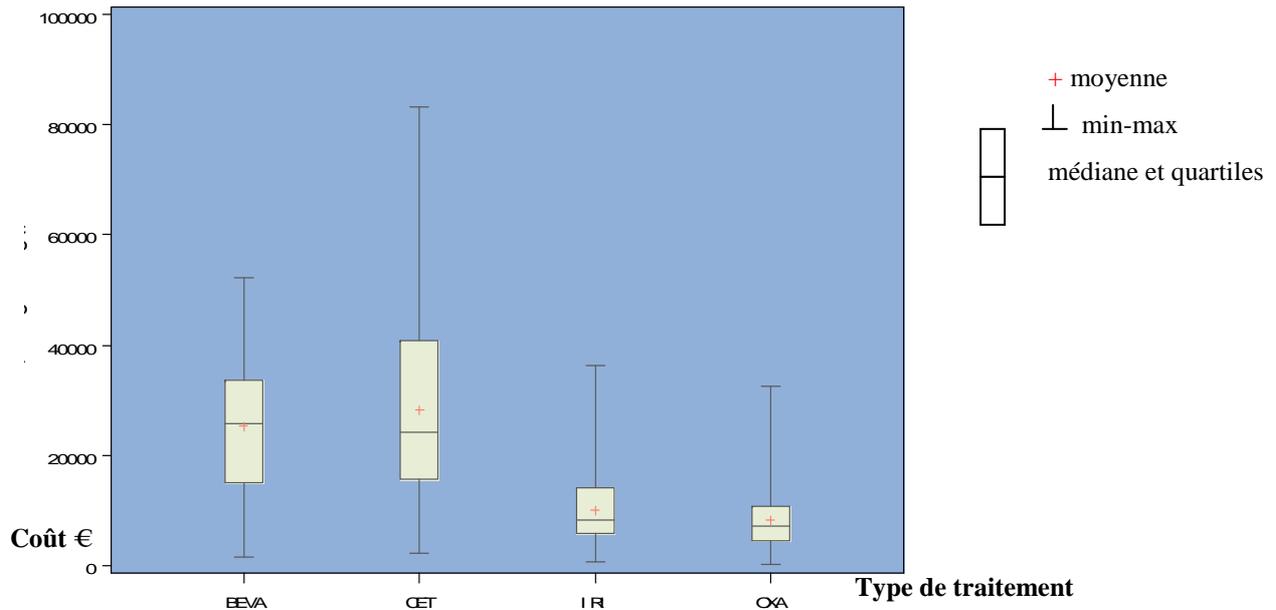


Figure 14. Distribution des coûts totaux par type de traitement (en €)

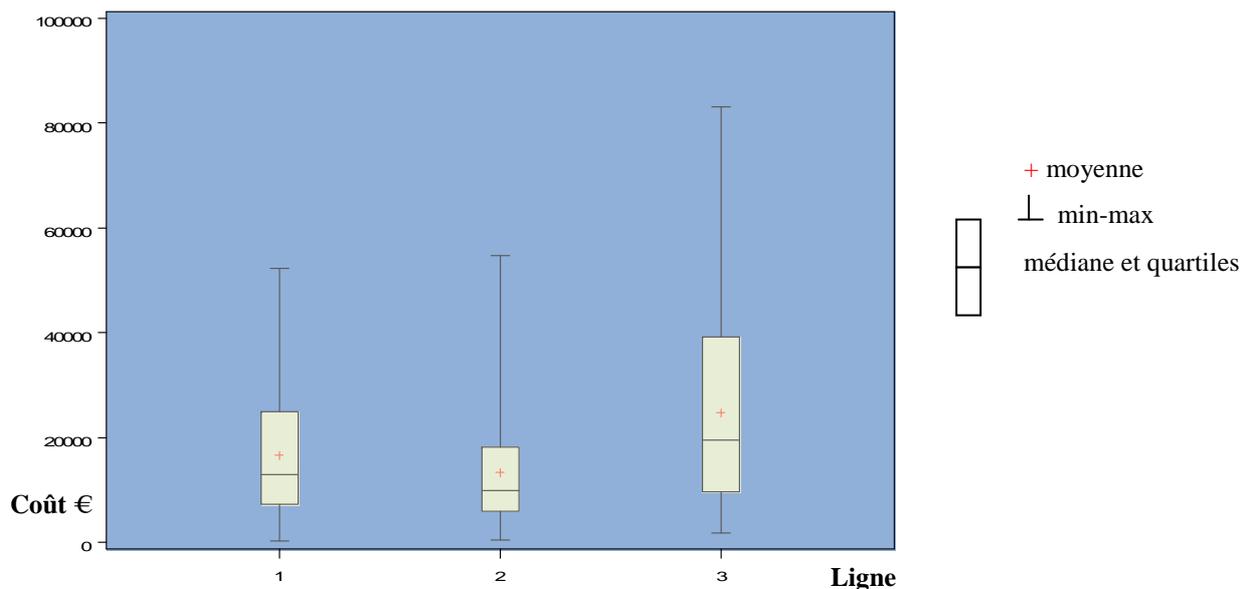


Figure 15. Distribution des coûts totaux par ligne de traitement (en €)

2. Composantes du coût total

Les deux graphiques suivants indiquent, pour chaque type de traitement (toutes lignes confondues), puis pour chaque ligne de traitement (tous types de traitement confondus), la composition du coût total selon la répartition suivante : coût des hospitalisations, coût des médicaments, coût ambulatoire, coût des transport, coûts des toxicités.

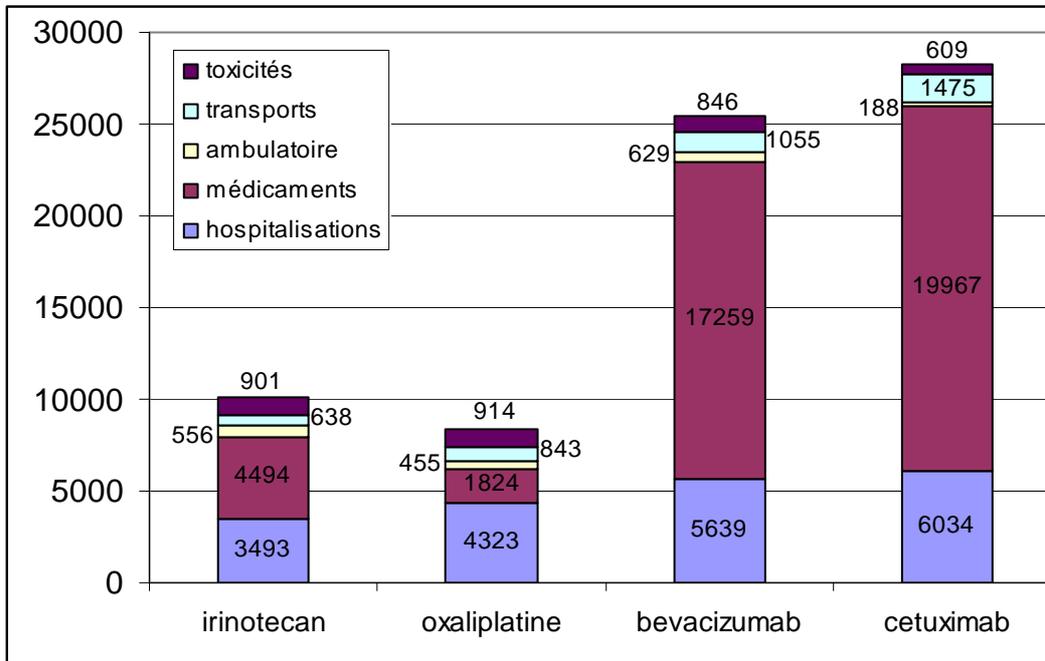


Figure 16. Composantes du coût total par type de traitement

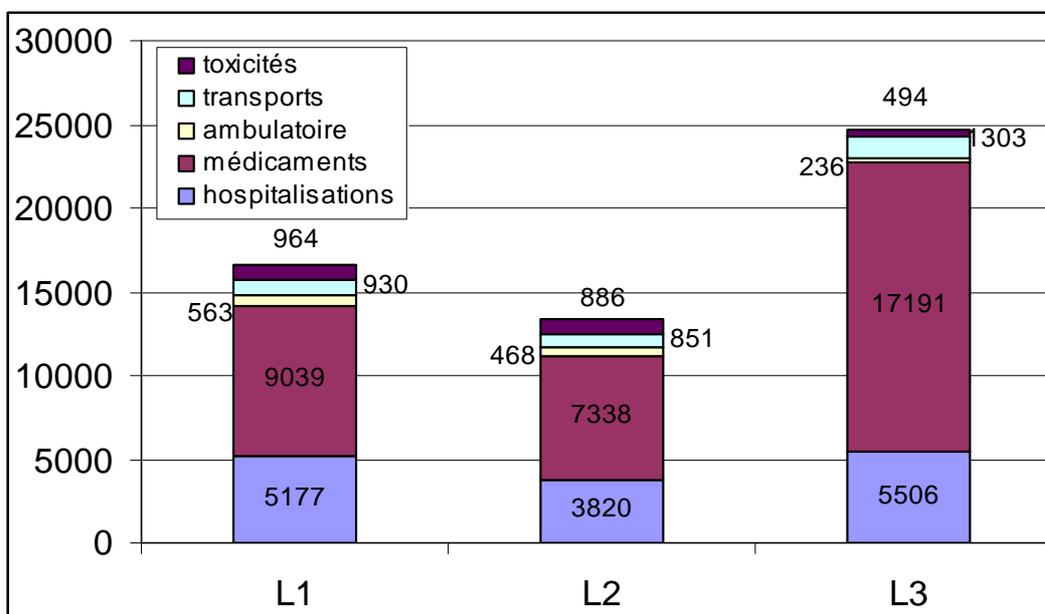


Figure 17. Composantes du coût total par ligne de traitement

**SURCOUTS INDUITS PAR LES THERAPIES
CIBLEES**

Remarque préliminaire : ces surcoûts sont à mettre en rapport avec les gains en durée de survie et/ou qualité de vie (non analysés ici, mais démontrés par ailleurs dans le cadre d'essais contrôlés randomisés).

Sous réserve que les groupes puissent être comparés (décalage d'un groupe à l'autre d'un semestre ou d'un an, profils un peu différents : patients traités par bevacizumab ou par cetuximab plus jeunes) :

- en première ligne de traitement,

- **les traitements à base de bevacizumab** (associant dans la majorité des cas le bevacizumab au protocole *folfiri* (*irinotecan* + *5FU* + *acide folique*), ou dans une moindre mesure au protocole *folfox* (*oxaliplatine* + *5FU* + *acide folique*)) sont **2,2 fois plus coûteux que les traitements à base d'irinotécan** (protocole *folfiri* pour l'essentiel, et dans une moindre mesure administration d'irinotecan en monothérapie) (**surcoût moyen par traitement de 14 395 €**), **et 2,9 fois plus coûteux que ceux à base d'oxaliplatine** (protocole *folfox* (*oxaliplatine* + *5FU* + *acide folique*) et dans une moindre mesure protocole *capox* (*oxaliplatine* + *capécitabine*)) (**surcoût moyen par traitement de 16 987 €**).

- en deuxième ligne de traitement,

- **les traitements à base de cetuximab** (associant dans la majorité des cas le cetuximab à l'irinotecan, ou plus rarement au protocole *folfiri*) sont **2,5 fois plus coûteux que les traitements à base d'irinotécan** (**surcoût moyen par traitement de 13 920 €**), **et 3 fois plus coûteux que ceux à base d'oxaliplatine** (**surcoût moyen par traitement de 15 419 €**);
- les traitements à base de **bevacizumab** sont **2,7 fois plus coûteux que les traitements à base d'irinotécan** (**surcoût moyen par traitement de 16 421 €**), **et 3,3 fois plus coûteux que ceux à base d'oxaliplatine** (**surcoût moyen par traitement de 17 920 €**).

Estimation du coût de chimiothérapie pour un patient bénéficiant de deux lignes de traitement successives

Dans la base de données issue de l'OMIT, sur 312 patients recevant une première ligne de traitement, on en compte 221 recevant une deuxième ligne, et 197 recevant une 3^e ligne ou plus.

Pour les patient recevant un traitement à base de **bevacizumab en 1^e ligne, puis un traitement à base de cetuximab en 2^e ligne, le coût total moyen des deux traitements est estimé à 49 929 €**. Une telle prise en charge est ainsi **2,6 à 2,9 fois plus coûteuse** qu'une prise en charge comprenant successivement un protocole *folfiri* et un protocole *folfox*, ou inversement. Le **surcoût moyen par patient est estimé entre 31 209 et 32 527 €**.

**COUTS DES CHIMIOETHERAPIES POUR
L'ENSEMBLE DES PATIENTS TRAITES
PENDANT L'ANNEE 2006**

1. Coûts globaux

La répartition des traitements, toutes lignes confondues, et détaillée par ligne, est la suivante pour l'année 2006 :

Traitement	TOTAL 2006	BEVA	CET	IRI	OXA (estimé)
Effectif (%)	1251	197 (16%)	281 (23%)	389 (31%)	383 (31%)
L1 2006 (%)	545	28%	1%	27%	44%
L2 2006 (%)	400	7%	15%	52%	26%
L3 2006 (%)	307	5%	71%	10%	13%

En appliquant à ces chiffres les coûts moyens par traitement, le coût global de l'ensemble des traitements est pour 2006 de l'ordre de **20 Millions d'Euros** (5 M€ pour le bevacizumab, 8 M€ pour le cetuximab, 4 M€ pour l'irinotecan et 3 M€ pour l'oxaliplatine).

En appliquant les coûts moyens par traitement en ligne 1, **le coût global en ligne 1 est de l'ordre de 8M€** (4M€ pour le bevacizumab, 145 000€ pour le cetuximab, 1,7M€ pour l'irinotecan et 2,2M€ pour l'oxaliplatine).

Le coût global des traitements en ligne 2 est de l'ordre de 5M€, répartis de la façon suivante : 671000€ pour le bevacizumab ; 1,4M€ pour le cetuximab ; 1,9M€ pour l'irinotecan et 825 000€ pour l'oxaliplatine.

Le coût global des traitements en ligne 3 est de l'ordre de 7M€ dont 6 M€ pour le cetuximab, autour de 300 000€ pour le bevacizumab et de l'ordre de 200 000€ pour l'irinotecan et l'oxaliplatine.

2. Coûts globaux par région

2.1. Coûts en Bretagne

La répartition des traitements, toutes lignes confondues, et détaillée par ligne, est la suivante pour l'année 2006 :

Traitement	TOTAL 2006	BEVA	CET	IRI	OXA (estimé)
Effectif (%)	629	108 (17%)	106 (17%)	199 (32%)	217 (34%)
L1 2006 (%)	301	27%	1%	29 %	44 %
L2 2006 (%)	207	7 %	11 %	50 %	32 %
L3 2006 (%)	121	11 %	67 %	8 %	15 %

En appliquant à ces chiffres les coûts moyens par traitement en Bretagne, le coût global de l'ensemble des traitements est pour 2006 de l'ordre de **9M€** (2,9M€ pour le bevacizumab, 2,8M€ pour le cetuximab, 1,8M€ pour l'irinotecan et 1,7M€ pour l'oxaliplatine).

En appliquant les coûts moyens par traitement en ligne 1 en Bretagne, **le coût global en ligne 1 est de l'ordre de 4,5M€** (2,3M€ pour le bevacizumab, 75 000€ pour le cetuximab, 950 000€ pour l'irinotecan et plus de 1,1M€ pour l'oxaliplatine).

Le coût global des traitements en ligne 2 est de l'ordre de 2,2M€, répartis de la façon suivante : autour de 400 000€ pour le bevacizumab et le cetuximab, 560 000€ pour l'oxaliplatine et de l'ordre de 830 000€ pour l'irinotecan.

Le coût global des traitements en ligne 3 est de l'ordre de 2,6M€ dont 2,2 M€ pour le cetuximab, autour de 240 000€ pour le bevacizumab et moins de 75 000€ pour l'oxaliplatine et l'irinotecan.

2.2. Coûts en Pays de Loire

La répartition des traitements, toutes lignes confondues, et détaillée par ligne, est la suivante pour l'année 2006 :

Coût des chimiothérapies en 2006

Traitement	TOTAL 2006	BEVA	CET	IRI	OXA (estimé)
Effectif (%)	622	89 (14 %)	176 (28 %)	191 (31 %)	167 (27 %)
L1 2006 (%)	243	30%	1%	26%	44%
L2 2006 (%)	193	6 %	20 %	54 %	19 %
L3 2006 (%)	186	2 %	73 %	13 %	12 %

En appliquant à ces chiffres les coûts moyens par traitement en Pays de Loire, le coût global de l'ensemble des traitements est pour 2006 de l'ordre de **11M€** (2,1M€ pour le bevacizumab, 5,3M€ pour le cetuximab, 2,2M€ pour l'irinotecan et 1,5M€ pour l'oxaliplatine).

En appliquant les coûts moyens par traitement en ligne 1 en Pays de Loire, **le coût global en ligne 1 est de l'ordre de 3,7M€** (1,7M€ pour le bevacizumab, moins de 70 000€ pour le cetuximab, de l'ordre de 850 000€ pour l'irinotecan et d'1M€ pour l'oxaliplatine).

Le coût global des traitements en ligne 2 est de l'ordre de 2,8M€, répartis de la façon suivante : 1,2M€ pour l'irinotecan ; de l'ordre d'1M€ pour le cetuximab ; moins de 350 000€ pour l'oxaliplatine et le bevacizumab

Le coût global des traitements en ligne 3 est de l'ordre de 4,6M€ dont 4,2 M€ pour le cetuximab, autour de 150 000€ pour l'irinotecan et l'oxaliplatine et moins de 75 000€ pour le bevacizumab.

**ESTIMATION PREVISIONNELLE DES COUTS
DES CANCERS COLO-RECTAUX
METASTATIQUES EN 2010 ET 2015 DANS LES
REGIONS BRETAGNE ET PAYS DE LA LOIRE**

1. Estimation de l'incidence du nombre de cancers colorectaux en 2010 et 2015 en Bretagne et Pays de Loire

1.1. Taux de cancers métastatiques

Entre 1990 et 2000, le Registre des tumeurs digestives du Finistère a recensé 3130 cancers colorectaux chez des hommes et 2439 chez des femmes. Sur la période 1993-1997,

- des métastases synchrones ont été retrouvées lors du diagnostic de 15,5% des cancers colorectaux,
- le taux cumulé de métastases métachrones à 5 ans était de 16,8%.

Le Tableau 63 : présente par tranche d'âge et pour chaque sexe le rapport moyen sur les années 1993-97 de l'incidence des cancers métastatiques sur l'incidence des cancers colorectaux.

Tableau 63 : Rapport Incidence cancers métastatiques / Incidence cancer colorectal (KCR)

Age	Incidence métastases synchrones / Incidence KCR		Incidence métastases métachrones / Incidence KCR		Incidence total métastases / Incidence KCR	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
0-14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15-19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20-24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
25-29	0,00	0,00	0,00	0,39	0,00	0,41
30-34	0,00	0,00	0,19	0,33	0,18	0,34
35-39	0,25	0,40	0,38	0,00	0,61	0,41
40-44	0,22	0,07	0,22	0,14	0,44	0,20
45-49	0,18	0,17	0,14	0,20	0,32	0,37
50-54	0,27	0,11	0,14	0,15	0,41	0,26
55-59	0,23	0,29	0,26	0,36	0,49	0,65
60-64	0,24	0,27	0,21	0,27	0,44	0,54
65-69	0,16	0,16	0,18	0,17	0,35	0,34
70-74	0,17	0,15	0,14	0,10	0,31	0,25
75-79	0,10	0,12	0,06	0,08	0,16	0,21
80-84	0,15	0,13	0,12	0,08	0,27	0,22
85 +	0,08	0,08	0,05	0,06	0,13	0,14

1.2. Projections d'incidence

Nous présentons ci-dessous les résultats obtenus pour les deux hypothèses.

1.2.1. Hypothèse « basse »

1.2.1.1. *Incidence des cancers colorectaux (métastatiques et non métastatiques)*

Selon l'hypothèse basse, la diminution d'incidence observée entre 2000 et 2005 s'applique également entre 2005 et 2010, et entre 2010 et 2015. Le tableau ci-après (tableau 64) présente, par tranche d'âge et pour chaque sexe, le nombre prévisionnel de cancers colorectaux en Bretagne et Pays de la Loire en 2010 et 2015 selon l'hypothèse basse.

L'application des rapports d'incidence du tableau de la page précédente (tableau 63) à l'incidence prévisionnelle du cancer colorectal en Bretagne et Pays de la Loire en 2010 et 2015 permet d'estimer l'incidence prévisionnelle des cancers métastatiques, présentée dans les tableaux qui suivent pour la Bretagne (tableau 65) et pour les Pays de la Loire (tableau 66). Les résultats pour l'ensemble des deux régions, sont donnés en annexe.

Tableau 64 : Prévision du nombre de cancers colorectaux selon l'hypothèse basse

Age	Ensemble				Bretagne				Pays de la Loire			
	2010		2015		2010		2015		2010		2015	
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F
0-14	0,27	0,28	0,26	0,29	0,11	0,11	0,10	0,11	0,15	0,15	0,16	0,15
15-19	0,47	0,37	0,49	0,39	0,20	0,16	0,20	0,16	0,27	0,21	0,30	0,22
20-24	1,31	0,9	1,25	0,84	0,57	0,39	0,51	0,37	0,74	0,52	0,76	0,49
25-29	2,99	1,99	2,89	2,03	1,29	0,84	1,18	0,83	1,69	1,10	1,73	1,10
30-34	6,51	4,8	6,55	4,76	2,78	2,04	2,76	2,03	3,74	2,72	3,83	2,66
35-39	13,68	11,88	12,53	10,81	6,07	5,20	5,47	4,53	7,61	6,54	7,06	6,04
40-44	26,91	24,48	28,14	25,19	12,00	10,92	13,40	11,02	14,91	13,33	14,62	13,73
45-49	61,11	49,56	60,56	48,78	27,76	22,45	28,18	21,76	33,39	26,76	32,28	26,33
50-54	129,51	86,79	132,65	88,97	59,52	40,21	60,19	41,09	69,93	46,93	72,46	48,64
55-59	223,66	135,27	229,69	138,29	102,87	62,97	106,73	65,02	120,86	72,59	123,28	73,80
60-64	328,97	186,97	352,89	201,69	153,69	88,32	161,58	92,73	175,10	97,55	191,79	106,70
65-69	294,26	172,99	456,04	261,63	138,63	82,61	223,09	125,29	155,84	90,46	232,96	136,47
70-74	403,95	255,1	375,47	227,54	196,69	125,47	182,14	106,90	207,22	127,50	193,14	116,94
75-79	445,54	335,42	439,55	322,96	215,20	165,28	207,52	155,00	230,37	165,25	233,10	158,65
80-84	330,05	362,7	366,51	374,56	158,67	184,50	179,65	192,17	171,46	184,21	186,92	194,94
85 +	217,40	386,09	273,17	470,84	101,55	192,33	131,68	232,83	115,76	196,54	140,92	244,74
Total	2487	2016	2739	2180	1178	984	1304	1052	1309	1032	1435	1132

Tableau 65 : Prévision du nombre de cancers colorectaux métastatiques en Bretagne en 2010 et 2015, selon l'hypothèse basse

Age	2010						2015						
	Nombre CCR métastatiques synchrones		Nombre CCR métastatiques métachrones		Total		Nombre CCR métastatiques synchrones		Nombre CCR métastatiques métachrones		Total		
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	
0-14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15-19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20-24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
25-29	0,00	0,00	0,00	0,33	0,00	0,34	0,00	0,00	0,00	0,32	0,00	0,34	0,34
30-34	0,00	0,00	0,54	0,68	0,51	0,70	0,00	0,00	0,54	0,68	0,50	0,70	0,70
35-39	1,52	2,10	2,28	0,00	3,71	2,12	1,37	1,83	2,05	0,00	3,34	1,85	1,85
40-44	2,64	0,74	2,64	1,48	5,33	2,19	2,95	0,75	2,95	1,50	5,95	2,21	2,21
45-49	5,07	3,72	3,80	4,49	8,83	8,20	5,14	3,61	3,86	4,35	8,97	7,95	7,95
50-54	15,79	4,50	8,60	6,04	24,45	10,50	15,97	4,60	8,70	6,17	24,73	10,73	10,73
55-59	23,69	17,99	26,97	22,78	50,66	40,68	24,58	18,58	27,99	23,52	52,56	42,00	42,00
60-64	36,48	23,79	31,78	23,79	68,24	47,56	38,35	24,97	33,41	24,97	71,75	49,93	49,93
65-69	22,44	13,60	25,43	14,18	47,90	27,83	36,12	20,62	40,93	21,51	77,08	42,21	42,21
70-74	33,48	18,76	28,38	12,89	61,90	31,67	31,00	15,99	26,28	10,98	57,32	26,98	26,98
75-79	21,49	20,62	12,54	13,31	34,04	33,95	20,73	19,34	12,10	12,49	32,83	31,83	31,83
80-84	23,89	24,70	19,47	15,29	43,39	40,02	27,05	25,73	22,05	15,92	49,13	41,68	41,68
85 +	8,27	15,52	4,97	10,63	13,23	26,16	10,72	18,79	6,44	12,87	17,15	31,67	31,67
Total	195	146	167	126	362	272	214	155	187	135	401	290	290

Tableau 66 : Prévision du nombre de cancers colorectaux métastatiques dans les Pays de la Loire en 2010 et 2015, selon l'hypothèse basse

Age	2010							2015						
	Nombre CCR métastatiques synchrones		Nombre CCR métastatiques métachrones		Total		Nombre CCR métastatiques synchrones		Nombre CCR métastatiques		Total			
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F		
0-14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
15-19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
20-24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
25-29	0,00	0,00	0,00	0,43	0,00	0,45	0,00	0,00	0,00	0,43	0,00	0,45	0,45	
30-34	0,00	0,00	0,73	0,91	0,68	0,94	0,00	0,00	0,74	0,89	0,70	0,91	0,91	
35-39	1,90	2,64	2,85	0,00	4,65	2,67	1,76	2,43	2,65	0,00	4,31	2,47	2,47	
40-44	3,29	0,91	3,29	1,81	6,62	2,68	3,22	0,93	3,22	1,87	6,49	2,76	2,76	
45-49	6,09	4,44	4,57	5,35	10,62	9,77	5,89	4,37	4,42	5,27	10,27	9,62	9,62	
50-54	18,55	5,25	10,11	7,05	28,73	12,25	19,22	5,45	10,47	7,30	29,77	12,70	12,70	
55-59	27,83	20,74	31,69	26,26	59,52	46,90	28,39	21,09	32,33	26,70	60,71	47,68	47,68	
60-64	41,56	26,27	36,20	26,27	77,75	52,53	45,52	28,74	39,65	28,74	85,16	57,46	57,46	
65-69	25,23	14,89	28,59	15,53	53,84	30,47	37,72	22,46	42,74	23,43	80,49	45,97	45,97	
70-74	35,27	19,07	29,90	13,10	65,21	32,18	32,88	17,49	27,87	12,01	60,78	29,51	29,51	
75-79	23,01	20,62	13,43	13,31	36,44	33,94	23,28	19,79	13,59	12,78	36,88	32,58	32,58	
80-84	25,82	24,66	21,04	15,26	46,88	39,96	28,15	26,10	22,94	16,15	51,11	42,29	42,29	
85 +	9,42	15,86	5,66	10,87	15,08	26,73	11,47	19,75	6,89	13,53	18,36	33,29	33,29	
Total	218	155	188	136	406	291	238	169	207	149	445	318	318	

1.2.2. Hypothèse « haute »

Selon l'hypothèse haute, le taux d'incidence du cancer colo-rectal en Bretagne et Pays de la Loire en 2010 et 2015 est identique à celui de 2005. Seul le vieillissement de la population est responsable d'une augmentation du nombre de nouveaux cas.

Le nombre prévisionnel de cancers colorectaux incidents en 2010 et 2015 selon l'hypothèse haute est présenté dans le tableau ci-après (tableau 67).

Les nombres prévisionnels de cancers métastatiques incidents en 2010 et 2015 selon l'hypothèse haute sont présentés dans les tableaux suivants pour la Bretagne (tableau 68) et pour les Pays de la Loire (tableau 69). Les résultats pour l'ensemble des deux régions sont donnés en annexe.

Tableau 67 : Prévision du nombre de cancers colorectaux selon l'hypothèse haute

Age	Ensemble				Bretagne				Pays de la Loire			
	2010		2015		2010		2015		2010		2015	
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F
0-14	0,27	0,28	0,26	0,29	0,11	0,12	0,11	0,12	0,15	0,16	0,16	0,17
15-19	0,47	0,37	0,49	0,39	0,2	0,16	0,21	0,17	0,26	0,21	0,27	0,22
20-24	1,31	0,9	1,25	0,84	0,53	0,39	0,5	0,36	0,69	0,51	0,65	0,47
25-29	2,99	1,99	2,89	2,03	1,26	0,86	1,26	0,89	1,63	1,12	1,6	1,14
30-34	6,51	4,8	6,55	4,76	2,73	2,07	2,83	2,08	3,63	2,73	3,61	2,68
35-39	13,68	11,88	12,53	10,81	6,34	5,3	5,67	4,7	7,83	6,59	7,49	6,12
40-44	26,91	24,48	28,14	25,19	13,02	11,09	13,79	11,34	15,99	13,39	16,81	13,86
45-49	61,11	49,56	60,56	48,78	29,22	22,74	28,9	22,32	34,79	26,83	35,03	26,47
50-54	129,51	86,79	132,65	88,97	59,69	40,32	60,51	41,31	69,17	46,45	70,9	47,63
55-59	223,66	135,27	229,69	138,29	102,95	63,07	107,09	65,23	119,85	72,22	121,23	73,06
60-64	328,97	186,97	352,89	201,69	155,15	89,46	165,79	95,14	173,92	97,48	189,2	106,56
65-69	294,26	172,99	456,04	261,63	144,85	83,06	225,54	126,66	160,86	89,97	248,2	135,02
70-74	403,95	255,1	375,47	227,54	205,7	127,19	187,17	109,85	214,37	127,92	206,69	117,72
75-79	445,54	335,42	439,55	322,96	214,68	168,61	215,96	161,3	226,94	166,81	226,21	161,65
80-84	330,05	362,7	366,51	374,56	160,94	182,42	175,63	187,86	172,03	180,26	188,17	186,68
85 +	217,40	386,09	273,17	470,84	104,5	191,84	131,01	231,64	118,04	194,28	146,54	239,15
Total	2487	2016	2739	2180	1202	989	1322	1061	1320	1027	1463	1119

Tableau 68 : Prévision du nombre de cancers colorectaux métastatiques en Bretagne en 2010 et 2015, selon l'hypothèse haute

	2010						2015					
	Nombre CCR métastatiques synchrones		Nombre CCR métastatiques métachrones		Total		Nombre CCR métastatiques synchrones		Nombre CCR métastatiques métachrones		Total	
Age	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F
0-14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15-19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20-24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
25-29	0,00	0,00	0,00	0,33	0,00	0,35	0,00	0,00	0,00	0,35	0,00	0,36
30-34	0,00	0,00	0,53	0,69	0,50	0,71	0,00	0,00	0,55	0,69	0,51	0,72
35-39	1,59	2,13	2,38	0,00	3,87	2,16	1,42	1,89	2,13	0,00	3,46	1,92
40-44	2,87	0,75	2,87	1,51	5,78	2,23	3,04	0,77	3,04	1,54	6,12	2,28
45-49	5,33	3,77	4,00	4,55	9,30	8,31	5,27	3,70	3,95	4,46	9,19	8,15
50-54	15,84	4,51	8,63	6,05	24,52	10,53	16,05	4,63	8,75	6,20	24,86	10,78
55-59	23,71	18,02	26,99	22,82	50,70	40,75	24,66	18,64	28,08	23,60	52,74	42,14
60-64	36,83	24,09	32,08	24,09	68,89	48,17	39,35	25,62	34,28	25,62	73,62	51,23
65-69	23,45	13,67	26,57	14,26	50,05	27,98	36,51	20,85	41,38	21,75	77,92	42,67
70-74	35,01	19,02	29,68	13,07	64,73	32,10	31,86	16,43	27,00	11,29	58,90	27,72
75-79	21,44	21,03	12,51	13,58	33,96	34,63	21,57	20,12	12,59	12,99	34,16	33,13
80-84	24,23	24,43	19,75	15,12	44,01	39,57	26,45	25,15	21,55	15,57	48,03	40,75
85 +	8,51	15,48	5,11	10,61	13,61	26,09	10,67	18,69	6,41	12,81	17,07	31,51
Total	199	147	171	127	370	274	217	156	190	137	407	293

Tableau 69 : Prévision du nombre de cancers colorectaux métastatiques dans les Pays de la Loire en 2010 et 2015, selon l'hypothèse haute

Age	2010							2015						
	Nombre CCR métastatiques synchrones		Nombre CCR métastatiques métachrones		Total		Nombre CCR métastatiques		Nombre CCR métastatiques		Total			
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F		
0-14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
15-19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
20-24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
25-29	0,00	0,00	0,00	0,44	0,00	0,46	0,00	0,00	0,00	0,00	0,44	0,00	0,47	
30-34	0,00	0,00	0,71	0,91	0,66	0,94	0,00	0,00	0,70	0,89	0,66	0,92		
35-39	1,96	2,65	2,94	0,00	4,78	2,69	1,87	2,47	2,81	0,00	4,58	2,50		
40-44	3,52	0,91	3,52	1,82	7,10	2,69	3,70	0,94	3,70	1,88	7,47	2,78		
45-49	6,35	4,45	4,76	5,37	11,07	9,80	6,39	4,39	4,79	5,29	11,14	9,67		
50-54	18,35	5,20	10,00	6,97	28,41	12,13	18,81	5,33	10,25	7,15	29,13	12,43		
55-59	27,60	20,63	31,43	26,13	59,02	46,66	27,92	20,87	31,79	26,43	59,70	47,20		
60-64	41,28	26,25	35,96	26,25	77,23	52,49	44,91	28,70	39,12	28,70	84,01	57,38		
65-69	26,04	14,81	29,51	15,45	55,58	30,31	40,18	22,22	45,53	23,18	85,75	45,48		
70-74	36,49	19,13	30,93	13,14	67,46	32,28	35,18	17,60	29,82	12,09	65,04	29,71		
75-79	22,67	20,81	13,23	13,44	35,90	34,26	22,59	20,17	13,18	13,02	35,79	33,20		
80-84	25,90	24,14	21,11	14,94	47,04	39,10	28,33	25,00	23,09	15,47	51,46	40,49		
85 +	9,61	15,68	5,77	10,74	15,38	26,42	11,93	19,30	7,17	13,22	19,09	32,53		
Total	220	155	190	136	410	291	242	167	212	148	454	315		

Ces chiffres doivent être considérés avec une grande prudence en raison des limites de la méthode utilisée.

Le taux de métastases synchrones était de 15,5% dans le Finistère, en moyenne, sur la période 1993-1997. Les données fournies par le Registre des tumeurs digestives de Côte d'Or pour 8 départements français sur l'année 1995 montraient une variation géographique du taux de cancers métastatiques au diagnostic entre 15,8% et 25% selon le département. Il est probable que le taux de cancers métastatiques au diagnostic dans le Finistère ne soit pas représentatif de l'ensemble des départements des régions Bretagne et Pays de la Loire. En Loire-Atlantique, le taux de cancers colorectaux métastatiques au diagnostic était proche de 19% en 1995. Il est également vraisemblable que les taux de cancers colorectaux métastatiques soient liés aux circonstances de découverte (dépistage, signes cliniques) et aux pratiques de prise en charge. Or une étude récente menée en Côte-d'Or et en Saône-et-Loire a mis en évidence la forte hétérogénéité géographique des pratiques de prise en charge du cancer colorectal [50, 51].

Les données de la littérature décrivent en outre une amélioration de la précocité du stade au diagnostic au cours des années 1990 et au début des années 2000. En utilisant des résultats observés en 1995 la méthode que nous avons utilisée surestime probablement le nombre de cancers métastatiques. Cet effet devrait être renforcé par la généralisation des programmes de dépistage à l'ensemble des départements. Cependant, le recul est insuffisant pour estimer avec précision l'influence du dépistage organisé sur l'évolution du stade au diagnostic, d'autant que la mise en place de ces programmes et les taux de participation de la population sont très hétérogènes d'un département à l'autre. En Bretagne, deux départements ont participé à l'expérimentation du dépistage organisé entre 2002 (l'Ille-et-Vilaine) et 2004 (le Finistère) et un département à partir de 2007 (les Côtes-d'Armor). En Pays de la Loire, un département (la Mayenne) a participé à l'expérimentation du dépistage organisé à partir de 2003.

A titre d'exemple, les résultats des premières campagnes de dépistage organisé réalisées en Bourgogne (52), montrent que le taux de métastases synchrones parmi les cas de cancer est de 20,3 % dans le groupe à qui a été proposé le dépistage (comprenant les non répondants), et de 27,5 % dans le groupe contrôle. Ce taux s'applique à la tranche d'âge ciblée par la campagne (50-74 ans). L'impact de ces campagnes à plus long terme reste encore à préciser. Au total, l'insuffisance des données disponibles concernant l'épidémiologie des métastases synchrones et surtout métachrones des cancers colorectaux ne nous a pas permis de réaliser les projections d'incidence avec une précision très satisfaisante.

2. Estimation du nombre de cas incidents de cancers colorectaux métastatiques traités par ligne de traitement

2.1. Première ligne

2.1.1. Deux régions confondues

Nous avons estimé, sur la base des incidences prévisionnelles fournies par le registre, le taux d'évolution moyen annuel entre 2005 et 2010 à 1,26 %. En 2006, le nombre de nouveaux cas de cancers métastatiques peut ainsi être estimé à 1273. Parmi ces cas, environ 545 cas soit **42,8 % des cas incidents ont été traités en première ligne (hors essais)**.

2.1.2. Bretagne

Nous avons estimé, sur la base des incidences prévisionnelles fournies par le registre, le taux d'évolution moyen annuel entre 2005 et 2010 à 1,099 %. En 2006, le nombre de nouveaux cas de cancers métastatiques peut donc être estimé à 612. Parmi ces cas, environ 301 cas, soit **49,18 % de cas incidents ont été traités en première ligne (hors essais)**.

2.1.3. Pays de Loire

Nous avons estimé, sur la base des incidences prévisionnelles fournies par le registre, le taux d'évolution moyen annuel entre 2005 et 2010 à 1,40 %. En 2006, le nombre de nouveaux cas de cancers métastatiques peut ainsi être estimé à 661. Parmi ces cas, environ 243 cas soit **36,76 % des cas incidents ont été traités en première ligne (hors essais)**.

2.2. Deuxième ligne

Pour un traitement de 1^{ère} ligne on compte 0,7321 traitement de 2^{ème} ligne.

3. Prévisions des coûts des chimiothérapies des nouveaux cancers colorectaux métastatiques en 2010

3.1. Hypothèse de stabilité des prescriptions en 2010 par rapport à 2005 aux tarifs 2008

3.1.1. Prévisions globales

En ligne 1, les traitements par oxaliplatine représentaient en 2006 environ 43 % de l'ensemble des traitements, les traitements par bevacizumab et irinotecan représentent environ 28 % ; et les traitements à base de cetuximab représentent 1 % des prescriptions.

L'hypothèse selon laquelle l'apparition d'un générique pour l'irinotecan en Juillet 2009 ne modifierait pas le coût unitaire du médicament est retenue. De même, l'hypothèse selon laquelle l'existence d'un générique pour l'oxaliplatine depuis 2007 ne modifierait pas le coût unitaire du médicament est retenue. En supposant par ailleurs que les répartitions en ligne 1 et en ligne 2 restent inchangées en 2010, le coût global estimé pour chaque type de traitement est le suivant :

	Effectif	Coût
Cas incidents en 2010		1338
Cas traités en 2010 (1 ^{ère} ligne)		585
<i>Dont bevacizumab</i>	162	4 229 609,56
<i>dont cetuximab</i>	4	152 904,08
<i>dont irinotecan</i>	157	1 834 898,05
<i>dont oxaliplatine</i>	250	2 279 302,07
Cas traités en 2010 (2 ^{nde} ligne)		428
<i>Dont bevacizumab</i>	27	704 740,31
<i>dont cetuximab</i>	65	1 506 571,41
<i>dont irinotecan</i>	218	2 049 896,61
<i>dont oxaliplatine</i>	110	866 199,26

Le coût global de l'ensemble des traitements serait de l'ordre de **8,5M€ en 2010 pour les traitements en première ligne** et de plus de **5,1 M€ en 2^{de} ligne**.

3.1.2. Prévisions en Bretagne

Les traitements par oxaliplatine en L1 représentaient en 2006 environ 44 % de l'ensemble des traitements, les traitements par bevacizumab et irinotecan représentent environ 28 % ; et les traitements à base de cetuximab représentent 1 % des prescriptions.

En supposant que les répartitions en ligne 1 et en ligne 2 restent inchangées en 2010, le coût global estimé pour chaque type de traitement est le suivant :

Bretagne	Effectif	Coût
Cas incidents en 2010		639
Cas traités en 2010 (1 ^{ère} ligne)		315
<i>Dont bevacizumab</i>	85	2 418 909
<i>dont cetuximab</i>	2	77 282
<i>dont irinotecan</i>	90	993 389
<i>dont oxaliplatine</i>	138	1 167 694
Cas traités en 2010 (2 ^{nde} ligne)		217
<i>Dont bevacizumab</i>	15	355 059
<i>dont cetuximab</i>	24	502 584
<i>dont irinotecan</i>	108	867 378
<i>dont oxaliplatine</i>	70	575 929

Le coût global de l'ensemble des traitements en Bretagne serait de l'ordre de **4,7M€ en 2010 pour les traitements en première ligne** administrés en Bretagne, et **2,3M€ en 2^{de} ligne**.

3.1.3. Prévisions en Pays de Loire :

Les traitements par oxaliplatine en L1 représentaient en 2006 environ 44 % de l'ensemble des traitements, les traitements par bevacizumab représentaient environ 30 % des prescriptions, les traitements à base d'irinotecan représentaient environ 26 % ; et les traitements à base de cetuximab représentent 1 % des prescriptions.

En supposant que les répartitions en ligne 1 et en ligne 2 restent inchangées en 2010, le coût global estimé pour chaque type de traitement est le suivant :

Pays de Loire	Effectif	Coût
Cas incidents en 2010	699	
Cas traités en 2010 (1 ^{ère} ligne)	257	
<i>Dont bevacizumab</i>	77	1 826 472
<i>dont cetuximab</i>	2	69 868
<i>dont irinotecan</i>	66	886 255
<i>dont oxaliplatine</i>	112	1 107 579
Cas traités en 2010 (2 ^{nde} ligne)	205	
<i>Dont bevacizumab</i>	13	356 266,29
<i>dont cetuximab</i>	41	1 036 555,87
<i>dont irinotecan</i>	111	1 286 215,98
<i>dont oxaliplatine</i>	40	292 917,47

Le coût global de l'ensemble des traitements administrés en Pays de Loire serait de l'ordre de **3,9M€ en 2010 pour les traitements en première ligne** administrés en Pays de Loire et **3M€ pour en 2^{de} ligne**.

3.2. Analyse de sensibilité : variation des proportions de cas traités, des habitudes de prescription et du nombre de traitements administrés en 2^{nde} ligne

Avec l'arrivée du cetuximab en juin 2004, les administrations des protocoles à base d'oxaliplatine ont diminué pendant l'année 2005 et semblent s'équilibrer par la suite. L'utilisation de l'irinotecan apparaît stable pendant l'année 2006.

Concernant l'évolution des thérapies ciblées, bevacizumab connaît une première AMM dans le cancer colorectal métastatique associé au 5FU avec ou sans irinotecan en juillet 2005 qui sera étendue en février 2008 à toutes les lignes de traitements et en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. Quant au cetuximab, son extension récente d'AMM à toutes les lignes de traitement et en association avec une chimiothérapie reste soumise à 2 facteurs limitants que sont le récepteur EGFR positif et le gène KRAs non muté.

Les résultats en terme de réponse avec les thérapies ciblées sont supérieurs à ceux obtenus avec les thérapies conventionnelles seules. C'est un critère majeur pour envisager secondairement une résecabilité des métastases hépatiques. De plus, les techniques opératoires s'améliorent. Les résultats en survie globale sont également très encourageants et rendent incontournable l'administration de ces nouvelles thérapies aux patients.

Par ailleurs, des progrès sont effectués dans la définition de facteurs prédictifs d'efficacité et de toxicité ce qui conduit le praticien à mieux cibler la thérapeutique pour son patient.

3.2.1. En cas de variation de la proportion de cas incidents traités par chimiothérapie en 1^{ère} ligne

3.2.1.1. *Variation des cas incidents traités total*

Total	Effectif	Coût
Cas incidents en 2010	1338	
50% de cas traités en 2010 (1 ^{ère} ligne)	669	
<i>Dont bevacizumab</i>	189	4 938 934
<i>dont cetuximab</i>	5	178 547
<i>dont irinotecan</i>	183	2 142 619
<i>dont oxaliplatine</i>	292	2 661 551
60% de cas traités en 2010 (1 ^{ère} ligne)	803	
<i>Dont bevacizumab</i>	227	5 926 721
<i>dont cetuximab</i>	6	214 256
<i>dont irinotecan</i>	220	2 571 142
<i>dont oxaliplatine</i>	350	3 193 861
70% de cas traités en 2010 (1 ^{ère} ligne)	937	
<i>Dont bevacizumab</i>	263	6 859 942
<i>dont cetuximab</i>	7	247 993
<i>dont irinotecan</i>	262	3 062 545
<i>dont oxaliplatine</i>	405	3 696 767

En considérant que la moitié des cas incidents 2010 seront traités, le montant global des traitements en 2010 serait **de l'ordre de 9,9M€** En augmentant cette proportion à 60 %, le montant des traitements **s'élèverait à 11,9M€** Si la proportion de cas traités est de 70 %, le montant consacré pour ces traitements serait **de l'ordre de 13,9M€**

3.2.1.2. *Variation des cas incidents traités en Bretagne*

Total	Effectif	Coût
Cas incidents en 2010	1338	
50% de cas traités en 2010 (1 ^{ère} ligne)	319	
<i>Dont bevacizumab</i>	86	2 454 023
<i>dont cetuximab</i>	2	78 404
<i>dont irinotecan</i>	91	1 007 810
<i>dont oxaliplatine</i>	140	1 184 644
60% de cas traités en 2010 (1 ^{ère} ligne)	383	
<i>Dont bevacizumab</i>	103	2 944 828
<i>dont cetuximab</i>	3	94 085
<i>dont irinotecan</i>	110	1 209 372
<i>dont oxaliplatine</i>	168	1 421 573
70% de cas traités en 2010 (1 ^{ère} ligne)	447	
<i>Dont bevacizumab</i>	120	3 435 632
<i>dont cetuximab</i>	3	109 766
<i>dont irinotecan</i>	128	1 410 934
<i>dont oxaliplatine</i>	196	1 658 502

Si 50 % des cas bretons sont traités en 2010, le coût s'élèverait à **4,7M€** en Bretagne. Si le nombre de cas traités est de 60 %, le coût total de traitement s'élèverait à **5,7M€** Si le nombre de cas traités est de 70 %, le coût total de traitement s'élèverait à **6,6M€ en Bretagne**

3.2.1.3. *Variation des cas incidents traités en Pays de Loire*

Total	Effectif	Coût
Cas incidents en 2010	699	
50% de cas traités en 2010 (1 ^{ère} ligne)	350	
<i>Dont bevacizumab</i>	105	2 486 165
<i>dont cetuximab</i>	2	95 103
<i>dont irinotecan</i>	90	1 206 356
<i>dont oxaliplatine</i>	152	1 507 619
60% de cas traités en 2010 (1 ^{ère} ligne)	419	
<i>Dont bevacizumab</i>	126	2 983 398
<i>dont cetuximab</i>	3	114 124
<i>dont irinotecan</i>	108	1 447 627
<i>dont oxaliplatine</i>	182	1 809 142
70% de cas traités en 2010 (1 ^{ère} ligne)	489	
<i>Dont bevacizumab</i>	147	3 480 631
<i>dont cetuximab</i>	3	133 145
<i>dont irinotecan</i>	126	1 688 899
<i>dont oxaliplatine</i>	213	2 110 666

Si 50 % des cas incidents de Pays de Loire sont traités en 2010, le coût total des traitements serait **de l'ordre de 5,3M€**. Dans le cas où 60 % des cas incidents seraient traités, le coût s'élèverait environ à **6,3M€**. Si la proportion de cas traités est de 70 % des cas incidents de Pays de Loire, le coût des traitements s'élèverait à **7,4M€**.

3.2.2. En cas de variation de la répartition des traitements

3.2.2.1. *Estimation des coûts totaux en 2010, en faisant l'hypothèse d'un traitement à base de bevacizumab en 1^{ère} ligne et de cetuximab en 2^{nde} ligne*

En 2010, si tous les patients étaient traités en 1^{ère} ligne par du bevacizumab, le coût s'élèverait à **un coût total de l'ordre de 15M€**. Si tous les patients recevant une 2^{nde} ligne étaient traités par cetuximab, le coût de traitement en 2^{nde} ligne s'élèverait à **près de 10M€**.

3.2.2.2. *Estimation des coûts totaux en 2010 en Bretagne, en faisant l'hypothèse d'un traitement à base de bevacizumab en 1^{ère} ligne et de cetuximab en 2^{nde} ligne*

En Bretagne, en 2010, si tous les patients étaient traités en 1^{ère} ligne par du bevacizumab, le coût s'élèverait à **plus de 9M€**. Si tous les patients recevant une 2^{nde} ligne étaient traités par cetuximab, le coût de traitement en 2^{nde} ligne s'élèverait à **4,5M€ environ**.

3.2.2.3. *Estimation des coûts totaux en 2010 en Pays de Loire, en faisant l'hypothèse d'un traitement à base de bevacizumab en 1^{ère} ligne et de cetuximab en 2^{nde} ligne*

En Pays de Loire, en 2010, si tous les patients étaient traités en 1^{ère} ligne par bevacizumab, le coût s'élèverait à **plus de 6M€**. Si tous les patients recevaient du cetuximab en 2^{nde} ligne en Pays de Loire, le coût s'élèverait à **5,2M€ environ**.

3.2.3. En cas de variation du nombre de patients traités en 2^{nde} ligne

3.2.3.1. Variation du nombre total des patients traités en 2^{nde} ligne

	Variation +10%		Variation -10%	
	Effectif	Coût	Effectif	Coût
Nombre de cas traités en 2 ^{nde} ligne	461		377	
Dont bevacizumab	30	775 214	25	634 266
Dont cetuximab	71	1 657 229	58	1 355 914
Dont irinotecan	240	2 254 886	196	1 844 907
Dont oxaliplatine	121	952 819	99	779 579
Total		5 640 148		4 614 667

En considérant une variation de $\pm 10\%$ du nombre de cas traités en 2^{nde} ligne, on obtient une fourchette de 377 à 461 cas, et le coût global en 2^{nde} ligne varierait entre **4,6M€ et 5,6M€**

3.2.3.2. Variation du nombre de patients traités en 2^{nde} ligne en Bretagne

	Variation +10%		Variation -10%	
	Effectif	Coût	Effectif	Coût
Nombre de cas traités en 2 ^{nde} ligne	238		200	
Dont bevacizumab	16	390 565	13	319 553
Dont cetuximab	27	552 842	22	452 326
Dont irinotecan	119	954 116	97	780 640
Dont oxaliplatine	77	633 522	63	518 336

Une variation de $\pm 10\%$ des cas traités en Bretagne en 2^{nde} ligne entraîne une variation de coût comprise entre **2,07M€ et 2,53M€**

3.2.3.3. Variation du nombre de patients traités en 2^{nde} ligne en Pays de Loire

	Variation +10%		Variation +10%	
	Effectif	Coût	Effectif	Coût
Nombre de cas traités en 2 ^{nde} ligne	225		184	
Dont bevacizumab	14	391 893	11	320 640
Dont cetuximab	45	1 140 211	37	932 900
Dont irinotecan	122	1 414 838	100	1 157 594
Dont oxaliplatine	44	322 209	36	263 626

Une variation de 10% des cas traités en Pays de Loire en 2^{nde} ligne entraîne une variation de coût comprise entre **2,67M€ et 3,27M€**

DISCUSSION

1. Cas incidents traités

Les recommandations de l'ASCO (2004) préconisaient le traitement des tumeurs avec métastases par une chimiothérapie (53). Toutefois, l'IRDES soulignait par ailleurs que les pratiques s'éloignaient parfois des recommandations (54).

Notre rapport illustre cette différence, la proportion estimée de cas de cancers colorectaux métastatiques traités en 2010 s'élevant à 43 %. Une étude du registre des cancers digestifs de Bourgogne montrait que 20 % des patients de moins de 65 ans ne recevaient pas de chimiothérapie (4). Une telle différence peut s'expliquer par différents éléments :

- la non exhaustivité des traitements : en effet, notre étude portait davantage sur les traitements innovants en référence aux traitements conventionnels à base d'irinotecan ou d'oxaliplatine, sans tenir compte des traitements ne comportant aucune de ces molécules (acide folinique : LV5FU2, FUFOL, 5FU : capécitabine ou UFT)
- la non prise en compte des traitements chirurgicaux. Ainsi ils seraient dans le registre, mais ne seraient pas dans la base OMIT : une étude (Etude de la prise en charge des CCRM en Pays de Loire) du registre des cancers a montré qu'une chirurgie seule intervenait dans 21% des cancers du côlon de stade 4 ; et dans 29 % des cancers du rectum du stade 4.
- l'étude de la bibliographie montrait qu'une variation géographique existait pour la pratique de la chimiothérapie adjuvante (en 1995, 24 % des patients recevaient une chimiothérapie adjuvante, variant de 10 à 40 %). (51).
- nos chiffres sont basés sur l'hypothèse d'un taux de croissance annuel moyen des cancers colorectaux métastatiques équivalent sur la période 2005-2010.

2. Limites de la présente étude

L'étude s'est limitée aux coûts induits par l'administration et la surveillance des chimiothérapies, et par les hospitalisations et prescriptions de facteurs de croissance liées aux effets indésirables qu'elles ont entraîné. Le coût des consultations de généralistes ou de spécialistes pour les effets indésirables digestifs, cutanés et neurologiques, bien que relativement fréquents, n'a pu être recueilli avec précision, et nous a paru négligeable en regard du coût des hospitalisations et des prescriptions de facteurs de croissance. Le coût des chimiothérapies est par ailleurs sous-évalué dans la mesure où certains traitements se sont prolongés au-delà de la période de suivi (12 mois à partir du début de la chimiothérapie); cette sous-évaluation est cependant faible, car ces situations étaient très peu fréquentes (6 % des cas). Il est possible que le coût des transports ne reflète pas réellement le coût total de remboursement par l'assurance maladie étant donné que nous avons considéré comme négligeable le nombre de patients provenant d'un autre département d'une part, et que nous avons calqué pour tous les centres la répartition par type de transport sur les centres anticancéreux.

Ce coût ne doit pas être interprété comme étant le coût direct global de prise en charge d'un patient atteint d'un cancer colorectal métastatique. En effet, les coûts induits par les interventions chirurgicales ou les radiothérapies possiblement associées n'ont (volontairement) pas été pris en compte.

3. Conséquences indirectes des surcoûts

Les hypothèses à la base des modélisations du rapport coût résultats des actions de dépistage du cancer colorectal comprennent une estimation du coût moyen de prise en charge des patients atteints de cancer en fonction du stade d'extension du cancer au moment du diagnostic. Les chiffres utilisés dans les modélisations françaises étaient pour les cancers métastatiques au moment du diagnostic :

- en 2002 : 17 384 € (variant de 13 907 € à 20 861 € dans l'étude de sensibilité (Lejeune 2003 (55), chiffres issus d'une étude menée en population générale dans le Calvados (Bouvier 2003 (56))
- en 2004 : 35 059 € (au cours des 12 mois suivant la date de diagnostic) (Clerc 2007 (57))
- en 2003 : 28 900€ de soins médicaux directs (hospitalisations, ambulatoire) dont 28 000€ pris en charge par l'assurance maladie.

Ces coûts moyens, incluant le diagnostic, le bilan d'extension, les éventuelles interventions chirurgicales et radiothérapies associées aux chimiothérapies, sont inférieurs aux seuls coûts moyens liés à la chimiothérapie calculés dans notre étude. Il faut cependant tenir compte du fait que, si on considère les effectifs estimés de cas incidents métastatiques, seul un patient sur deux aurait reçu l'une des chimiothérapies suivies par l'OMIT (qui correspondant aux molécules préconisées).

Les surcoûts induits par les chimiothérapies ciblées pour ces patients, et l'augmentation de la proportion d'interventions chirurgicales pour tumeurs et/ou métastases rendues résécables par l'utilisation des thérapies ciblées, pourraient conduire à dépasser les chiffres maximaux retenus dans les modélisations, et seraient susceptibles d'en modifier les conclusions, au profit de stratégies de dépistage plus « intensives ».

4. A propos des effets indésirables et de leur coût

Les effets indésirables identifiés concernent le plus souvent, non une seule molécule, mais l'ensemble de celles faisant partie des protocoles thérapeutiques. Ainsi, ce sont les effets indésirables de l'irinotécan et du 5 FU qui sont repérés lors de l'étude des traitements « à base d'irinotécan » (protocole *folfiri*). Une étude américaine de 2002 (58) a estimé, à partir de données d'observation (groupes comparés non randomisés, patients traités par le 5FU plus jeunes que ceux non traités) avec un recul de 10,5 mois, l'incidence et le coût différentiels des hospitalisations provoquées par les effets indésirables « possibles » du 5 FU. L'incidence différentielle était estimée à + 23 hospitalisations pour 100 patients traités (31 % – 8 % = 23%), et le surcoût de ces hospitalisations à 2 716 \$ par patient.

Dans notre étude, qui repose elle aussi sur des données d'observation (patients sous traitement à base de bevacizumab ou cetuximab plus jeunes que ceux sous traitement à base d'irinotecan ou d'oxaliplatine, lignes de traitement différentes),

- les traitements à base de **cetuximab** (correspondant pour l'essentiel aux protocoles cetuximab – irinotecan (85 %) et cetuximab – irinotecan+ 5FU+acide folique (13,5 %)) occasionnent des effets indésirables entraînant des hospitalisations ou des prescriptions de facteurs de croissance chez **30% moins de patients que les traitements à base d'irinotécan** (correspondant pour l'essentiel aux protocoles irinotecan+ 5FU+acide folique (92 %) et irinotecan en monothérapie (5 %)), ce qui se traduit par un **moindre coût par traitement, lié aux effets indésirables, d'un tiers** (308 € en valeur absolue) ;
- les traitements à base de **bevacizumab** (correspondant pour l'essentiel aux protocoles bevacizumab - irinotecan+ 5FU+acide folique (83 %) et beva- oxaliplatine+ 5FU+acide folique (10 %)) entraînent des effets indésirables ayant pour conséquence des hospitalisations ou des prescriptions de facteurs de croissance **chez 4 % moins de patients que les traitements à base d'oxaliplatine** (comportant pour l'essentiel les protocoles oxaliplatine+ 5FU+acide folique (84 %) et capécitabine-oxaliplatine (10 %)) **ou à base d'irinotécan** (correspondant pour l'essentiel aux protocoles irinotecan+ 5FU+acide folique (92 %) et irinotecan en monothérapie (5 %)), avec un **moindre coût différentiel lié aux toxicités de respectivement 55 € (-6 %) et 68 € (-7,4 %)**

LISTE DES ABBREVIATIONS

5 FU : Fluorouracile

ADN : Acide Desoxyribo Nucléique

AJCC : American Joint Comitee on Cancer

ALD : Affection Longue Durée

AMI : Acte médical infirmier

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARH : Agence régionale de l'hospitalisation

ATIH : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation

BEVA : Bevacizumab

CET : Cetuximab

CIM : Classification internationale des maladies

CMA : Complication Morbidité Associée

EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor

FDA : Food and Drug Administration

GHS : Groupe Homogène de Séjour

GHM : Groupe Homogène de Malade

HJ : Hospitalisation de Jour

HC : Hospitalisation Conventiionnelle

ICM : Indice Comparatif de Mortalité

InCA : Institut National du Cancer

IRI : Irinotécan

PTT : Protocole temporaire de traitement

OMIT : Observatoire du médicament et de l'innovation thérapeutique

OXA : Oxaliplatine

PDL : Pays de Loire

PMSI : Programme de Médicalisation des systèmes d'information

SMA : Situation médicalement acceptable

SMJ : Situation médicale à justifier

SNA : Situation non acceptable

T2A : Tarification à l'activité

TIS : Taux d'incidence standardisé

VEGF : Vascular endothelial Growth Factor

GLOSSAIRE

La majorité des définitions est issue du dictionnaire médical Flammarion, 7^{ième} Edition. 2001. Les autres sources seront précisées en n
+ote de bas de page

Agent antinéoplasique : Terme générique désignant toute substance utilisée dans le but de détruire les cellules cancéreuses ou d'en empêcher la prolifération.

Alopécie : Chute de cheveux ou de poils, aigue ou progressive, congénitale ou acquise, localisée ou diffuse.

Angiogénèse tumorale : Elaboration par l'endothélium vasculaire de néovaisseaux.

Anticorps monoclonal : Anticorps homologues, strictement identiques, issus d'un même clone plasmocytaire, ayant donc tous la même classe (isotype), les mêmes allotypes, les mêmes idiotypes, la même spécificité fine pour l'antigène lorsque celui-ci est connu.

Antimétabolite : substance de structure chimique voisine de celle d'un métabolite, se substituant à celui-ci et perturbant de ce fait la chaîne métabolique.

Apoptose : Mort cellulaire isolée programmée, terminant le cycle normal d'une cellule et créant les conditions physiologiques de son remplacement.

Asthénie : Affaiblissement prononcé et généralisé sans relation de cause à effet avec le travail ou l'effort.

Bolus : Administration rapide d'un médicament par voie veineuse. L'administration en bolus s'oppose à la voie intraveineuse lente et à la perfusion.

Choc anaphylactique : Choc qui se développe quelques minutes après l'injection d'un antigène vis-à-vis duquel l'animal ou le sujet était déjà sensibilisé, dans les conditions propres de l'anaphylaxie.

CIM : Classification Internationale des Maladies : « Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes ». La CIM permet le codage des maladies, des traumatismes et de l'ensemble des motifs de recours aux services de santé²³.

Comorbidités associées (CMA) : variable intervenant pour classer le résumé de séjour (RSS) dans un seul GHM²⁴.

²³ Source : wikipedia

²⁴ Source : ATIH (<http://www.atih.sante.fr/?id=0002300005FF>). Consulté le 23/09/2008

GHM : Le groupe homogène de malades est la catégorie élémentaire de la classification médico-économique propre au programme de médicalisation des systèmes d'information en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie. La classification des GHM repose sur le classement de la totalité des séjours produits dans le champ décrit par le PMSI en un nombre limité de groupes de séjours, dits GHM, cohérents en termes médicaux et de coûts. Elle permet un classement exhaustif et exclusif : tout séjour aboutit dans l'un des groupes de la classification et dans un seul, selon un algorithme (arbre de décision) qui se fonde sur les informations médicoadministratives contenues dans le résumé de sortie standardisé²⁵.

GHS : Le groupe homogène de séjour est la donnée facturable du GHM. La très grande majorité des GHM n'ont qu'un seul GHS, mais dans certains cas, il peut y en avoir deux ou plus quand l'information déterminante du tarif n'est pas contenue dans le RSA, version anonymisée du RSS.²⁶

Hydrolyse : Scission d'une molécule biologique en ses différents constituants par fixation d'une molécule d'eau.

Incidence : Nombre de cas de maladie qui ont commencé ou des personnes qui sont tombées malades, pendant une période donnée et pour une population déterminée²⁷. Définition OMS

Indice Comparatif de Mortalité (ICM) : rapport entre le nombre de décès observés dans le département et le nombre de décès attendus. Ce dernier chiffre est calculé en appliquant à la population du département les taux de mortalité nationaux par âge et sexe. Lorsque l'indice est supérieur à 100, la mortalité du département est supérieure à la moyenne française, indépendamment de la structure par âge et sexe de la zone en question.

Pathologie intercurrente : Pathologie qui survient comme phénomène surajouté, au cours de l'évolution d'une situation donnée.

Ligne thérapeutique ou ligne de traitement : correspond à un traitement avec la même molécule principale.

Métastase : Transport d'un point à un autre de l'organisme de produits pathologiques issus d'une lésion quelconque, entraînant la reproduction à distance d'une lésion analogue à la première.

Myalgie : Douleur musculaire spontanée ou provoquée par la palpation.

Neuropathies périphériques : Dénomination très générale, utilisée surtout dans la littérature anglo-saxonne, indiquant l'existence d'une affection du système nerveux périphérique.

Neutropénies : Baisse du nombre de granulocytes neutrophiles circulants au dessous de 1800/mm³.

Progression : Dans cette étude, il s'agit de l'évolution de la maladie du point de vue du médecin.

Protéinurie : Présence permanente ou intermittente de protéine en quantité notable dans l'urine.

²⁵ Source : ATIH (<http://www.atih.sante.fr/?id=0000100002FF>) Consulté le 23/09/2008

²⁶ <http://www.urcam.assurance-maladie.fr/index.php?id=10137&print=1> (consultation du 25/09/07)

²⁷ Définition de l'OMS

PMSI : Le programme de médicalisation des systèmes d'information permet une description synthétique standardisée de l'activité médicale des établissements de santé. Il repose sur l'enregistrement systématique minimal de données médico-administratives normalisées dans un recueil standard d'information, et sur leur traitement automatisé²⁸.

Résection : Action de couper, de retrancher une portion d'organe en rétablissant la continuité de sa fonction.

Récepteur : Les récepteurs sont des protéines constituées par divers domaines contenant par définition au moins un site de liaison avec un ligand naturel.

Syndrome main pied : Egalement appelé érythrodermie palmaire-plantaire – EPP, le syndrome main-pied est un effet secondaire qui peut être provoqué par certaines chimiothérapies (notamment le 5FU et la capécitabine). Ce syndrome se caractérise par une rougeur et une sensibilité de la paume des mains et de la plante des pieds, qui peuvent s'accompagner de desquamation. Dans les régions atteintes, la peau peut devenir sèche et s'écailler, et une insensibilisation ou des picotements peuvent apparaître. Le syndrome d'enflure des mains et des pieds peut être inconfortable et empêcher de réaliser les activités quotidiennes.

Syndrome cholinergique aigu : Ce syndrome associe diarrhée précoce, sueurs profuses, crampes abdominales, larmoiements, myosis et hypersalivation et survient au cours de la perfusion. Il doit être traité par des atropiniques et doit inciter à la prudence pour la répétition des doses²⁹

Syndrome de Gilbert : Ce syndrome se traduit par un trouble secondaire à une anomalie héréditaire du transport et de la transformation de la bilirubine au niveau du foie. Cette anomalie est liée à un déficit en enzymes. La maladie de Gilbert fait partie des hyperbilirubinémies dues à un défaut d'élimination de la bilirubine, alors que l'hémolyse (éclatement des globules rouges) est à l'origine d'une hyperbilirubinémie due à un excès de "fabrication" de bilirubine.³⁰

« Stop & go » : Attitude thérapeutique qui consiste à interrompre le traitement lorsque la tumeur régresse puis à le reprendre lorsque la tumeur progresse de nouveau.

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) : Protéine dont le rôle dans l'organisme est de déclencher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogénèse) qui est nécessaire pour accompagner la croissance des tissus et le développement des organes du corps humain.³¹

²⁸ Source : ATIH (<http://www.atih.sante.fr/?id=0000100002FF>). Consulté le 23/09/2008.

²⁹ http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Complements/g09_comp46.html#Tox. (consultation du 25/09/07)

³⁰ [http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/gilbert-\(maladie-de\)-2062.html](http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/gilbert-(maladie-de)-2062.html). Consultation le 25/09/07

³¹ http://fr.wikipedia.org/wiki/Vascular_endothelial_growth_factor Consultation le 23/09/2008

ANNEXES

ANNEXES

ANNEXE 1.	Evénements indésirables des traitements étudiés	146
ANNEXE 2.	Protocoles recensés dans l'étude	151
ANNEXE 3.	Grille de recueil de données complémentaire dans les dossiers des patients	155
ANNEXE 4.	Méthode de calcul du coût d'un transport sanitaire.....	159
ANNEXE 5.	Attractivité spécifique des établissements de santé.....	163
ANNEXE 6.	Recommandations pour la prescription des facteurs de croissance hématopoïétique	165
ANNEXE 7.	Méthode de calcul du coût des facteurs de croissance de la lignée rouge	167
ANNEXE 8.	Etablissements ayant participé à l'étude.....	171
ANNEXE 9.	Détail des analyses du nombre de doses.....	174
ANNEXE 10.	Détail des analyses des coûts des traitements à base d'irinotécan.....	180
ANNEXE 11.	Détail des analyses des coûts des traitements à base d'oxaliplatine.....	186
ANNEXE 12.	Détail de l'analyse des coûts des traitements à base de bevacizumab.....	192
ANNEXE 13.	Détail de l'analyse des coûts des traitements à base de cetuximab	198
ANNEXE 14.	Détail de l'analyse des coûts des traitements prescrits en 1e ligne	204
ANNEXE 15.	Détail de l'analyse des coûts des traitements prescrits en 2 ^e ligne	210
ANNEXE 16.	Synthèse des résultats.....	216
ANNEXE 17.	Prévisions du nombre de cancers colorectaux métastatiques des 2 régions en 2010 et 2015..	221
ANNEXE 18.	Références	223

**ANNEXE 1. Evénements indésirables
des traitements étudiés**

Source : Vidal 2006

Evénements indésirables des traitements étudiés

	5FU	Irinotécan	Oxaliplatine	Cétuximab	Bevacizumab
Troubles gastro-intestinaux	<ul style="list-style-type: none"> * Stomatite * Ulcération * saignements digestifs * Hémorragie digestive (exceptionnelle) * diarrhées * Mucite * Nausée * Vomissement 	<ul style="list-style-type: none"> * Diarrhées tardives * Nausées et vomissements * Déshydratation * Constipation * Occlusion intestinale (rare) * Perforation intestinale (rare) * Anorexie (peu sévère) * Douleur abdominale (peu sévère) * Stomatite (peu sévère) * Pancréatite symptomatique ou asymptomatique 	<ul style="list-style-type: none"> * Diarrhées * Nausées et vomissements * Constipation * Stomatites/mucites * dyspepsie * Reflux gastro oesophagien * Obstruction intestinale (peu fréquent) * Ileus (peu fréquent) * Colite, incluant les diarrhée à Clostridium difficile * Douleur abdominale 	<ul style="list-style-type: none"> * Diarrhées * Nausées et vomissements * Constipation * Stomatites/mucites 	<ul style="list-style-type: none"> * Perforations gastro-intestinales
Atteintes hématologiques et du système lymphatique	<ul style="list-style-type: none"> * Neutropénie * Anémie (plus rare) * Thrombocytopénie 	<ul style="list-style-type: none"> * Neutropénie * Anémie * Thrombocytopénie 	<ul style="list-style-type: none"> * Neutropénie * Anémie * Thrombocytopénie * Leucopénie * lymphopénie * Thrombocytopénie immunoallergique (rare) * Anémie hémolytique (rare) 		
Infection		<ul style="list-style-type: none"> * <i>Episodes infectieux</i> 	<ul style="list-style-type: none"> * <i>Infection</i> * <i>Rhinites, Infection des voies respiratoires supérieures, neutropénie fébrile/neutropénie septique</i> 		
Affections du système immunitaire		<ul style="list-style-type: none"> * Réaction allergique 	<ul style="list-style-type: none"> Allergie/réaction allergique 		

Evénements indésirables des traitements étudiés

Troubles du métabolisme et de la nutrition	* Anorexie		* Anorexie * Anomalie de la glycémie * Hypokaliémie * Anomalie de la natrémie * déshydratation * Acidose métabolique (peu fréquent) * hypomagnésémie	Hypomagnésémie	
Affection psychiatrique			* Dépression * Insomnie * Nervosité (peu fréquent)		
	5FU	Irinotécan	Oxaliplatine	Cétuximab	Bevacizumab
Affection du système nerveux	Ataxie cérébelleuse * Neuropathie optique		* Neuropathie périphérique sensitive, exacerbé par le froid grade 3 * troubles sensitifs * Altération du goût * Céphalées * Etourdissement * Névrite motrice * Méningisme * dysarthrie (rare)		*
Affection oculaire	* Irritation oculaire * Erosion ou ulcération cornéenne * Hypersection lacrymale		* Conjonctivite, * Troubles visuels * Baisse transitoire de l'acuité visuelle (rare) * Troubles du champ visuel (rare) * Névrite optique (rare)	Conjonctivites	

Evénements indésirables des traitements étudiés

Affection auditive			*Ototoxicité (peu fréquent) * Surdité (rare)		
Affection vasculaire	* Ischémie myocardiques * troubles du rythme cardiaque	* Troubles cardio vasculaires : rare cas d'hypertension	* Epistaxis * Hémorragie * Bouffée vasomotrices * Hématurie * Thrombophlébite profonde * Embolie pulmonaire * Rectoragie		Hypertension artérielle * Hémorragie * thromboembolie * Thromboembolie artérielle * Thromboembolie veineuse * Insuffisance cardiaque congestive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	* Douleur précordiales * Modification transitoire de l'ECG IM (exceptionnelle)	* Troubles respiratoires : pneumopathies interstitielles mineures	* Dyspnée * Toux * Hoquet * Douleurs thoraciques *Pneumopathie interstitielle (rare) * Fibrose pulmonaire (rare)	Dyspnée * Pneumopathies interstitielles => Réaction d'hypersensibilité choc anaph	
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	* photosensibilisation * Coloration brunâtre du trajet veineux * Hyperpigmentation * Alopecie * Dermatite * Syndrome mains_pieds * Rash * Urticaire mineures	* Atteintes cutanées et sous cutanées Alopecies et éruptions cutanées	*Troubles cutanées * Alopecie * Exfoliation cutanée * Rash * Hyper sudation * Troubles des phanères	Réaction cutanée grade 3	
	5FU	Campto=Irinot�can	Eloxatine = Oxaliplatine	Erbitux=c�tuximab	Avastin = bevacizumab

Evénements indésirables des traitements étudiés

Affection musculosquelettique		Troubles musculo-squelettiques	* Douleur dorsales * Arthralgies * Douleurs osseuses		
Affection du rein et des voies urinaires			dyurie *Miction fréquentes et anormales		* Protéinurie
Troubles généraux		Asthénie sévère	* Fatigue *Fièvre * Asthénie * Douleur * Réaction au site d'injection		
Autres		* Syndrome cholinergique aigu (Diarhée précoce plus crampe abdominale, conjonctivite, rhinite, hypotension, vasodilatation, hypersudation, refroidissement, malaise, vertige, troubles visuels, myosis, larmoiement et hypersalivation survenant dans les 24heures suivant l'administration			* retard de cicatrisation des plaies

Source : Vidal

ANNEXE 2. Protocoles recensés dans l'étude

Protocole	Molécule/Association	Rythme d'administration	Recommandations 2006	Recommandations 2007	Recommandations 2008
Beva Folfiri	Beva	J1/J15	AMM : en L1 associé à 5FU/acide folinique avec ou sans irinotécan SMA : L2 si patient inclus dans un essai thérapeutique en L1		AMM : association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine toutes lignes confondues
	Lederfoline				
	5FU				
	5FU				
	Irinotecan				
Beva irinotécan	Beva	J1/J15	SMJ : Même condition que beva folfiri mais le patient doit présenter une toxicité au 5FU		
	Irinotecan				
Beva Folfox	Beva	J1/J15	SMJ : Justifié si CI irinotécan	PTT : Association avec Folfox en 2e ligne à raison de 5mg/kg/14 jours chez les patients n'ayant pas reçu de bevacizumab antérieurement	AMM : association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine toutes lignes confondues
	Lederfoline				
	5FU				
	Oxaliplatine				
Beva Oxaliplatine	Bevacizumab	J1/J15	SMJ : Idem Beva Folfox mais le patient doit présenter une toxicité au 5FU		
	Oxaliplatine				
Beva 5FU	Bevacizumab	J1/J15	AMM : en L1 associé à 5FU/acide folinique avec ou sans irinotécan	SNA : Au delà de la L2 après échec irinotécan et oxaliplatine	
	5FU				
Beva Capécitabine	Bevacizumab	J1/J15	SMJ : Justifié si CI 5FU	SMJ : Justifié si CI 5FU	
	Capécitabine				
Beva iri cetux	Bevacizumab	J1/J15	SMJ	SMJ	
	Irinotécan				
	Cetuximab				
Beva monothérapie	Beva	J1/J15	SNA quelle que soit la ligne de traitement		
Cetux Iri	Cetuximab	J1/J8 ou J1/J15	AMM : Après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan SMA : Expression	AMM : Après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan PTT : Expression connue ou inconnue de l'EGFR	AMM : EGFR positif et KRAS de type sauvage en association avec une chimiothérapie ou en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan ou en cas

	Irinotecan		connue ou inconnue de l'EGFR SMJ : Traitement sans progression préalable sous chimiothérapie à base d'irinotécan	Association avec irinotécan après échec de l'oxaliplatine	d'intolérance à l'irinotécan
Cetux Folfiri	Cetuximab	J1/J8 ou J1/J15	SMA : Association avec Folfiri SMJ : Traitement sans progression préalable sous chimiothérapie à base d'irinotécan	PTT : Association avec Folfiri SMJ : Association avec folfiri 1e ligne justifiée pour les patients non éligibles au bevacizumab	AMM : EGFR positif et KRAS de type sauvage en association avec une chimiothérapie ou en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan ou en cas d'intolérance à l'irinotécan
	Lederfoline				
	5FU				
	Irinotecan				
Cetux Folfox	Cetuximab	J1/J8 ou J1/J15	SMJ : Justifié si	SMJ : Justifié si	AMM : EGFR positif et KRAS de type sauvage en association avec une chimiothérapie ou en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan ou en cas d'intolérance à l'irinotécan
	Oxaliplatine				
	Lederfoline				
	5FU				
Cetux iri capé	Cetuximab	J1/J8 ou J1/J15	SMJ : Justifié si CI au 5FU	SMJ : Justifié si CI au 5FU	
	Irinotécan				
	Capécitabine				
Cetux monothérapie	Cetuximab	J1/J8 ou J1/J15	SMJ	SMJ	AMM : EGFR positif et KRAS de type sauvage en association avec une chimiothérapie ou en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan ou en cas d'intolérance à l'irinotécan
Folfiri	Lederfoline	J1/J15	AMM : Toute ligne	PTT : L2 après progression ou en cas de toxicité sous folfox	
	5FU				
	5FU				
	Irinotecan				
Capiri	Irinotecan	J1/J15	SMJ		
	Capécitabine	J1/J22			
Irinotécan tégafur	Irinotecan	J1/J15/J29	SMJ		
	Tégafur				
Irinotecan monothérapie	Irinotecan	J1/J15	AMM : Après échec d'un traitement ayant comporté du 5FU		
Folfox	Lederfoline	J1/J15	AMM : Toute ligne	AMM : Toute ligne	
	5FU				
	5FU				
	Oxaliplatine				

Capox	Oxaliplatine	J1/J15 ou J1/J22	SMJ => Justifié si toxicité au 5FU	
	Capécitabine		SMJ	
Tegafox	Oxaliplatine	J1/J22	SMJ	
	Tegafur			
Oxaliplatine monothérapie	Oxaliplatine	J1/J22	SMJ	SMJ
Tomox	Oxaliplatine	J1/J22	SMA => si toxicité ou CI au 5FU	PTT => si toxicité ou CI au 5FU
	raltitrexed			
Gemox	Oxaliplatine	J1/J15	SMJ	
	Gemcitabine			

**ANNEXE 3. Grille de recueil de données
complémentaire dans les dossiers des patients**

1. Caractéristiques du patient

Etablissement : _____

Région : Bretagne/PL

Statut : Public/ Privé

N° OMIT : _____

N° Identifiant établissement : _____

Age à l'inclusion : ____ ans

Date de naissance : /__/_/____/

Sexe : F M

Initiales du patient :

Initiales du nom__

Initiales du nom de jeune fille __

Initiales du prénom : __

Poids (en kg) : __

Date de diagnostic : /__/_/____/

Taille (en cm) : ____

Stade métastatique au diagnostic : Oui NonSurface corporelle : __, __m²

2. Caractéristiques de la pathologie

CIM : 18, 19 ou 20

Ligne de traitement : 1,2,3,4,5,6

-----PROTOCOLE-----

Chimiothérapie

Protocole : _____

Association : _____

Date de début : /__/_/____/

(A vérifier)

Date de fin : /__/_/____/

(A vérifier)

Cause d'arrêt du traitement : Décision médicale/ Décès/ Progression/ Fin de traitement/ Volonté du patient/
Toxicité (Si toxicité : saut au 4)

Nombre de cures : ____

Nombre de GHS en hospitalisation de jour : ____

Nombre de cures ayant nécessité une hospitalisation de plus de 2 jours : ____

Nombre de cures reportées ayant nécessité un déplacement : ____

Nombre de déplacements pour consultation : ____

Nombre de consultations le jour de la chimiothérapie (pour les établissements privés) : ____

Changement de protocole Oui Non

Raison de changement de protocole _____

Traitement suivant : _____

Facteurs de croissancePrescription de traitement coûteux (hors chimiothérapie) en prévention : Oui Non

Traitement prescrit : _____

Nombre d'injection : **Toxicités intercures « mineures »**Pour le Cetuximab : Toxicité cutanée Oui NonSi oui, consultation spécialisée : Oui NonPour l'oxaliplatine : Toxicité neurologique Oui NonSi oui, consultation spécialisée : Oui Non

Toxicité intercure 1 ou immédiate:

Nature de la toxicité : _____

Consultation spécialisée : Oui Non

Toxicité intercure 2 ou immédiate:

Nature de la toxicité : _____

Consultation spécialisée : Oui Non

Toxicité intercure 3 ou immédiate:

Nature de la toxicité : _____

Consultation spécialisée : Oui Non

Toxicité intercure 4 ou immédiate:

Nature de la toxicité : _____

Consultation spécialisée : Oui Non

Toxicité intercure 5 ou immédiate:

Nature de la toxicité : _____

Consultation spécialisée : Oui Non**Toxicités intercures « majeures » entraînant un saut de cures ou un coût important**

Toxicité intercure 1 ou immédiate:

Nature de la toxicité : _____

Nombre de fois où le patient à présenter la toxicité

Consultation spécialisée : Oui Non

Traitement : _____

Hospitalisation Oui Non

Nombre de jours d'hospitalisation : _____

Toxicité intercure 2 ou immédiate:

Nature de la toxicité : _____

Nombre de fois où le patient à présenter la toxicité

Consultation spécialisée : Oui Non

Traitement : _____

Hospitalisation Oui Non

Nombre de jours d'hospitalisation : _____

Toxicité intercure 3 ou immédiate:

Nature de la toxicité : _____

Nombre de fois où le patient à présenter la toxicité

Consultation spécialisée : Oui Non

Traitement : _____

Hospitalisation Oui Non
Nombre de jours d'hospitalisation : ____

Toxicité ayant entraîné un arrêt de chimiothérapie

Nature de la toxicité : _____
Consultation spécialisée : Oui Non
Traitement : _____
Hospitalisation Oui Non
Nombre de jours d'hospitalisation : ____

Posologie des thérapies conventionnelles

Posologie C1	Posologie C6	Posologie C11	Posologie C16
Posologie C2	Posologie C7	Posologie C12	Posologie C17
Posologie C3	Posologie C8	Posologie C13	Posologie C18
Posologie C4	Posologie C9	Posologie C14	Posologie C19
Posologie C5	Posologie C10	Posologie C15	Posologie C20

Posologie des thérapies ciblées

Posologie C1	Posologie C6	Posologie C11	Posologie C16
Posologie C2	Posologie C7	Posologie C12	Posologie C17
Posologie C3	Posologie C8	Posologie C13	Posologie C18
Posologie C4	Posologie C9	Posologie C14	Posologie C19
Posologie C5	Posologie C10	Posologie C15	Posologie C20

**ANNEXE 4. Méthode de calcul du coût
d'un transport sanitaire**

Les types de transport (Ambulance, VSL, véhicule personnel, taxis) se répartissent de la façon suivante :

Véhicule sanitaire léger	Taxi	Ambulance	Véhicule personnel
71%	20%	4%	5%

Source : Assurance maladie Angers. 2007

Cette répartition a été confirmée pour le centre anti-cancéreux de Rennes.

Les véhicules sanitaires légers et les taxis sont remboursés sur la même base ; nous les avons donc regroupés.

Le coût dépend aussi du lieu de résidence du patient. Ce dernier peut résider :

- soit dans l'agglomération où se situe l'établissement
- soit hors de l'agglomération et dans le département
- soit hors du département

Nous avons considéré les 2 premières situations et admis pour la troisième, que les patients résident non loin de la frontière départementale.

Pour estimer le coût par transport, nous avons tout d'abord étudié l'attractivité et la provenance des patients traités par chaque établissement et pour le GHS « Chimiothérapie en séance » (voir annexe suivante). 2 types d'attractivité se sont dégagés :

- Attractivité locale
 - Attractivité départementale ou semi-départementale
- Estimation du coût de transport pour les établissements à attractivité locale

Nous avons considéré que le nombre de kilomètres parcourus par les patients résidant en agglomération et ceux traités par un établissement à attractivité locale, est marginal d'autant plus que pour les taxis, VSL, et ambulance, les cinq premiers kilomètres ne sont pas pris en compte dans le tarif de remboursement de l'assurance maladie. En effet, pour ces transports, seuls les forfaits remboursés par l'assurance maladie ont été pris en compte. Pour les patients utilisant leur véhicule personnel, le montant de leur remboursement est faible (à titre d'exemple, pour une distance de 20 km avec une voiture de 5 CV, le remboursement s'élève à : $20 \times 0,25$ euros, soit 5 euros). Nous avons choisi de négliger ce coût pour ce type de transport.

Ces données ont permis de calculer un coût moyen pondéré pour rejoindre l'établissement de soins selon le type de transport pour un établissement à attractivité locale et un patient résidant dans l'agglomération (voir bras 1 de l'algorithme ci-dessous).

- Estimation du coût de transport pour les établissements à attractivité départementale ou semi-départementale
- pour les patients provenant de l'agglomération où se situe l'établissement

Dans ce cas de figure, la même méthodologie que pour l'estimation du coût de transport pour les établissements à attractivité locale a été adoptée.

- pour les patients provenant hors de l'agglomération où se situe l'établissement

Le nombre de kilomètres parcourus est à prendre en compte pour les patients provenant hors de l'agglomération où se situe l'établissement. La première étape a consisté à évaluer le nombre de kilomètres moyens effectués par les habitants résidants hors de l'agglomération pour rejoindre leur établissement de soins. Cette distance est déterminée par la distance moyenne des communes les plus importantes du département, pondérée par le nombre d'habitants de ces communes (source : parhtage, mappy).

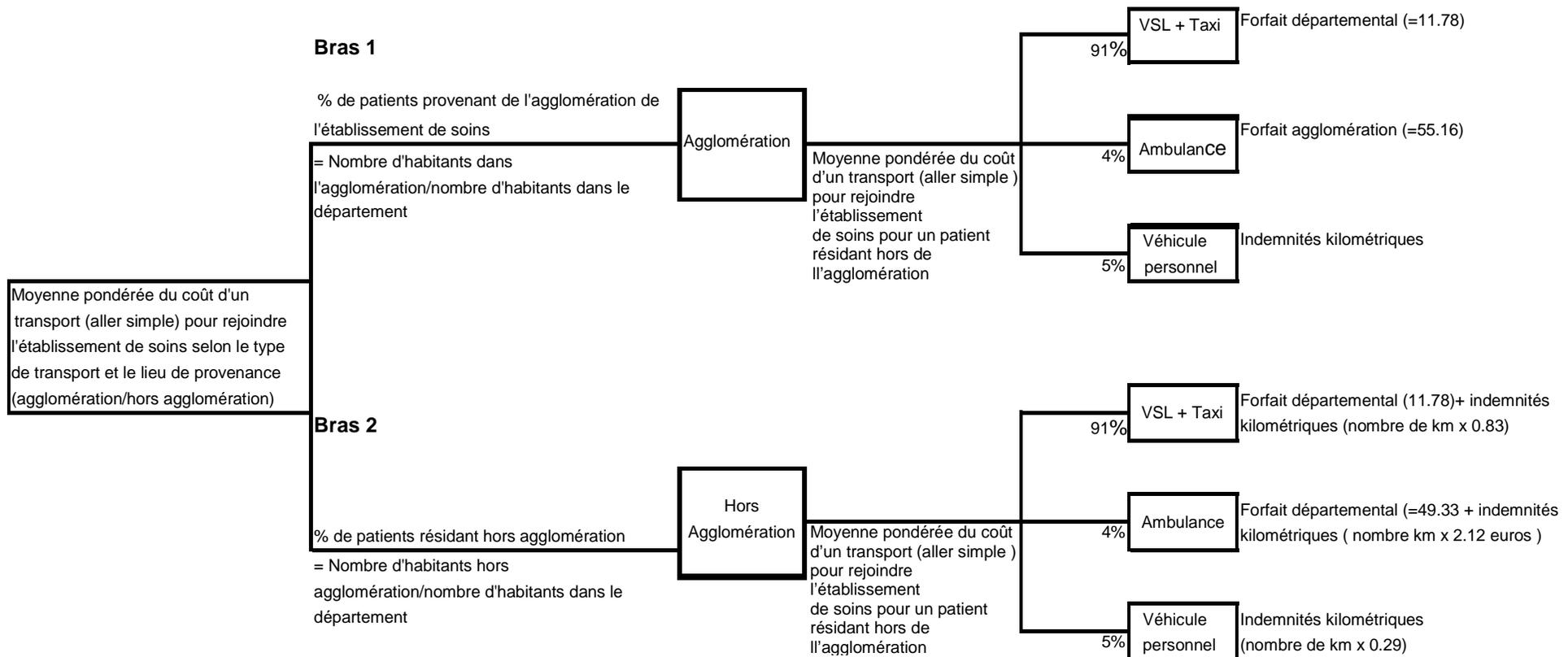
Ces données ont permis de calculer un tarif moyen pondéré pour rejoindre l'établissement de soins selon le type de transport pour un patient résidant hors de l'agglomération de l'établissement (voir bras 2 de l'algorithme ci-dessous).

- Calcul du tarif pour les établissements à attractivité départementale ou semi-départementale.

Grâce aux données du recensement de la population de l'INSEE de 2004 et 2005, la proportion d'habitants résidant dans l'agglomération par rapport à la population départementale est connue. Nous avons considéré que cette proportion était la même pour les malades.

A partir des 2 tarifs précédemment calculés, un tarif moyen pondéré pour rejoindre l'établissement de soins selon le type de transport et la provenance du patient (agglomération/ Hors agglomération) a été calculé (voir algorithme ci-dessous).

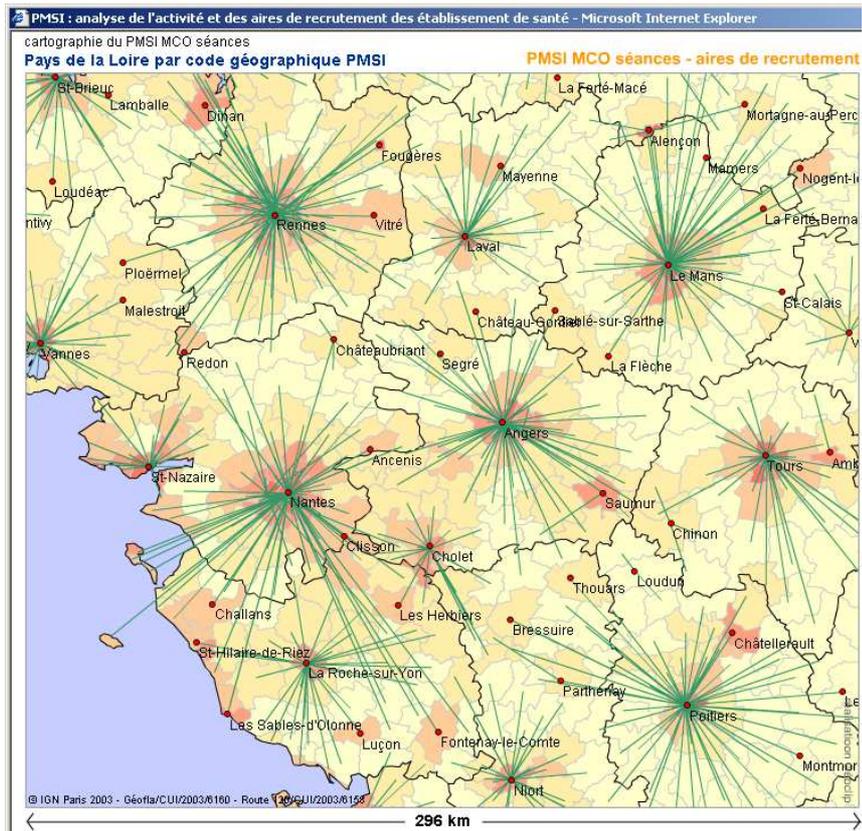
Algorithme



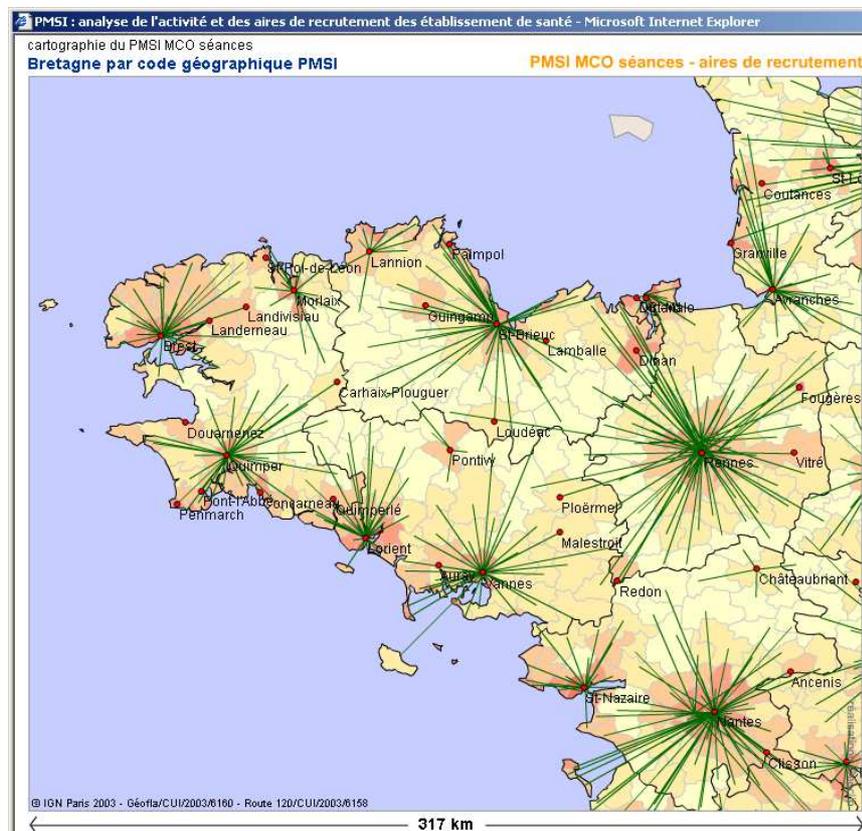
**ANNEXE 5. Attractivité spécifique des
établissements de
santé**

Régions Bretagne et Pays de la Loire

pour le GHM 28Z07Z : « chimiothérapie pour tumeur, en séances »



Source : www.parhtage.sante.fr



Source : www.parhtage.sante.fr

**ANNEXE 6. Recommandations pour la
prescription des facteurs de croissance
hématopoïétique**

Les recommandations préconisent :

Prescription initiale d'EPO à la posologie :

- de 150 UI/KG par voie sous cutanée trois fois par semaine pour l'Epoetine alpha,
- de 450 UI/kg 1 fois par semaine pour l'Epoetine bêta.
- de 2,25 µg/kg par voie sous-cutanée, une fois par semaine pour la Darbépoetine alpha ,
- de 6,75 µg/kg toutes les 3 semaines pour la Darbépoetine alpha 500,

Adaptation des doses après quatre et huit semaines de traitement selon les modalités prévues dans les recommandations :

Epoetine alpha

Après quatre semaines de traitement, augmentation de la dose à 300 UI/KG trois fois par semaine si l'augmentation de l'hémoglobine est inférieure à 1g/dl et si les réticulocytes ont augmenté de moins de 40 000/µl par rapport aux valeurs initiales. Si après quatre semaines au deuxième palier, ces valeurs (hémoglobine et réticulocytes) n'ont pas augmenté, le traitement doit être interrompu. Après quatre semaines de traitement, réduction des doses de 25 à 50 % si l'hémoglobine a augmenté de plus de 2g/dl.

Après quatre semaines de traitement, interruption du traitement si l'hémoglobine est supérieure à 14g/dl, pour reprendre à une dose réduite de 25 % lorsque le taux est inférieur à 12g/dl.

Le traitement doit être poursuivi pendant un mois après la fin de la chimiothérapie.

Epoetine bêta

Pour l'indication dans les tumeurs solides

Après quatre semaines de traitement,

Augmentation de la dose à 900 UI/Kg par semaine si la réponse n'est pas satisfaisante ;

- demi dose si l'hémoglobine a augmenté de plus de 2g/dl ;
- arrêt momentané si l'hémoglobine est supérieure à 14g/dl et reprise à demi dose lorsque le taux est inférieur à 12g/dl ;
- arrêt si l'hémoglobine a diminué de plus de 1g/dl.

Le traitement doit être poursuivi pendant trois semaines après la dernière cure de chimiothérapie.

Darbépoetine alfa

- Après quatre semaines de traitement,
- Augmentation de la dose à 5µg/kg une fois par semaine si le taux d'Hb n'a pas augmenté de plus de 1g/dl. Si après huit semaines, le taux d'Hb n'a pas augmenté de plus de 1g/dl, le traitement doit être interrompu ;
- arrêt momentané si l'hémoglobine est supérieure à 14g/dl et reprise à demi-dose lorsque le taux est inférieur à 13g/dl.

Après avis de praticiens oncologues des deux régions, les recommandations sont peu mises en œuvre notamment sur la poursuite de traitement 3 ou 4 semaines après la dernière chimiothérapie.

**ANNEXE 7. Méthode de calcul du coût des
facteurs de croissance de la lignée rouge**

ARANESP

Palier 1
 <4 injections
 4 premières semaines

Palier 2
 Entre 4 et 8 injections

Palier 3
 Entre 8 et 12 injections

Palier n
 Entre 4n et 4n+4 injections

Coût moyen =
 Coût palier 1+
 Coût moyen pondéré
 au palier 2 selon
 l'efficacité du traitement

Coût moyen
 pondéré au
 palier 2 selon
 l'efficacité du
 traitement

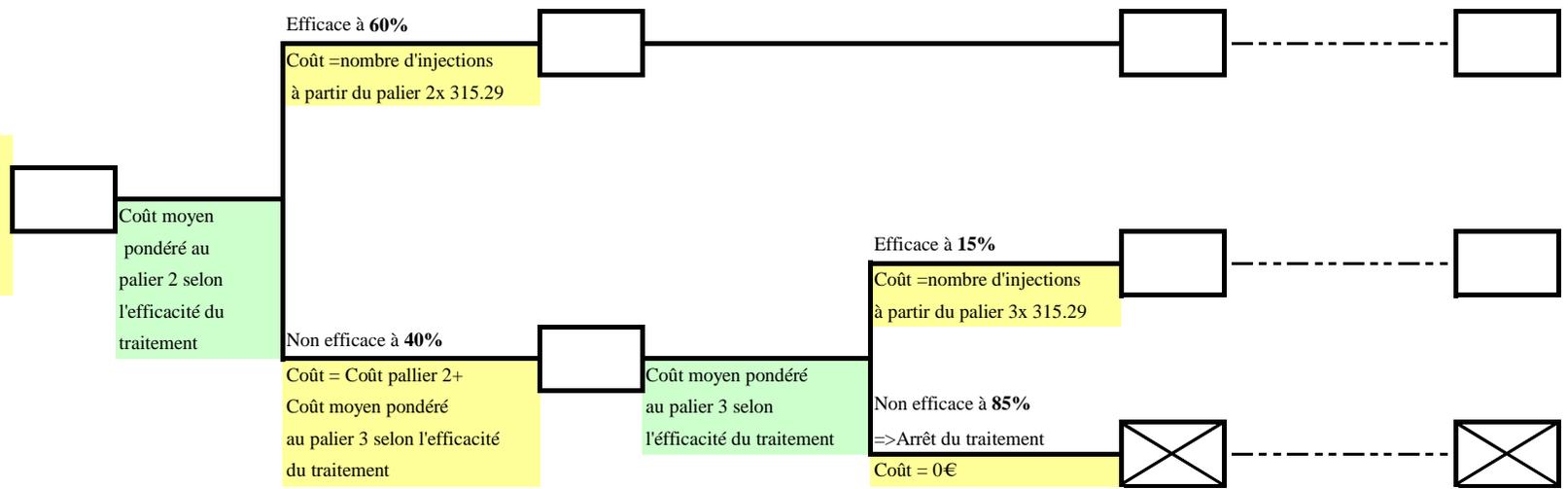
Efficace à **60%**
 Coût = nombre d'injections
 à partir du palier 2 x 315.29

Non efficace à **40%**
 Coût = Coût palier 2+
 Coût moyen pondéré
 au palier 3 selon l'efficacité
 du traitement

Coût moyen pondéré
 au palier 3 selon
 l'efficacité du traitement

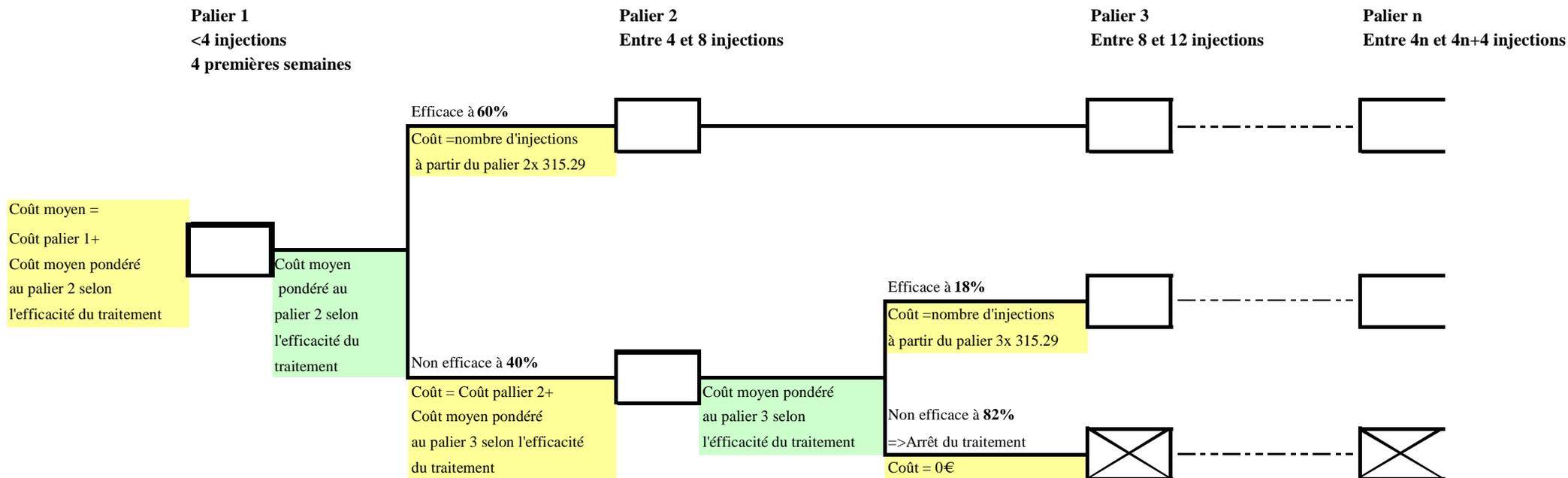
Efficace à **15%**
 Coût = nombre d'injections
 à partir du palier 3 x 315.29

Non efficace à **85%**
 => Arrêt du traitement
 Coût = 0€



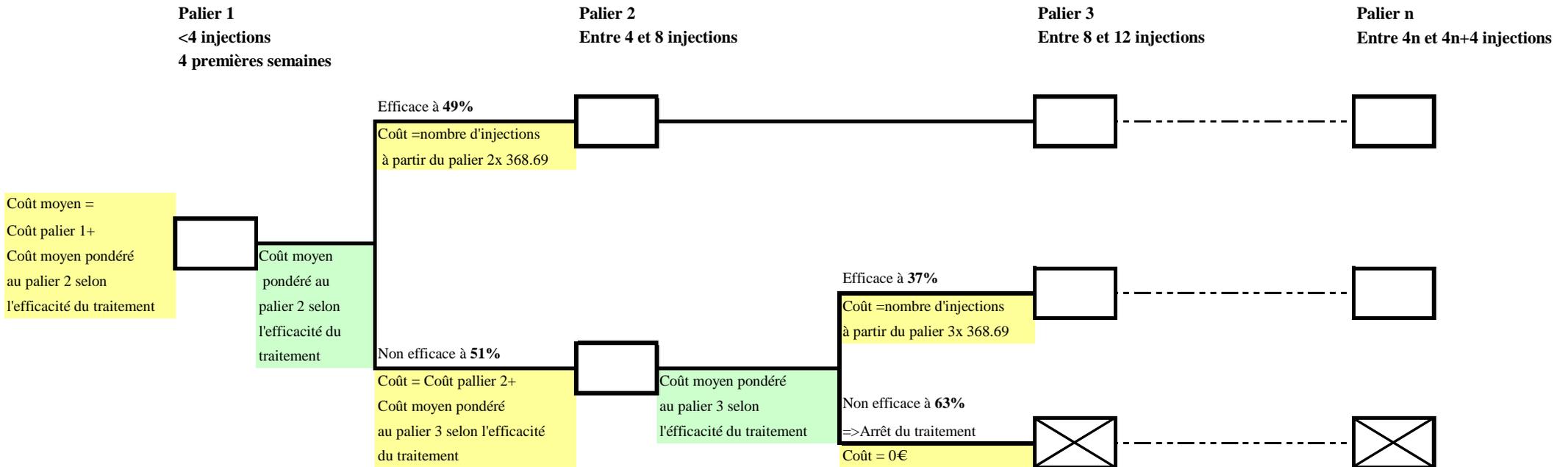
Source des données d'efficacité : Pujade-lauraine E., Geay J.F, Topham C. Traitement de l'anémie par injection hebdomadaire chez les patients atteints de cancer : analyse comparative des agents stimulants l'érythropoïèse. *Oncologie* 2006 ; **8**: 494-502.

NEORECORMON



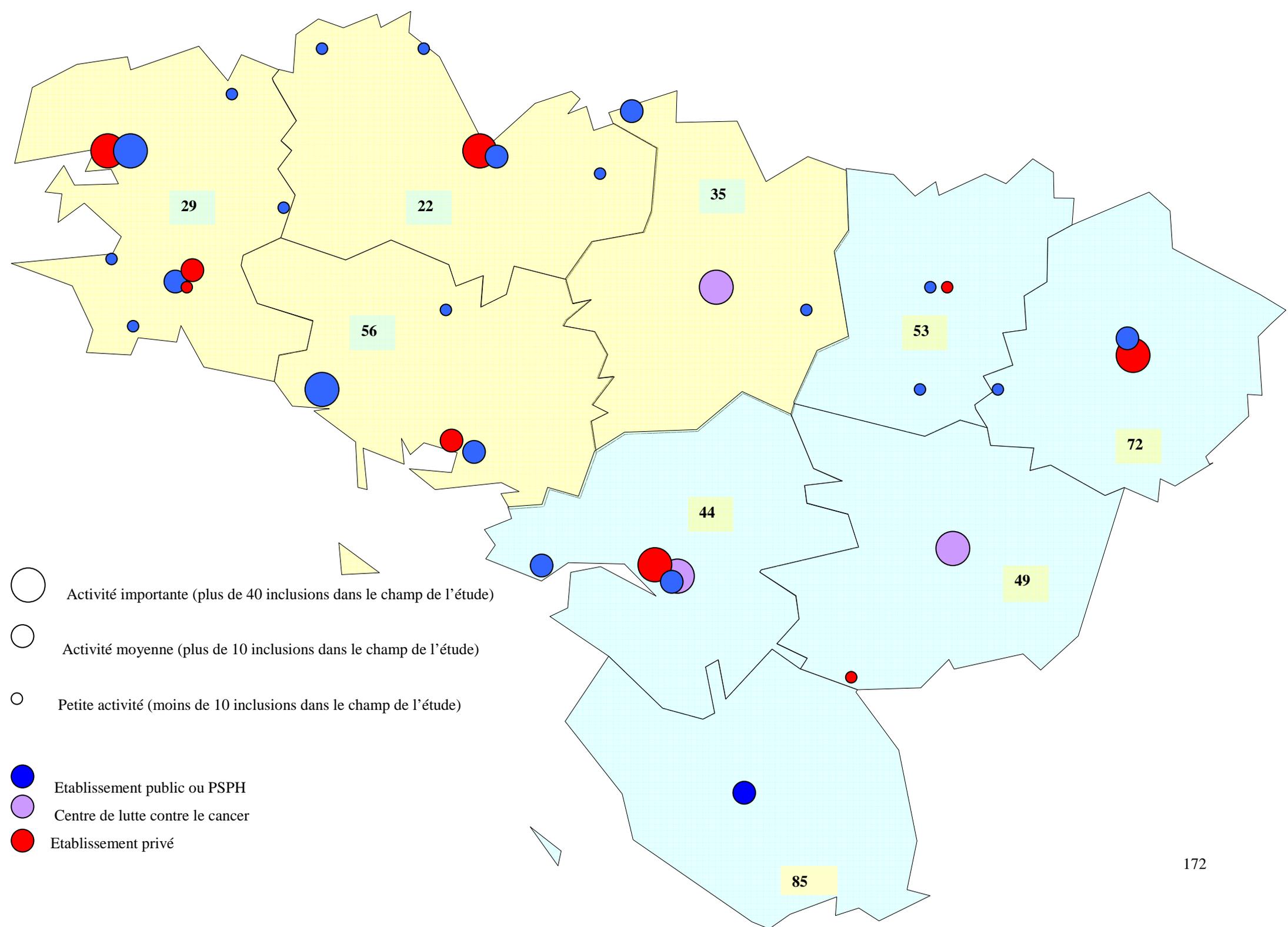
Source pour les données d'efficacité : Yasuhiro Suzuki et al. Weekly epoetin beta maintains haemoglobin levels and improves quality of life in patients with non myeloid malignancies receiving chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2008 38 (3) : 214-221.

EPREX



Source des données d'efficacité : Pujade-lauraine E., Geay J.F, Topham C. Traitement de l'anémie par injection hebdomadaire chez les patients atteints de cancer : analyse comparative des agents stimulants l'érythropoïèse. *Oncologie* 2006 ; **8**: 494-502.

**ANNEXE 8. Etablissements ayant participé à
l'étude**



○ Activité importante (plus de 40 inclusions dans le champ de l'étude)

○ Activité moyenne (plus de 10 inclusions dans le champ de l'étude)

○ Petite activité (moins de 10 inclusions dans le champ de l'étude)

● Etablissement public ou PSPH

● Centre de lutte contre le cancer

● Etablissement privé

Activité	Dépt	Statut	Etablissements
Activité Faible	22	Public	C.H. DINAN
	22	Public	C.H. LANNION TRESTEL
	22	Public	C.H. PAIMPOL
	29	Public	C.H. CARHAIX
	29	Public	CH PONT LABBE
	29	Public	CH DOUARNENEZ
	29	Privé	POLYCLINIQUE SUD QUIMPER
	29	Public	C.H. MORLAIX
	35	Public	CH VITRE
	49	Public	C.H. SAUMUR
	49	Privé	POLYCLINIQUE DU PARC CHOLET
	53	Public	C.H. CHATEAU-GONTIER
	53	Public	C.H. LAVAL
	53	Privé	POLYCLINIQUE DU MAINE LAVAL
	56	Public	C.H. PONTIVY
	72	Public	POLE SANTE SARTHE ET LOIR
Activité Moyenne	22	Public	C.H. SAINT BRIEUC
	29	Privé	CLINIQUE ST MICHEL STE ANNE QUIMP
	29	Public	C.H. QUIMPER
	35	Public	C.H. SAINT MALO
	44	Public	C.H.U. HOTEL DIEU
	44	Public	POLYCLINIQUE DE LOCEAN SAINT NAZAIRE
	56	Public	C.H. VANNES AURAY
	56	Privé	CLINIQUE OCEANE VANNES
	72	Public	C.H. LE MANS
	85	Public	C.H. LA ROCHE SUR YON
Activité Importante	22	Privé	CLINIQUE ARMORICAINE SAINT BRIEUC
	29	Privé	CLINIQUE PASTEUR BREST
	29	Public	C.H.U. BREST
	35	CLCC	C.R.L.C.C. EUGENE MARQUIS RENNES
	44	Privé	CENTRE CATHERINE DE SIENNE NANTES
	44	CLCC	C.R.L.C.C. RENE GAUDUCHEAU
	49	CLCC	C.R.L.C.C. PAUL PAPIN ANGERS
	56	Public	C.H. SUD LORIENT HENNEBONT
	72	Privé	CENTRE JEAN BERNARD LE MANS

ANNEXE 9. Détail des analyses du nombre de doses

Tableau 70 : Nombre de doses par traitement pour les 187 traitements à base d'irinotécan. EpidigOuest 2008.

		n	Nombre de doses par lignes de traitement		p
			Moyenne (min-max)	Médiane	
Caractéristiques des patients et des traitements					
Sexe	Hommes	116	7,8 (1-25)	6,0	0,35
	Femmes	71	7,2 (1-16)	6,0	
Age	20-64	72	8,4 (1-25)	7,5	0,13
	65-74	65	7,2 (1-20)	6,0	
	75 et +	50	6,9 (1-20)	6,0	
Localisation cancer	Colon	138	7,6 (1-25)	6,0	0,37
	Jonction RS	8	5,8 (2-12)	5,5	
	Rectum	41	8,0 (1-18)	7,0	
Ligne de traitement	1e	72	8,6 (1-25)	9,0	0,02
	2e	101	7,1 (1-20)	6,0	
	3 ^e ou +	14	6,0 (2-17)	6,0	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	186	7,6 (1-25)	6,0	*
	Non conforme	1	3,0 (3-3)	3,0	
Evolution de la maladie sous traitement					
Type d'évolution	Défavorable	111	6,5 (1-25)	6,0	<0,001
	Non défavorable	76	9,3 (1-17)	9,8	
Caractéristiques des établissements					
Statut	CLCC	41	6,3 (1-13)	6,0	0,06
	Privé	68	8,3 (1-25)	6,0	
	Public	78	7,7 (1-20)	7,0	
Région	Bretagne	119	7,3 (1-25)	6,0	0,25
	Pays de Loire	68	8,1 (1-20)	6,0	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	29	9,2 (3-20)	9,0	0,07
	Moyenne	41	7,4 (1-15)	6,0	
	Importante	117	7,3 (1-25)	6,0	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

Tableau 71 : Nombre de doses par traitement pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.

		n	Nombre de doses/ligne de traitement		p
			Moyenne (min-max)	Médiane	
Caractéristiques des patients et des traitements					
Sexe	Hommes	106	7,4 (1-23)	7,0	0,71
	Femmes	83	7,2 (1-17)	6,0	
Age	20-64	77	7,3 (1-23)	6,0	0,43
	65-74	67	7,0 (1-17)	6,0	
	75 et +	45	7,9 (1-16)	7,0	
Localisation cancer	Colon	130	7,4 (1-17)	7,0	0,65
	Jonction RS	11	6,5 (3-12)	6,0	
	Rectum	48	7,2 (1-23)	6,5	
Ligne de traitement	1e	114	7,7 (1-23)	7,0	0,02
	2e	55	7,3 (1-16)	6,0	
	3 ^e ou +	20	5,4 (1-14)	4,0	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	188	7,3 (1-23)	6,5	*
	Non conforme	1	11,0 (11-11)	11,0	
Evolution de la maladie sous traitement					
Type d'évolution	Défavorable	71	6,7 (1-17)	6,0	0,008
	Non défavorable	115	8,2 (1-23)	8,0	
Caractéristiques des établissements					
Statut	CLCC	63	7,4 (1-23)	7,0	0,97
	Privé	44	7,2 (2-15)	6,0	
	Public	82	7,3 (1-17)	6,0	
Région	Bretagne	106	7,1 (1-17)	6,0	0,44
	Pays de Loire	83	7,6 (1-23)	7,0	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	8	9,7 (4-13)	9,5	0,05
	Moyenne	38	8,0 (1-17)	7,0	
	Importante	143	7,0 (1-23)	6,0	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

Tableau 72 : Nombre de doses par traitement pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.

		Nombre de doses / patient				
		N	Moyenne (min-max)		Médiane	P
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	93	10,2	(1-21)	12,0	0,88
	Femmes	64	10,1	(1-19)	10,0	
Age	20-64	97	10,4	(1-20)	11,0	0,67
	65-74	46	9,8	(1-21)	10,5	
	75 et +	14	10,2	(1-13)	12,0	
Localisation cancer	Colon	130	10,2	(1-21)	11,0	0,93
	Jonction RS	4	10,5	(4-12)	11,0	
	Rectum	23	10,1	(2-18)	10,0	
Ligne de traitement	1 ^e	123	10,4	(1-20)	12,0	0,14
	2 ^e	21	10,3	(2-16)	11,7	
	3 ^e ou +	13	8,3	(1-21)	7,0	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	129	10,6	(1-21)	12,0	0,02
	Non conforme	28	8,4	(1-16)	8,9	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	78	9,1	(1-21)	9,1	0,003
	Non défavorable	76	11,3	(4-20)	12,0	
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	31	10,0	(2-16)	12,0	0,03
	Privé	68	9,3	(1-20)	10,0	
	Public	58	11,4	(1-21)	12,0	
Région	Bretagne	82	11,0	(1-21)	11,8	0,02
	Pays de Loire	75	9,35	(1-19)	10,0	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	18	12,2	(1-20)	12,0	0,13
	Moyenne	42	9,8	(1-19)	10,0	
	Importante	97	10,0	(1-21)	11,0	

Tableau 73 : Nombre de doses par traitement pour les 197 traitements à base de Cetuximab, EpidigOuest 2008.

		N	Nombre de doses par ligne de traitement		Médiane	p
			Moyenne (min-max)			
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	130	15,5	(1-45)	12,0	0,33
	Femmes	67	14,2	(1-46)	12,0	
Age	20-64	99	15,6	(1-45)	12,0	0,11
	65-74	71	15,4	(3-46)	13,0	
	75 et +	27	12,2	(2-33)	10,0	
Localisation cancer	colon	144	15,2	(1-46)	12,0	0,78
	jonction RS	12	16,4	(6-36)	12,5	
	rectum	41	14,4	(1-33)	14,0	
Ligne de traitement	1e	3	20,7	(15-24)	23,2	*
	2e	44	12,4	(1-26)	12,0	
	3 ^e ou +	150	15,7	(1-46)	12,0	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	193	15,1	(1-46)	12,0	*
	Non conforme	4	12,5	(4-28)	9,0	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	145	13,7	(1-46)	12,0	0,001
	Non défavorable	51	18,8	(2-38)	21,0	
Caractéristiques des établissements						
Statut (3 modalités)	CLCC	70	15,2	(1-28)	12,0	0,44
	Privé	56	16,2	(1-45)	13,5	
	Public	71	14,1	(1-46)	12,0	
Région	Bretagne	86	14,4	(1-46)	12,0	0,37
	Pays de Loire	111	15,6	(1-35)	13,0	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	16	10,6	(1-31)	8,0	0,07
	Moyenne	39	15,5	(1-38)	12,0	
	Importante	142	15,5	(1-46)	12,0	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

Tableau 74 : Nombre de doses par traitement pour les 309 traitements à base de bevacizumab, irinocan et oxaliplatine prescrits en première ligne. EpidigOuest 2008.

		n	Coût / patient en €		Médiane	p
			Moyenne (min-max)			
Caractéristiques des traitements						
Traitement à base de	BEVA	123	10,4	(1-20)	12	<0,001
	IRI	72	8,6	(1-25)	9	
	OXA	114	7,7	(1-23)	7	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	298	9,0	(1-25)	9	0,64
	Non conforme	11	8,4	(3-15)	8	
Caractéristiques des patients						
Sexe	Hommes	180	9,1	(1-25)	9	0,50
	Femmes	129	8,8	(1-19)	8	
Age	20-64	155	9,5	(1-25)	9	0,03
	65-74	98	8,0	(1-19)	8	
	75 et +	56	9,0	(1-20)	9	
Localisation cancer	Colon	228	9,3	(1-25)	9,1	0,08
	Jonction RS	12	7,5	(3-12)	6,5	
	Rectum	69	8,2	(1-23)	7,0	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	159	8,0	(1-25)	7	<0,001
	Non défavorable	145	10,0	(1-23)	11	
Caractéristiques des établissements						
Statut (3 modalités)	CLCC	74	8,5	(1-23)	8,5	0,61
	Privé	102	9,0	(1-25)	9,0	
	Public	133	9,2	(1-19)	9,0	
Région	Bretagne	175	9,1	(1-25)	9,0	0,59
	Pays de Loire	134	8,8	(1-23)	9,0	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	31	11,4	(1-20)	12,0	0,005
	Moyenne	82	8,8	(1-19)	8,0	
	Importante	196	8,7	(1-25)	8,0	

Tableau 75 : Nombre de doses par traitement pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.

		n	Coût / patient en €		p	
			Moyenne (min-max)			Médiane
Caractéristiques des traitements						
Traitement à base de	IRI	101	7,1	(1-20)	6,0	<0,001
	OXA	55	7,3	(1-16)	6,0	
	BEVA	21	10,3	(2-16)	11,7	
	CET	44	12,4	(1-26)	12,0	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	211	8,5	(1-26)	7,0	0,48
	Non conforme	10	9,2	(2-16)	11,0	
Caractéristiques des patients						
Sexe	Hommes	135	8,7	(1-26)	8,0	0,57
	Femmes	86	8,3	(1-26)	7,0	
Age	20-64	92	8,9	(1-26)	8,0	0,06
	65-74	79	9,0	(1-26)	8,0	
	75 et +	50	7,0	(1-26)	6,0	
Localisation cancer	Colon	165	8,5	(1-26)	7,0	0,42
	Jonction RS	11	6,6	(2-12)	6,0	
	Rectum	45	9,1	(1-26)	8,0	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	148	7,9	(1-24)	6,0	0,02
	Non défavorable	71	9,6	(3-26)	9,6	
Caractéristiques des établissements						
Statut (3 modalités)	CLCC	63	7,9	(1-26)	6,0	0,05
	Privé	69	9,8	(2-26)	8,0	
	Public	89	8,0	(1-24)	7,0	
Région	Bretagne	128	7,8	(1-26)	7,0	0,02
	Pays de Loire	93	9,5	(1-26)	8,0	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	24	8,8	(2-20)	9,0	0,76
	Moyenne	43	8,0	(1-17)	7,0	
	Importante	154	8,6	(1-26)	7,0	

ANNEXE 10. Détail des analyses des coûts des traitements à base d'irinotécan

Tableau 76 : Coûts totaux par traitement liés à l'administration de la chimiothérapie pour les 187 traitements à base d'irinotécan. EpidigOuest 2008.

		N	Coût / patient en €		Médiane	P
			Moyenne (min-max)			
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	116	9 342	(1 156-27 568)	7 768	0,62
	Femmes	71	8 918	(770-28 533)	7 552	
Age	20-64	72	10 269	(1 031-27 568)	9 522	0,08
	65-74	65	8 854	(1 006-28 533)	7 301	
	75 et +	50	8 040	(770-27 202)	6 073	
Localisation cancer	Colon	138	9 145	(770-28 533)	7 568	0,42
	Jonction RS	8	6 672	(2 155-13 305)	6 241	
	Rectum	41	9 791	(1 006-27 202)	8 173	
Ligne de traitement	1 ^e	72	10 815	(1 006-27 568)	11 121	0,003
	2 ^e	101	8 384	(770-28 533)	7 157	
	3 ^e ou +	14	6 529	(2 757-15 017)	6 339	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	186	9 203	(770-28 533)	7 768	*
	Non conforme	1	5 115	(5 115-5 115)	5 115	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	111	7 728	(770-27 568)	6 089	<0,001
	Non défavorable	76	11 304	(2 664-28 533)	11 186	
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	41	8 851	(1 010-28 533)	7 429	0,91
	Privé	68	9 322	(1 825-27 568)	7 515	
	Public	78	9 231	(770-27 202)	8 289	
Région	Bretagne	119	8 597	(770-27 568)	7 558	0,07
	Pays de Loire	68	10 203	(1 342-28 533)	9 239	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	29	11 454	(2 835-27 202)	12 233	0,09
	Moyenne	41	8 309	(1 006-15 996)	7 558	
	Importante	117	8 923	(770-28 533)	7 163	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

Tableau 77 : Coûts par traitement (en €) des hospitalisations liées à l'administration de la chimiothérapie pour les 187 traitements à base d'irinotécan. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €				
		N	Moyenne (min-max)		Médiane	p
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	116	3 314	(409-11 097)	2 453	0,32
	Femmes	71	3 785	(409-22 322)	2 453	
Age	20-64	72	3 669	(409-11 097)	3 271	0,79
	65-74	65	3 297	(409-22 322)	2 453	
	75 et +	50	3 495	(409-22 322)	1 959	
Localisation cancer	Colon	138	3 431	(409-22 322)	2 453	0,37
	Jonction RS	8	2 230	(625-4 089)	1 718	
	Rectum	41	3 947	(409-22 322)	2 500	
Ligne de traitement	1e	72	4 454	(409-22 322)	3 749	<0,001
	2e	101	3 000	(409-22 322)	2 453	
	3 ^e ou +	14	2 110	(818-5 311)	1 875	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	186	3505	(409-22 322)	2453	*
	Non conforme	1	1227	(1227-1 227)	1227	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	111	2 939	(409-16 741)	2 044	0,005
	Non défavorable	76	4 302	(937-22 322)	3 715	
Caractéristiques des établissements						
Région	Bretagne	119	3 265	(409-11 097)	2 453	0,19
	Pays de Loire	68	3 891	(409-22 322)	2 476	
Statut †	CLCC	41	3 758	(409-22 322)	2 453	0,69
	Public	78	4 057	(409-22 322)	3 271	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	29	5 038	(937-22 322)	3 749	0,04
	Moyen	41	2 993	(409-7 441)	2 500	
	Importante	117	3 285	(409-22 322)	2 453	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

* Seuls les CLCC et les établissements publics peuvent être comparés du fait que les GHS du privé ne prennent pas en compte les mêmes éléments par rapport au GHS du public.

Tableau 78 : Coûts par traitement des médicaments facturés en sus pour les 187 traitements à base d'irinotécan. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €				
		n	Moyenne (min-max)		Médiane	p
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	116	4 887	(511-17 217)	4 166	0,009
	Femmes	71	3 852	(327-8 861)	3 417	
Age	20-64	72	5 294	(511-17 216)	4 768	0,002
	65-74	65	4 373	(490-11 705)	3 921	
	75 et +	50	3 500	(327-8 576)	3 032	
Localisation cancer	Colon	138	4 547	(327-17 217)	3 921	0,40
	Jonction RS	8	3 274	(1 037-8 086)	2 722	
	Rectum	41	4 554	(551-9 434)	4 656	
Ligne de traitement	1e	72	5 210	(551-17 217)	5 027	0,01
	2e	101	4 164	(327-11 704)	3 757	
	3 ^e ou +	14	3 196	(1 225-5 513)	3 124	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	186	3 505 (409-22322)		2 453	*
	Non conforme	1	3 417 (3417-3417)		3 417	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	111	3 830	(327-17 217)	3 043	<0,001
	Non défavorable	76	5 464	(715-9 761)	5 364	
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	41	3 720	(490-11 415)	3 124	0,05
	Privé	68	5 034	(592-17 217)	4 080	
	Public	78	4 431	(327-11 705)	4 166	
Région	Bretagne	119	4 512	(327-17 217)	3 994	0,90
	Pays de Loire	68	4 463	(735-11 705)	3 897	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	29	5 623	(1 470-11 705)	5 495	0,04
	Moyenne	41	4 245	(551-8 421)	3 921	
	Importante	117	4 302	(327-17 217)	3 798	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

Tableau 79 : Coûts par traitement des soins ambulatoires pour les 187 traitements à base d'irinotécan.
EpidigOuest 2008.

		n	Coût / patient en €		Médiane	p
			Moyenne (min-max)			
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	116	543	(9-3113)	250	0,74
	Femmes	71	577	(9-2708)	306	
Age	20-64	72	596	(9-3023)	248	0,35
	65-74	65	602	(21-3113)	289	
	75 et +	50	438	(9-2866)	277	
Localisation cancer	Colon	138	524	(9-3113)	244	0,41
	Jonction RS	8	508	(62-1654)	314	
	Rectum	41	673	(21-3023)	322	
Ligne de traitement	1e	72	492	(9-2314)	267	0,94
	2e	101	591	(9-3113)	277	
	3 ^e ou +	14	629	(62-2866)	314	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	186	558	(9-3113)	280	*
	Non conforme	1	90	(90-90)	90	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	111	427	(9-3 113)	233	0,001
	Non défavorable	76	744	(9-2 866)	313	
Caractéristiques des établissements						
Région	Bretagne	119	285	(9-2 024)	210	<0,001
	Pays de Loire	68	1 030	(83-3 113)	867	
Statut†	CLCC	41	450	(9-1 946)	150	0,41
	Public	78	357	(9-3 113)	169	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	29	370	(57-3 113)	247	0,41
	Moyenne	41	504	(21-2 091)	295	
	Importante	117	620	(9-3 023)	283	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

† Seuls les CLCC et les établissements publics peuvent être comparés du fait que les coûts ambulatoires des établissements privés prennent en compte les consultations alors que celles-ci sont inclus dans le GHS de chimiothérapie

Tableau 80 : Coûts par traitement des transports sanitaires pour les 187 traitements à base d'irinotécan. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €				
		n	Moyenne (min-max)		Médiane	p
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	116	597 (26-2 716)		448	0,22
	Femmes	71	704 (25-2 817)		534	
Age	20-64	72	710 (51-2 716)		466	0,34
	65-74	65	583 (25-2 817)		433	
	75 et +	50	607 (25-2 515)		438	
Localisation cancer	Colon	138	643 (25-2 817)		534	0,58
	Jonction RS	8	660 (76-2 314)		382	
	Rectum	41	616 (25-2 716)		381	
Ligne de traitement	1e	72	659 (25-2 817)		448	0,87
	2e	101	629 (25-2 716)		443	
	3 ^e ou +	14	593 (76-1 449)		539	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	186	639 (25-2 817)		458	*
	Non conforme	1	381 (381-381)		381	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	111	531 (25-2 314)		430	0,002
	Non défavorable	76	794 (91-2 817)		707	
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	41	923 (91-2 816)		634	<0,001
	Privé	68	753 (61-1 903)		675	
	Public	78	387 (25-1 780)		279	
Région	Bretagne	119	534 (25-1 903)		406	<0,001
	Pays de Loire	68	819 (26-2 817)		534	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	29	424 (76-1 091)		305	0,02
	Moyenne	41	567 (25-1 516)		458	
	Importante	117	716 (25-2 817)		534	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

Tableau 81 : Coûts par traitement des toxicités pour les 45 traitements à base d'irinotécan.
EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €				
		N	Moyenne (min-max)		Médiane	P
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	24	3 889 (231 – 12 305)		3 398	0,95
	Femmes	21	3 577 (346 – 11 887)		3 252	
Age	20-64	16	2 743 (231 – 9 551)		3 180	0,09
	65-74	22	4 775 (238 – 12 305)		4 061	
	75 et +	7	2 785 (315 – 4 616)		2 461	
Localisation cancer	colon	36	3 772 (231 – 12 305)		3 398	*
	jonction RS	1	346		346	
	rectum	8	4 040 (946 – 11 887)		3 343	
Ligne de traitement	1e	16	4 028 (315 – 10 174)		3 502	0,55
	2e	28	3 681 (231 – 12 305)		3 398	
	3 ^e ou +	1	946		946	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	44	3 558 (231 – 12 305)		3 252	*
	Non conforme	1	11 887		11 887	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	30	3 909 (231 – 12 305)		3 544	0,93
	Non défavorable	15	3 413 (315 – 10 174)		2 590	
Caractéristiques de l'établissement						
Statut	CLCC	12	5 121 (346-11 887)		4 785	0,19
	Privé	11	3 023 (946-5 137)		3 252	
	Public	22	3 352 (231-12 305)		2 867	
Région	Bretagne	27	2 761 (231 – 8 764)		3 216	0,04
	Pays de Loire	18	5 217 (346 – 12 305)		4 194	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	9	3 324 (231 – 12 305)		3 143	0,52
	Moyenne	10	4 284 (315 – 10 174)		4 061	
	Importante	26	3 681 (346 – 11 887)		3 398	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

ANNEXE 11. Détail des analyses des coûts des traitements à base d'oxaliplatine

Tableau 82 : Coûts totaux par traitement liés à l'administration de la chimiothérapie pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.

		n	Coût / patient en €		Médiane	P
			Moyenne (min-max)			
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	106	7 425	(325-26 930)	6 392	0,95
	Femmes	83	7 472	(621-26 362)	6 047	
Age	20-64	77	7 255	(983-22 738)	6 345	0,14
	65-74	67	6 838	(325-24 552)	5 731	
	75 et +	45	8 675	(621-26 930)	6 666	
Localisation cancer	colon	130	7 841	(325-26 930)	6 701	0,26
	jonction RS	11	5 730	(3 076-11 529)	5 159	
	rectum	48	6 767	(621-24 552)	5 626	
Ligne de traitement	1e	114	7 998	(325-26 362)	6 627	0,003
	2e	55	7 365	(648-26 930)	6 423	
	3 ^e ou +	20	4 516	(1 453-10 559)	3 595	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	188	7 423	(325-26 930)	6 269	*
	Non conforme	1	11 725	(11 725-11 725)	11 725	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	115	6 737	(325-26 930)	5 306	0,03
	Non défavorable	71	8 344	(2 013-24 038)	7 397	
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	63	9 122	(983-26 362)	8 398	0,002
	Privé	44	6 002	(1 871-13 848)	5 150	
	Public	82	6 932	(325-26 930)	5 563	
Région	Bretagne	106	7 181	(325-26 930)	5 758	0,41
	Pays de Loire	83	7 783	(983-23 490)	6 959	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	8	10 288	(6 423-24 038)	8 242	0,17
	Moyenne	38	7 264	(325-24 552)	5 736	
	Importante	143	7 334	(621-26 930)	6 180	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

Tableau 83 : Coûts par traitement des hospitalisations liées à l'administration des chimiothérapies pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €				
		N	Moyenne (min-max)		Médiane	p
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	106	4 134	(0-22 389)	3 100	0,49
	Femmes	83	4 565	(409-22 194)	3 271	
Age	20-64	77	3 882	(409-18 601)	2 862	0,03
	65-74	67	3 856	(0-20 753)	3 124	
	75 et +	45	5 775	(409-22 389)	3 271	
Localisation cancer	colon	130	4 644	(0-22 389)	3 493	0,19
	jonction RS	11	3 038	(937-9 656)	2 453	
	rectum	48	3 749	(409-20 753)	2 837	
Ligne de traitement	1e	114	4 734	(0-22 194)	3 271	0,004
	2e	55	4 258	(409-22 389)	3 271	
	3 ^e ou +	20	2 160	(409-5 724)	1 755	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	188	4 322	(0-22389)	3 124	*
	Non conforme	1	4 497	(4497-4497)	4 497	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	115	4 051	(0-22 389)	2 862	0,47
	Non défavorable	71	4 479	(818-22 194)	3 271	
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	63	5 024	(409-22 194)	3 680	0,59
	Public	82	4 600	(0-22 389)	3 271	
Région	Bretagne	106	4 669	(0-22 389)	3 124	0,20
	Pays de Loire	83	3 882	(409-20 462)	2 862	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	8	7733	(3680-22 194)	5 636	0,007
	Moyenne	38	4513	(0-20 753)	2 861	
	Importante	143	4082	(409-22 389)	3 076	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

Tableau 84 : Coûts par traitement des médicaments facturés en sus liés à l'administration des chimiothérapies pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.

		n	Coût / patient en €			p
			Moyenne (min-max)	Médiane		
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	106	1 940	(19 78-5 930)	1 760	0,10
	Femmes	83	1 675	(166-5 810)	1 425	
Age	20-64	77	1 936	(198-5 810)	1 586	0,51
	65-74	67	1 751	(237-5 489)	1 540	
	75 et +	45	1 741	(166-5 930)	1 586	
Localisation cancer	colon	130	1 874	(193-5 930)	1 586	0,78
	jonction RS	11	1 701	(643-2 719)	1 413	
	rectum	48	1 715	(166-4 417)	1 586	
Ligne de traitement	1e	114	1 871	(166-5 810)	1 629	0,08
	2e	55	1 891	(193-5 930)	1 706	
	3 ^e ou +	20	1 369	(634-3 086)	1 117	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	188	1 803	(166-5930)	1 586	*
	Non conforme	1	5 810	(5810-5810)	5 810	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	115	1 532	(166-5 930)	1 351	<0,001
	Non défavorable	71	2 317	(198-5 810)	1 918	
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	63	2 160	(326-5 930)	1 812	0,01
	Privé	44	1 710	(237-4 417)	1 513	
	Public	82	1 627	(166-5 810)	1 441	
Région	Bretagne	106	1 652	(166-5 930)	1 483	0,02
	Pays de Loire	83	2 043	(207-5 810)	1 691	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	8	2 048	(840-3 353)	2 088	0,44
	Moyenne	38	1 749	(207-5 810)	1 520	
	Importante	143	1 831	(166-5 930)	1 586	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

Tableau 85 : Coûts par traitement des soins ambulatoires liés à l'administration des chimiothérapies pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008

		Coût / patient en €				
		n	Moyenne (min-max)		Médiane	p
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	106	463	(9-3 658)	225	0,84
	Femmes	83	445	(21-2 472)	180	
Age	20-64	77	572	(9-3 658)	221	0,07
	65-74	67	394	(9-1 998)	191	
	75 et +	45	346	(21-1 774)	207	
Localisation cancer	colon	130	448	(9-2 152)	228	0,91
	jonction RS	11	423	(68-2 091)	151	
	rectum	48	482	(21-3 658)	198	
Ligne de traitement	1e	114	498	(9-3 658)	235	0,33
	2e	55	415	(21-1 990)	223	
	3 ^e ou +	20	320	(9-1 712)	161	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	188	456	(9-3 658)	209	*
	Non conforme	1	175	(175-175)	175	
Evolution du traitement sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	115	402	(9-2 472)	203	0,09
	Non défavorable	71	555	(9-3 658)	251	
Caractéristiques des établissements						
Statut†	CLCC	63	740	(9-3 658)	284	< 0,001
	Public	82	221	(9-2 152)	150	
Région	Bretagne	106	263	(9-2 472)	150	< 0,001
	Pays de Loire	83	700	(9-3 658)	315	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	8	218	(73-320)	264	0,35
	Moyenne	38	311	(19-2 152)	153	
	Importante	143	506	(9-3 658)	223	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

† Seuls les CLCC et les établissements publics peuvent être comparés du fait que les coûts ambulatoires des établissements privés prennent en compte les consultations alors que celles-ci sont inclus dans le GHS de chimiothérapie

Tableau 86 : Coûts par traitement des transports sanitaires liés à l'administration des chimiothérapies pour les 189 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €				
		n	Moyenne (min-max)		Médiane	p
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	106	888	(0-4 929)	717	0,31
	Femmes	83	786	(25-2 515)	663	
Age	20-64	77	866	(25-4 929)	646	0,92
	65-74	67	837	(0-2 515)	727	
	75 et +	45	813	(25-2 515)	724	
Localisation cancer	colon	130	874	(0-2 716)	789	0,42
	jonction RS	11	568	(203-1 207)	534	
	rectum	48	822	(25-4 929)	662	
Ligne de traitement	1e	114	895	(0-4 929)	730	0,42
	2e	55	800	(25-2 716)	634	
	3 ^e ou +	20	667	(127-2 213)	590	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	188	841	(0-4 929)	675	*
	Non conforme	1	1 243	1 243-1 243)	1 243	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	115	752	(0-2 716)	646	0,03
	Non défavorable	71	993	(25-4 929)	839	
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	63	1 198	(76-4 929)	1 086	<0,001
	Privé	44	1 005	(246-2 394)	914	
	Public	82	483	(0-2 483)	315	
Région	Bretagne	106	596	(0-2 483)	474	<0,001
	Pays de Loire	83	1 158	(76-4 929)	1 050	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	8	290	(127-381)	318	0,01
	Moyenne	38	691	(0-2 483)	568	
	Importante	143	914	(25-4 929)	798	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

Tableau 87 : Coûts par traitement des toxicités liées aux chimiothérapies pour les 47 traitements à base d'oxaliplatine. EpidigOuest 2008.

		Coût / traitement en €				
		N	Moyenne (min-max)		Médiane	P
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	18	3 662	(346 – 9 827)	3 544	0,94
	Femmes	29	3 686	(238 – 13 915)	3 259	
Age	20-64	21	3 444	(693 – 9 827)	3 866	0,69
	65-74	10	3 896	(1 155–13 915)	2 918	
	75 et +	16	3 845	(238 – 7 474)	3 943	
Localisation cancer	colon	35	3 634	(238–13 915)	3 728	*
	jonction RS	2	5 229	(631–9 827)	5 229	
	rectum	10	3 517	(1 847–7 474)	3 398	
Ligne de traitement	1e	33	3 869	(346–13 915)	3 544	0,86
	2e	9	3 301	(238 – 5 940)	3 728	
	3e ou +	5	3 087	(1 631–5 606)	2 583	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	46	3 646	(238 – 13915)	3542	*
	Non conforme	1	5 071		5071	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	36	3 648	(238 – 13 915)	3 255	0,28
	Non défavorable	9	4 084	(346 – 6 422)	4 902	
Caractéristiques de l'établissement						
Statut	CLCC	15	4 071	(1 231-6 422)	4 030	0,12
	Privé	8	2 396	(1231 – 3544)	2 119	
	Public	24	3 857	(238-13 915)	3 705	
Région	Bretagne	25	3 742	(238 – 13915)	3 259	0,55
	Pays de Loire	22	3 603	(346 - 6422)	3 636	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	1	238		238	*
	Moyenne	16	4 159	(346 – 13915)	4 228	
	Importante	30	3 534	(1231 – 7474)	3 400	

* Comparaisons non réalisées à cause des faibles effectifs

ANNEXE 12. Détail de l'analyse des coûts des traitements à base de bevacizumab

Tableau 88 : Coûts totaux par traitement liés à l'administration de la chimiothérapie pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.

		N	Coût / patient en €		Médiane	P
			Moyenne (min-max)			
Caractéristiques des patients						
Sexe	Hommes	93	25 296	(1 758-51 486)	27 105	0,35
	Femmes	64	23 544	(2 075-52 274)	24 819	
Age	20-64	97	24 630	(2 623-52 274)	25 907	0,98
	65-74	46	24 523	(2 075-51 486)	25 703	
	75 et +	14	24 437	(1 758-44 936)	26 105	
Localisation cancer	Colon	130	24 762	(1 758-52 274)	25 878	*
	Jonction RS	4	21 808	(10 000-27 892)	24 670	
	Rectum	23	24 0041	(5 314-49 445)	27 715	
Ligne de traitement	1 ^e	123	25 236	(2 075-52 274)	26 204	0,07
	2 ^e	21	24 945	(4 549-44 936)	26 610	
	3 ^e ou +	13	17 803	(1 758-46 944)	14 779	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	129	26 057	(2 075-52 274)	27 316	0,001
	Non conforme	28	17 783	(1 758-34 451)	16 478	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	78	22 634	(1 758-52 274)	20 877	0,04
	Non défavorable	76	26 466	(8 866-50 677)	27 804	
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	31	25 919	(5314-39 371)	28 902	0,002
	Privé	68	20 944	(1 758-49 445)	21 879	
	Public	58	28 131	(3 978-52 274)	29 791	
Région	Bretagne	82	25 978	(1 758 -52 274)	26 506	0,12
	Pays de Loire	75	23 054	(2 075-49 658)	24 520	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	18	28 844	(2 075-52 274)	28 045	0,31
	Moyenne	42	23 809	(3978-49 658)	24 821	
	Importante	97	24 125	(1 758-51 486)	25 744	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

Tableau 89 : Coûts par traitement des hospitalisations liées à l'administration de la chimiothérapie pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €				
		N	Moyenne (min-max)		Médiane	P
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	93	5 028	(312-20 753)	3 749	0,04
	Femmes	64	6 527	(312-18 601)	4 906	
Age	20-64	97	5 724	(312-18 601)	4 711	0,22
	65-74	46	5 365	(312-19 419)	3 437	
	75 et +	14	5 950	(312-20 753)	3 749	
Localisation cancer	Colon	130	5 847	(312-20 753)	4 436	
	Jonction RS	4	3 618	(1 250-6 347)	3 437	
	Rectum	23	4 816	(818-18 601)	4 374	
Ligne de traitement	1 ^e	123	5 948	(312-19 419)	4 547	0,06
	2 ^e	21	4 923	(625-20 753)	4 687	
	3 ^e ou +	13	3 876	(312-17 172)	3 124	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	129	6 123	(312-20 753)	4 763	0,004
	Non conforme	28	3 412	(312-8 177)	3 281	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	78	5 595 (312-19 419)		3 749	0,90
	Non défavorable	76	5 684 (1562-20753)		4 687	
Caractéristiques des établissements						
Statut †	CLCC	31	6 898	(818-19 419)	4 906	0,39
	Public	58	7 869	(818-20 753)	6 709	
Région	Bretagne	82	5 770	(312-20 753)	4 293	0,70
	Pays de Loire	75	5 496	(312-19 419)	4 374	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	18	6 489	(312-20 753)	4 834	0,51
	Moyenne	42	4 965	(818-19 099)	4 051	
	Importante	97	5 774	(312-19 419)	4 547	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

† Seuls les CLCC et les établissements publics peuvent être comparés du fait que les GHS du privé ne prennent pas en compte les mêmes éléments.

Tableau 90 : Coûts par traitement des médicaments facturés en sus liés à l'administration des chimiothérapies pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €				
		n	Moyenne (min-max)	Médiane	p	
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	93	18 473 (1 364-38 695)	20 204	0,03	
	Femmes	64	15 494 (1 678-43 922)	14 535		
Age	20-64	97	17 383 (2 229-43 922)	17 393	1,0	
	65-74	46	17 134 (1 678-38 695)	17 959		
	75 et +	14	16 803 (1 364-29 088)	17 657		
Localisation cancer	Colon	130	17 171 (1 364-49 922)	17 377	*	
	Jonction RS	4	17 246 (7 918-23 141)	18 963		
	Rectum	23	17 758 (3 374-38695)	19 294		
Ligne de traitement	1e	123	17 562 (1 678-43 922)	17 393	0,14	
	2e	21	18 242 (3 755-28 177)	20 204		
	3 ^e ou +	13	12 798 (1 364-26 917)	11 019		
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	129	18 171 (1 678-43 922)	18 234	0,007	
	Non conforme	28	13 053 (1 364-28 177)	10 965		
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	78	15 706 (1 364-43 922)	14 282	0,03	
	Non défavorable	76	18 722 (4 491-38 695)	19 805		
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	31	16 576 (3 374-29 739)	17 422	0,12	
	Privé	68	16 022 (1 364-38 695)	15 973		
	Public	58	19 073 (1 892-43 922)	18 827		
Région	Bretagne	82	18 702 (1 364-43 922)	18 772	0,03	
	Pays de Loire	75	15 681 (1 678-37 998)	14 585		
Activité dans le champ de l'étude	Faible	18	21 387 (1 678-43 922)	22 965	0,05	
	Moyenne	42	17 499 (1 892-37 998)	17 057		
	Importante	97	16 388 (1 364-38 695)	16 889		

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

Tableau 91 : Coûts par traitement des soins ambulatoires liés à l'administration des chimiothérapies pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.

		Coût / traitement en €				
		n	Moyenne (min-max)		Médiane	p
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	93	679	(21-3 186)	430	0,23
	Femmes	64	556	(21-2 131)	334	
Age	20-64	97	567	(21-3 186)	329	0,14
	65-74	46	762	(21-2 997)	462	
	75 et +	14	620	(21-1 998)	469	
Localisation cancer	Colon	130	646	(21-3 186)	367	*
	Jonction RS	4	358	(187-621)	313	
	Rectum	23	577	(38-2 997)	418	
Ligne de traitement	1 ^e	123	656	(21-3 186)	403	0,04
	2 ^e	21	684	(41-1 920)	365	
	3 ^e ou +	13	283	(21-960)	196	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	129	652	(21-3 186)	380	0,48
	Non conforme	28	521	(21-2 024)	363	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	78	437	(21-2 050)	299	<0,001
	Non défavorable	76	839	(113-3 186)	534	
Caractéristiques des établissements						
Statut *	CLCC	31	974	(83-1 992)	934	<0,001
	Public	58	293	(35-1 756)	275	
Région	Bretagne	82	520	(21-3 186)	349	0,03
	Pays de Loire	75	747	(21-2 131)	508	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	18	360	(21-1 011)	327	0,006
	Moyenne	42	380	(35-1 756)	303	
	Importante	97	786	(21-3 186)	459	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

† Seuls les CLCC et les établissements publics peuvent être comparés du fait que les coûts ambulatoires des établissements privés prennent en compte les consultations alors que celles-ci sont inclus dans le GHS de chimiothérapie

Tableau 92 : Coûts par traitement des transports sanitaires liés à l'administration des chimiothérapies pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €				
		n	Moyenne (min-max)		Médiane	p
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	93	1 116	(61-2 917)	1 064	0,15
	Femmes	64	967	(64-2 515)	870	
Age	20-64	97	955	(61-2 515)	879	0,10
	65-74	46	1 262	(64-2917)	1 162	
	75 et +	14	1064	(61-2 515)	1 076	
Localisation cancer	Colon	130	1 099	(61-2 616)	1 043	*
	Jonction RS	4	586	(356-963)	514	
	Rectum	23	890	(178-2 917)	687	
Ligne de traitement	1 ^e	123	1 070	(61-2 917)	992	0,42
	2 ^e	21	1 096	(128-2 616)	1 068	
	3 ^e ou +	13	845	(61-2 578)	879	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	129	1 111	(61-2 917)	1 027	0,04
	Non conforme	28	797	(61-1 705)	859	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	78	896	(61-2 578)	849	0,002
	Non défavorable	76	1221	(178-2 917)	1 114	
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	31	1 471	(458-2 917)	1 220	< 0,001
	Privé	68	1 001	(61-2 173)	1 013	
	Public	58	896	(152-2 578)	704	
Région	Bretagne	82	986	(61-2 578)	982	0,17
	Pays de Loire	75	1 131	(64-2 917)	992	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	18	607	(64-1 732)	419	0,001
	Moyenne	42	965	(178-2 483)	1 019	
	Importante	97	1 177	(61-2 917)	1 043	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

Tableau 93 : Coûts par traitement des toxicités liées à l'administration des chimiothérapies pour les 157 traitements à base de bevacizumab. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €				
		N	Moyenne (min-max)		Médiane	P
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	13	3 325	(315 – 7 383)	3 479	0,80
	Femmes	23	3 894	(853 – 17 831)	3 894	
Age	20-64	25	4 405	(577 – 17 831)	3 691	*
	65-74	7	1 798	(315 – 4 158)	1 501	
	75 et +	4	2 516	(924 – 6 077)	1 532	
Localisation cancer	colon	27	3 540	(315 – 8 507)	3 544	*
	jonction RS	3	6 959	(1 401-17 831)	1 644	
	rectum	6	2 719	(577 – 4 526)	3 252	
Ligne de traitement	1e	29	3 687	(315 – 17 831)	3 252	*
	2e	6	3 078	(924 – 7 678)	2 472	
	3 ^e ou +	1	7 383	(7 383 – 7 373)	7 383	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	31	3 593	(315 – 17 831)	3 252	0,66
	Non conforme	5	4 277	(1 231 – 7 678)	3 691	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	22	4 326	(315 – 17 831)	3 730	0,14
	Non défavorable	13	2 723	(853 – 6 077)	3 024	
Caractéristiques de l'établissement						
Statut	CLCC	8	2 507	(315-8 507)	1 583	0,005
	Privé	10	2 473	(906-6 077)	1 868	
	Public	18	4 888	(853-17 831)	4 144	
Région	Bretagne	15	4 586	(853 – 17 831)	3544	0,26
	Pays de Loire	21	3 047	(315 – 8 507)	3024	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	6	2 730	(1 401-4 526)	2 672	0,007
	Moyenne	12	5 687	(1 231-17 831)	5 687	
	Importante	18	2 676	(315 – 8 507)	2 676	

* Comparaisons non réalisées à cause des faibles effectifs

ANNEXE 13. Détail de l'analyse des coûts des traitements à base de cetuximab

Tableau 94 : Coûts totaux par traitement liés à l'administration de la chimiothérapie pour les 197 traitements à base de cetuximab. EpidigOuest 2008.

		N	Coût / patient en €		Médiane	p
			Moyenne (min-max)			
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	130	29 429	(2 243-83 150)	24 907	0,03
	Femmes	67	24 241	(2 349-69 783)	19 726	
Age	20-64	99	28 704	(2 243-78 744)	24 818	0,16
	65-74	71	28 225	(6 775-83 150)	22 919	
	75 et +	27	22 377	(3 407-56 535)	18 190	
Localisation cancer	colon	144	28 076	(2 349-83 150)	23331	0,84
	jonction RS	12	28 723	(10 828-66 176)	21966	
	rectum	41	25 914	(2 242-61 745)	23489	
Ligne de traitement	1e	3	35 575	(23 537-42 491)	40 696	*
	2e	44	22 313	(2 243-54 733)	20 744	
	3 ^e ou +	150	29 076	(2 349-83 150)	24 065	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	193	27 805	(2 243-83 150)	23 402	*
	Non conforme	4	20 855	(6 902-44 749)	15 885	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	145	25 003	(2 243-78 744)	20 546	<0,001
	Non défavorable	51	34 701	(4 345-83 150)	36 932	
Caractéristiques des établissements						
Statut (3 modalités)	CLCC	70	29 965	(2 349-65 279)	26 100	0,20
	Privé	56	28 290	(2 368-78 744)	23 398	
	Public	71	24 903	(2 243-83 150)	19 611	
Région	Bretagne	86	25 435	(2 243-78 744)	19 723	0,11
	Pays de Loire	111	29 392	(2 696-83 150)	26 086	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	16	18 771	(2 883-45 850)	14 238	0,06
	Moyenne	39	27 926	(2 696-83 150)	22 776	
	Importante	142	28 595	(2 243-78 744)	24 065	

* Comparaisons non réalisées à cause des faibles effectifs

Tableau 95 : Coûts par traitement des hospitalisations liées à l'administration de la chimiothérapie pour les 197 traitements à base de cetuximab. EpiOuest 2008.

		Coût / patient en €				
		N	Moyenne (min-max)		Médiane	p
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	130	6 033	(312-17 069)	4 906	0,99
	Femmes	67	6 035	(409-18 654)	4 497	
Age	20-64	99	6 314	(312-17 069)	4 906	0,07
	65-74	71	6 190	(1227-18 654)	4 999	
	75 et +	27	4 594	(818-13 083)	4 089	
Localisation cancer	colon	144	6 178	(409-18 654)	4 906	0,73
	jonction RS	12	5 968	(2 500-11 857)	4 906	
	rectum	41	5 546	(312-10 707)	4 906	
Ligne de traitement	1e	3	7 781	(6 283-9 812)	7 249	*
	2e	44	4 629	(409-10 630)	4 231	
	3 ^e ou +	150	6 411	(312-18 654)	4 906	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	193	6 061	(312-18 654)	4 906	*
	Non conforme	4	4 695	(1 635-8 748)	4 198	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	145	5 432	(312-18 654)	4 497	<0,001
	Non défavorable	51	7 704	(818-17 069)	8 586	
Caractéristiques des établissements						
Statut †	CLCC	70	6 846	(409-17 069)	6 337	0,14
	Public	71	5 882	(409-18 654)	4 906	
Région	Bretagne	86	5 582	(312-18 654)	4 507	0,14
	Pays de Loire	111	6 383	(409-17 069)	5 356	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	16	4 228	(409-12 674)	3 198	0,06
	Moyenne	39	6 353	(409-15 536)	4 906	
	Importante	142	6 149	(312-18 654)	4 906	

* Comparaisons non réalisées à cause des faibles effectifs

† Seuls les CLCC et les établissements publics peuvent être comparés du fait que les GHS du privé ne prennent pas en compte les mêmes éléments.

Tableau 96 : Coûts par traitement des médicaments facturés en sus liés à l'administration des chimiothérapies pour les 197 traitements à base de Cetuximab

		Coût / patient en €				
		n	Moyenne (min-max)		Médiane	p
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	130	21 669	(1 799-67 940)	17 874	0,04
	Femmes	67	16 666	(1 829-48 032)	14 049	
Age	20-64	99	20 595	(1 799-59 622)	17 191	0,21
	65-74	71	20 401	(4 479-67 940)	16 105	
	75 et +	27	16 526	(2 529-44 007)	13 200	
Localisation cancer	colon	144	20 246	(1 829-67 940)	16 658	0,81
	jonction RS	12	20 951	(6 836-50 648)	16 524	
	rectum	41	18 700	(1 799-48 724)	15 687	
Ligne de traitement	1e	3	23 835	(15 515-30 405)	25 583	*
	2e	44	16 228	(1 799-44 578)	14 783	
	3 ^e ou +	150	20 987	(1 829-67 940)	17 288	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	193	20 073	(1 799-67 940)	16 492	*
	Non conforme	4	14 895	(5 144-31 987)	11 225	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	145	17 981	(1 799-59 622)	14 493	0,001
	Non défavorable	51	25 134	(3 356-67 940)	25 624	
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	70	20 668	(1 829-51 844)	17 342	0,32
	Privé	56	21 355	(1 897-59 622)	17 546	
	Public	71	18 183	(1 799-67 940)	14 049	
Région	Bretagne	86	18 693	(1 799-59 622)	14 487	0,22
	Pays de Loire	111	20 955	(2 185-67 940)	18 195	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	16	13 917	(2 439-32 116)	11 180	0,11
	Moyenne	39	20 446	(2 185-67 940)	17 340	
	Importante	142	20 518	(1 799-59 622)	16 658	

* Comparaisons non réalisées à cause des faibles effectifs

Tableau 97 : Coûts par traitement des soins ambulatoires liés à l'administration des chimiothérapies pour les 157 traitements à base de cetuximab. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €				
		n	Moyenne (min-max)		Médiane	p
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	130	188	(9-2117)	132	0,99
	Femmes	67	188	(9-1965)	137	
Age	20-64	99	214	(9-2117)	137	0,14
	65-74	71	176	(28-886)	137	
	75 et +	27	128	(9-359)	83	
Localisation cancer	Colon	144	185	(9-2117)	135	0,29
	Jonction RS	12	264	(47-743)	170	
	Rectum	41	178	(9-697)	129	
Ligne de traitement	1e	3	980	(212-1965)	743	*
	2e	44	148	(9-586)	115	
	3 ^e ou +	150	184	(9-2117)	136	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	193	187	(9-2117)	135	*
	Non conforme	4	264	(19-620)	208	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	145	169	(9-1 965)	118	0,14
	Non défavorable	51	240	(9-2 117)	177	
Caractéristiques des établissements						
Statut †	CLCC	70	216	(19-2 117)	137	0,01
	Public	71	109	(9-331)	85	
Région	Bretagne	86	161	(9-743)	124	0,13
	Pays de Loire	111	209	(9-2117)	144	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	16	197	(9-697)	158	0,34
	Moyenne	39	156	(9-743)	118	
	Importante	142	196	(9-2 117)	136	

* Comparaisons non réalisées à cause des faibles effectifs

† Seuls les CLCC et les établissements publics peuvent être comparés du fait que les coûts ambulatoires des établissements privés prennent en compte les consultations alors que celles-ci sont inclus dans le GHS de chimiothérapie

Tableau 98 : Coûts par traitement des transports sanitaires pour les 197 traitements à base de cetuximab. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €				
		n	Moyenne (min-max)		Médiane	p
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	130	1 539	(25-7 042)	1 086	0,30
	Femmes	67	1 352	(51-5 131)	1 144	
Age	20-64	99	1 582	(25-7 042)	1 177	0,16
	65-74	71	1 458	(102-5030)	1 105	
	75 et +	27	1 129	(51-4 857)	798	
Localisation cancer	Colon	144	1 466	(25-7 042)	1 068	0,98
	Jonction RS	12	1 541	(178-3 902)	1 487	
	Rectum	41	1 489	(25-4857)	1 131	
Ligne de traitement	1e	3	2 979	(1 508-5 131)	2 299	*
	2e	44	1 309	(25-4 326)	1 131	
	3 ^e ou +	150	1 494	(25-7 042)	1 041	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	193	1 485	(25-7 042)	1 131	*
	Non conforme	4	1 001	(103-3 393)	254	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	145	1 623	(103-4 857)	1 448	0,31
	Non défavorable	51	1 421	(25-7 042)	975	
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	70	2 235	(91-7 042)	1 983	<0,001
	Privé	56	1 472	(123-4 624)	1 227	
	Public	71	728	(25-2 850)	610	
Région	Bretagne	86	998	(25-4 624)	737	<0,001
	Pays de Loire	111	1 845	(25-7 042)	1 710	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	16	429	(25-1 016)	254	<0,001
	Moyenne	39	971	(51-2 504)	866	
	Importante	142	1 732	(25-7 042)	1 508	

* Comparaisons non réalisées à cause des faibles effectifs

Tableau 99 : Coûts par traitement des toxicités liées aux chimiothérapies pour les 33 traitements à base cetuximab. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €				
		N	Moyenne (min-max)		Médiane	P
Caractéristiques des patients et des traitements						
Sexe	Hommes	21	3 397	(315 – 14 912)	3 252	0,47
	Femmes	12	4 050	(119 – 9 931)	3 511	
Age	20-64	18	2 672	(119 – 6654)	2 314	*
	65-74	11	5 565	(1718 – 14912)	4 158	
	75 et +	4	2 660	(631 – 3544)	3 234	
Localisation cancer	colon	26	3 329	(119 – 9 931)	3 585	*
	jonction RS	1	1 237	(1 237 – 1 237)	1 237	
	rectum	6	5 358	(1 173 – 14 912)	3 380	
Ligne de traitement	1e	1	1 907		1 907	*
	2e	8	5 560	(315 – 14 912)	4 157	
	3 ^e ou +	24	3 065	(119 – 6 654)	3 234	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	33	3 635	(119 – 14 912)	3 479	*
	Non conforme	0				
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	29	3 771	(119 – 14 912)	3 692	*
	Non défavorable	4	2 644	(631 – 3 479)	3 234	
Caractéristiques de l'établissement						
Statut	CLCC	12	3 993	(631-9 931)	4 080	*
	Privé	4	2 725	(1 237-3 692)	2 986	
	Public	17	3 596	(119-14 912)	3 479	
Région	Bretagne	15	3 925	(119 – 14 912)	3 544	0,79
	Pays de Loire	18	3 393	(315 – 9 931)	3 234	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	7	3 028	(119 – 5 746)	3 252	0,90
	Moyenne	10	4 270	(315 – 14 912)	3 511	
	Importante	16	3 503	(315 – 9 931)	3 361	

* Comparaisons non réalisées à cause des faibles effectifs

ANNEXE 14. Détail de l'analyse des coûts des traitements prescrits en 1e ligne

Tableau 100 : Coûts totaux par traitement liés à l'administration de la chimiothérapie pour les 309 traitements à base de bevacizumab, irinotécan et oxaliplatine prescrits en première ligne.
EpidigOuest 2008.

		n	Coût / patient en €		Médiane	p
			Moyenne (min-max)			
Caractéristiques des traitements						
Traitement à base de	BEVA	123	25 236	(2 075-52 274)	26 204	< 0,001
	IRI	72	10 815	(1 006-27 568)	11 121	
	OXA	114	7 998	(325-26 362)	6 627	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	298	15 497	(325-52 274)	11 378	0,32
	Non conforme	11	16 034	(6 321-33 046)	14 736	
Caractéristiques des patients						
Sexe	Hommes	180	16 073	(325-51 486)	12 210	0,32
	Femmes	129	14 740	(621-52 274)	11 402	
Age	20-64	155	17 635	(983-52 274)	13 055	0,006
	65-74	98	13 680	(325-51 486)	9 602	
	75 et +	56	12 865	(621-37 035)	10 601	
Localisation cancer	Colon	228	16 719	(325-52 274)	13 039	0,002
	Jonction RS	12	10 212	(3 505-27 893)	7 810	
	Rectum	69	12 463	(621-49 445)	8 438	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	159	13 952	(325-52 274)	9 989	0,02
	Non défavorable	145	17 004	(2 082-50 677)	13 029	
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	74	15 729	(983-39 371)	12 901	0,92
	Privé	102	15 134	(1 825-49 445)	12 395	
	Public	133	15 691	(325-52 274)	10 658	
Région	Bretagne	175	15 291	(325-52 274)	11 144	0,70
	Pays de Loire	134	15 810	(983-49 658)	12 601	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	31	19 744	(2 075-52 274)	13 948	0,10
	Moyenne	82	14 534	(325-49 658)	10 578	
	Importante	196	15 258	(621-51 486)	11 318	

Tableau 101 : Coûts par traitement des hospitalisations liées à l'administration de la chimiothérapie pour les 309 traitements à base de bavacizumab, irinotécan et oxaliplatineprescrits en première ligne. EpidigOuest 2008.

		n	Coût / patient en €		Médiane	p
			Moyenne (min-max)			
Caractéristiques des traitements						
Traitement à base de	BEVA	123	5 948	(312-19 419)	4 547	0,03
	IRI	72	4 454	(409-22 322)	3 749	
	OXA	114	4 734	(0-22 194)	3 271	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	298	5 197	(0-22 322)	3 749	0,65
	Non conforme	11	3 942	(1 875-8 177)	3 124	
Caractéristiques des patients						
Sexe	Hommes	180	4 585	(0-20 753)	3 749	0,006
	Femmes	129	5 943	(312-22 322)	4 313	
Age	20-64	155	5 285	(312-18 601)	4 497	0,14
	65-74	98	4 518	(0-20 753)	3 271	
	75 et +	56	5 893	(409-22 322)	3 749	
Localisation cancer	Colon	228	5 363	(0-22 194)	4 075	0,06
	Jonction RS	12	3 566	(937-9 656)	2 862	
	Rectum	69	4 731	(409-22 322)	3 271	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	159	4 984	(0-22 194)	3 680	0,68
	Non défavorable	145	5 184	(818-22 322)	4 303	
Caractéristiques des établissements						
Statut*	CLCC	74	6 369	(409-22 194)	4 814	0,63
	Public	133	6 010	(0-22 322)	4 906	
Région	Bretagne	175	5 072	(0-22 194)	3 749	0,72
	Pays de Loire	134	5 256	(312-22 322)	3 749	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	31	6 958	(312-22 322)	5 529	0,03
	Moyenne	82	4 548	(0-20 753)	3 714	
	Importante	196	5 119	(312-22 194)	3 749	

* Seuls les CLCC et les établissements publics peuvent être comparés du fait que les GHS du privé ne prennent pas en compte les mêmes éléments.

Détail des coûts des traitements à base de d'irinotécan, oxaliplatine et bevacizumab administrés en première ligne

Tableau 102 : Coût par traitement des médicaments facturés en sus pour les 309 traitements à base de bavacizumab, irinotécan et oxaliplatine prescrits en première ligne. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €			
		n	Moyenne (min-max)	Médiane	p
Caractéristiques des traitements					
Traitement à base de	BEVA	123	17 562 (1 678-43 922)	17 393	<0,001
	IRI	72	5 210 (551-17 217)	5 027	
	OXA	114	1 871 (166-5 810)	1 629	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	298	8 842 (166-43 922)	4 500	0,07
	Non conforme	11	10 328 (3 556-26 120)	9 431	
Caractéristiques des patients					
Sexe	Hommes	180	9 952 (198-38 695)	5 641	0,02
	Femmes	129	7 420 (166-43 922)	4 415	
Age	20-64	155	10 820 (198-43 922)	7 596	<0,001
	65-74	98	7 658 (237-38 695)	3 401	
	75 et +	56	5 733 (166-29 088)	3 174	
Localisation cancer	Colon	228	9 850 (198-43 922)	6 337	0,001
	Jonction RS	12	5 410 (1 170-23 141)	1 977	
	Rectum	69	6 347 (166-38 695)	2 226	
Evolution de la maladie					
	Défavorable	159	7 736 (166-43 922)	3 337	0,001
	Non défavorable	145	10 080 (198-38 695)	6 192	
Caractéristiques des établissements					
Statut	CLCC	74	7 314 (326-29 739)	3 326	0,11
	Privé	102	10 261 (237-38 695)	7 949	
	Public	133	8 727 (166-43 922)	4 227	
Région	Bretagne	175	9 037 (166-43 922)	4 452	0,75
	Pays de Loire	134	8 710 (326-37 998)	5 369	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	31	11 913 (840-43 922)	7 596	0,16
	Moyenne	82	8 770 (207-37 998)	4 582	
	Importante	196	8 470 (166-38 695)	4 394	

Tableau 103 : Coût par traitement des soins ambulatoire pour les 309 traitements à base de bevacizumab, irinotécan et oxaliplatine prescrits en première ligne. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €				
		n	Moyenne (min-max)		Médiane	p
Caractéristiques des traitements						
Traitement à base de	IRI	72	492	(9-2 314)	267	0,1
	OXA	114	498	(9-3 658)	235	
	BEVA	123	656	(21-3 186)	403	
Conformité aux recommandations	Conforme	298	548	(9-3 658)	289	0,01
	Non conforme	11	869	(175-2 024)	999	
Caractéristiques des patients						
Sexe	Hommes	180	585	(9-3 658)	314	0,39
	Femmes	129	523	(21-2 472)	277	
Age	20-64	155	596	(9-3 658)	289	0,13
	65-74	98	591	(21-2 997)	341	
	75 et +	56	402	(21-1 998)	266	
Localisation cancer	Colon	228	554	(9-3 186)	300	0,72
	Jonction RS	12	543	(68-2 091)	171	
	Rectum	69	580	(21-3 658)	288	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	159	440	(21-2 472)	280	<0,001
	Non défavorable	145	702	(9-3 658)	345	
Caractéristiques des établissements						
Statut *	CLCC	74	733	(9-3 658)	281	<0,001
	Public	133	332	(9-2 152)	207	
Région	Bretagne	175	407	(9-3 186)	248	<0,001
	Pays de Loire	134	758	(21-3 658)	410	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	31	349	(21-1 011)	286	0,02
	Moyenne	82	458	(21-2 152)	290	
	Importante	196	635	(9-3 658)	300	

* Seuls les CLCC et les établissements publics peuvent être comparés du fait que les coûts ambulatoires des établissements privés prennent en compte les consultations alors que celles-ci sont incluses dans le GHS de chimiothérapie

Tableau 104 : Coût par traitement des transports sanitaires pour les 309 traitements à base de , irinotécan, oxaliplatine et bevacizumab prescrits en première ligne. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €				
		n	Moyenne (min-max)		Médiane	p
Caractéristiques des traitements						
Traitement à base de	IRI	72	659	(25-2 817)	448	<0,001
	OXA	114	895	(0-4 929)	730	
	BEVA	123	1 070	(61-2 917)	992	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	298	910	(0-4 929)	760	0,62
	Non conforme	11	895	(305-1 526)	839	
Caractéristiques des patients						
Sexe	Hommes	180	950	(0-4 929)	889	0,21
	Femmes	129	853	(25-2 817)	686	
Age	20-64	155	934	(25-4 929)	815	0,66
	65-74	98	913	(0-2 917)	742	
	75 et +	56	836	(25-2 515)	758	
Localisation cancer	Colon	228	953	(0-2 817)	915	0,03
	Jonction RS	12	693	(336-2 314)	520	
	Rectum	69	805	(25-4 929)	650	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	159	792	(0-2 515)	669	0,002
	Non défavorable	145	1 038	(25-4 929)	921	
Caractéristiques des établissements						
Statut (3 modalités)	CLCC	74	1 312	(76-4 929)	1 176	0,001
	Privé	102	993	(61-2 394)	954	
	Public	133	622	(0-2 483)	388	
Région	Bretagne	175	775	(0-2 483)	650	<0,001
	Pays de Loire	134	1 086	(26-4 929)	969	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	31	524	(64-1 732)	356	<0,001
	Moyenne	82	758	(0-2 483)	650	
	Importante	196	1 034	(25-4 929)	921	

Tableau 105 : Coûts par traitement liés aux toxicités par patient pour les 309 traitements à base de bevacizumab, irinotécan et oxaliplatine prescrits en première ligne. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €				
		n	Moyenne (min-max)		Médiane	p
Caractéristiques des traitements						
Traitement à base de	IRI	16	4 028	(315-10 174)	3 502	0,66
	OXA	33	3 869	(346-13 915)	3 544	
	BEVA	29	3 687	(315-17 831)	3 252	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	77	3 818	(315-17 831)	3 479	*
	Non conforme	1	5 071	(5 071-5 071)	5 071	
Caractéristiques des patients						
Sexe	Hommes	31	3 667	(315-10 174)	3 544	0,69
	Femmes	47	3 944	(346-17 831)	3 259	
Age	20-64	38	3 845	(346-17 831)	3 625	0,97
	65-74	22	4 155	(315-13 915)	2 878	
	75 et +	18	3 417	(315-7 474)	3 255	
Localisation cancer	Colon	57	3 824	(315-13 915)	3 753	0,69
	Jonction RS	6	5 280	(346-17 831)	1 522	
	Rectum	15	3 292	(577-7 474)	3 252	
Evolution de la maladie						
	Défavorable	51	4 094	(315-17 831)	3 707	0,66
	Non défavorable	24	3 471	(315-10 174)	3 398	
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	17	3 874	(315-8 764)	4 902	0,35
	Privé	18	2 818	(906-6 077)	2 697	
	Public	43	4 243	(315-17 831)	3 753	
Région	Bretagne	41	3 998	(315-17 831)	3 479	0,62
	Pays de Loire	37	3 652	(315-10 174)	3 544	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	7	3 027	(1 401-4 526)	3 252	0,24
	Moyenne	30	4 814	(315-17 831)	4 344	
	Importante	41	3 255	(315-8 764)	3 024	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

ANNEXE 15. Détail de l'analyse des coûts des traitements prescrits en 2^e ligne

Tableau 106 : Coûts totaux par traitement liés à l'administration de la chimiothérapie pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €			
		n	Moyenne (min-max)	Médiane	p
Caractéristiques des traitements					
Traitement à base de	IRI	101	8 384 (770-28 533)	7 157	<0,001
	OXA	55	7 365 (648-26 930)	6 423	
	BEVA	21	24 945 (4 549-44 936)	26 610	
	CET	44	22 313 (2 243-54 733)	20 744	
Caractéristiques des patients					
Sexe	Hommes	135	12 738 (819-54 733)	8 964	0,63
	Femmes	86	12 068 (648-41 930)	8 659	
Age	20-64	92	13 358 (1 031-41 930)	10 800	0,08
	65-74	79	13 291 (1 010-54 733)	10 114	
	75 et +	50	9 571 (648-49 747)	5 942	
Localisation cancer	Colon	165	12 699 (648-54 733)	10 045	0,36
	Jonction RS	11	8 093 (2 155-20 546)	6 261	
	Rectum	45	12 737 (819-49 747)	8 520	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	211	12 137 (648-54 733)	8 520	0,04
	Non conforme	10	19 651 (4 549-34 451)	18 723	
Evolution de la maladie sous traitement					
Type d'évolution	Défavorable	148	11 275 (648-42 414)	7 569	0,04
	Non défavorable	71	14 396 (2 013-49 747)	11 353	
Caractéristiques des établissements					
Statut	CLCC	63	12 291 (1 010-49 747)	9 762	0,14
	Privé	69	14 390 (2 114-54 733)	11 117	
	Public	89	11 126 (648-44 936)	7 817	
Région	Bretagne	128	10 833 (648-54 733)	7 901	0,005
	Pays de Loire	93	14 739 (1 542-49 747)	10 908	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	24	13 430 (3 356-44 936)	10 800	0,68
	Moyenne	43	12 346 (819-34 451)	10 045	
	Importante	154	12 365 (648-54 733)	8 555	

Tableau 107 : Coûts par traitement des hospitalisations liées à l'administration de la chimiothérapie pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €			
		n	Moyenne (min-max)	Médiane	p

Caractéristiques des traitements						
Traitement à base de	IRI	101	3 000	(409-22 322)	2 453	<0,001
	OXA	55	4 259	(409-22 389)	3 271	
	BEVA	21	4 923	(625-20 753)	4 687	
	CET	44	4 629	(409-10 630)	4 231	
Conformité aux recommandations	Conforme	211	3 842	(409-22 389)	3 124	0,84
	Non conforme	10	3 368	(625-4 999)	3 919	
Caractéristiques des patients						
Sexe	Hommes	135	3 809	(409-22 389)	3 124	0,95
	Femmes	86	3 838	(409-22 322)	3 124	
Age	20-64	92	3 718	(409-11 097)	3 271	0,93
	65-74	79	3 905	(409-22 322)	3 124	
	75 et +	50	3 874	(409-22 389)	2 320	
Localisation cancer	Colon	165	4 038	(409-22 389)	3 124	0,19
	Jonction RS	11	2 400	(625-4 906)	1 875	
	Rectum	45	3 368	(409-10 630)	3 124	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	148	3 454	(409-22 389)	2 500	0,03
	Non défavorable	71	4 545	(1 227-22 322)	3 720	
Caractéristiques des établissements						
Statut *	CLCC	63	4 005	(409-22 322)	3 271	0,18
	Public	89	4 151	(409-22 389)	3 271	
Région	Bretagne	128	3 746	(409-22 389)	2 862	0,69
	Pays de Loire	93	3 922	(409-22 322)	3 271	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	24	4 569	(625-20 753)	3 714	0,38
	Moyenne	43	3 535	(409-17 054)	2 812	
	Importante	154	3 783	(409-22 389)	2 993	

* Seuls les CLCC et les établissements publics peuvent être comparés du fait que les GHS du privé ne prennent pas en compte les mêmes éléments par rapport au GHS du public.

Tableau 108 : Coûts par traitement des médicaments facturés en sus pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €			
		n	Moyenne (min-max)	Médiane	p
Caractéristiques des traitements					
Traitement à base de	IRI	101	4 164 (327-11 705)	3 757	<0,001
	OXA	55	1 891 (193-5 930)	1 706	
	BEVA	21	18 242 (3 755-28 177)	20 204	
	CET	44	16 228 (1 799-44 578)	14 783	
Conformité du traitement aux recommandations					
	Conforme	211	6 963 (193-44 578)	3 798	0,002
	Non conforme	10	15 246 (3 417-28 177)	14 441	
Caractéristiques des patients					
Sexe	Hommes	135	7 653 (219-44 578)	4 043	0,46
	Femmes	86	6 844 (193-30 156)	3 363	
Age	20-64	92	8 238 (207-30 973)	5 023	0,02
	65-74	79	7 998 (453-44 578)	4 492	
	75 et +	50	4 638 (193-36 694)	1 934	
Localisation cancer	Colon	165	7 314 (193-44 578)	3 798	0,60
	Jonction RS	11	4 940 (643-15 227)	2 719	
	Rectum	45	8 011 (219-36 694)	4 533	
Evolution de la maladie sous traitement					
Type d'évolution	Défavorable	148	6 696 (193-31 340)	3 171	0,03
	Non défavorable	71	8 131 (453-36 694)	4 901	
Caractéristiques des établissements					
Statut	CLCC	63	6 475 (453-36 694)	3 417	0,03
	Privé	69	9 458 (1 021-44 578)	5 064	
	Public	89	6 305 (193-30 553)	3 757	
Région	Bretagne	128	6 281 (193-44 578)	3 492	0,02
	Pays de Loire	93	8 792 (207-3 6694)	4 533	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	24	8 151 (1 797-23 787)	5 475	0,73
	Moyenne	43	7 875 (207-28 177)	4 082	
	Importante	154	7 061 (193-44 578)	3 363	

Tableau 109 : Coûts par traitement des soins ambulatoires liés à la chimiothérapie pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €				
		n	Moyenne (min-max)		Médiane	p
Caractéristiques des traitements						
Traitement à base de	IRI	101	591	(9-3 113)	277	<0,001
	OXA	55	415	(21-1 990)	223	
	BEVA	21	684	(41-1 920)	365	
	CET	44	148	(9-586)	115	
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	211	476	(9-3 113)	217	0,59
	Non conforme	10	294	(19-808)	222	
Caractéristiques des patients						
Sexe	Hommes	135	454	(9-3 113)	210	0,67
	Femmes	86	490	(9-2 708)	252	
Age	20-64	92	520	(9-3 023)	230	0,26
	65-74	79	483	(21-3 113)	230	
	75 et +	50	347	(9-1 894)	197	
Localisation cancer	Colon	165	478	(9-3 113)	204	0,44
	Jonction RS	11	289	(62-999)	227	
	Rectum	45	475	(9-3 023)	283	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	148	356	(9-3 113)	182	<0,001
	Non défavorable	71	708	(19-2 708)	296	
Caractéristiques des établissements						
Statut *	CLCC	63	591	(21-1 990)	191	<0,001
	Public	89	204	(9-3 113)	145	
Région	Bretagne	128	237	(9-1 998)	157	<0,001
	Pays de Loire	93	785	(19-3 113)	502	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	24	331	(38-3 113)	210	0,005
	Moyenne	43	235	(9-1 094)	175	
	Importante	154	554	(9-3 023)	223	

* Seuls les CLCC et les établissements publics peuvent être comparés du fait que les coûts ambulatoires des établissements privés prennent en compte les consultations alors que celles-ci sont incluses dans le GHS de chimiothérapie

Tableau 110 : Coûts par traitement des transports lié à la chimiothérapie pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.

		Coût / patient en €			
		n	Moyenne (min-max)	Médiane	p
Caractéristiques des traitements					
Traitement à base de	IRI	101	629 (25-2 716)	443	<0,001
	OXA	55	799 (25-2 716)	634	
	BEVA	21	1 096 (128-2 616)	1 068	
	CET	44	1 309 (25-4 326)	1 131	
Conformité aux recommandations	Conforme	211	857 (25-4 326)	634	0,74
	Non conforme	10	742 (103-1 705)	725	
Caractéristiques des patients					
Sexe	Hommes	135	823 (25-4 326)	578	0,48
	Femmes	86	896 (25-3 722)	717	
Age	20-64	92	882 (25-4 326)	610	0,31
	65-74	79	905 (91-3 722)	763	
	75 et +	50	711 (25-2 515)	368	
Localisation cancer	Colon	165	869 (25-4 326)	704	0,20
	Jonction RS	11	465 (76-1 091)	361	
	Rectum	45	883 (25-3 722)	443	
Evolution de la maladie sous traitement					
Type d'évolution	Défavorable	148	769 (25-4 326)	539	0,03
	Non défavorable	71	1012 (102-3 070)	992	
Caractéristiques des établissements					
Statut	CLCC	63	1 219 (91-4 326)	1 017	0,001
	Privé	69	1 012 (128-3 070)	969	
	Public	89	466 (25-2 483)	279	
Région	Bretagne	128	569 (25-2 483)	375	<0,001
	Pays de Loire	93	1 240 (78-4 326)	1 131	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	24	378 (76-1 091)	305	<0,001
	Moyenne	43	701 (51-2 483)	621	
	Importante	154	967 (25-4 326)	726	

Tableau 111 : Coûts par traitement *liés aux toxicités* pour les 221 traitements prescrits en seconde ligne. EpidigOuest 2008.

		N	Coût / patient en €		Médiane	p
			Moyenne (min-max)			
Caractéristiques des traitements						
Traitement à base de	BEVA	6	3 078	(924-7 678)	2 472	0,58
	CET	8	5 560	(315-14 912)	4 157	
	IRI	28	3 681	(231-12 305)	3 398	
	OXA	9	3 301	(238-5 940)	3 728	
Conformité du traitement aux recommandations						
Conformité du traitement aux recommandations	Conforme	46	3 692	(231-14 912)	3 544	0,64
	Non conforme	5	5 178	(1 231-11 887)	3 692	
Caractéristiques des patients						
Sexe	Hommes	24	3 924	(231-14 912)	3 544	0,58
	Femmes	27	3 761	(238-11 887)	3 692	
Age	20-64	23	3 430	(231-9 551)	3 544	0,79
	65-74	19	4 702	(238-14 912)	3 692	
	75 et +	9	3 056	(238-5 940)	3 544	
Localisation cancer	Colon	41	3 507	(231-12 305)	3 544	*
	Jonction RS	0				
	Rectum	10	5 193	(1 231-14 912)	3 544	
Evolution de la maladie sous traitement						
Type d'évolution	Défavorable	39	4 135	(231-14 912)	3 620	0,41
	Non défavorable	12	2 869	(462-5 460)	2 903	
Caractéristiques des établissements						
Statut	CLCC	17	4 679	(924-11 887)	3 930	0,09
	Privé	10	2 437	(946-4 844)	1 819	
	Public	24	3 825	(231-14 912)	3 544	
Région	Bretagne	26	3 354	(231-14 912)	3 544	0,40
	Pays de Loire	25	4 340	(315-12 305)	3 544	
Activité dans le champ de l'étude	Faible	9	3 349	(231-12 305)	3 143	0,41
	Moyenne	12	4 167	(315-14 912)	3 692	
	Importante	30	3 852	(358-11 887)	3 544	

* Comparaison non réalisée à cause des faibles effectifs

ANNEXE 16. Synthèse des résultats

	Comparaison significative
	Comparaison globale non significative (pour les variables à 3 modalités) et au moins une comparaison 2 à 2 significative
	Comparaison impossible

		Bevacizumab	Cetuximab	Irinotécan	Oxaliplatine	Ligne 1	Ligne 2
Nombre de cures	Traitement					Glob B>I>O 2 à 2 B>I B>O	Glob C>B>O>I 2 à 2 B>I B>O C>I C>O
	Sexe						
	Age					20>65	
	Localisation						
	Ligne					L1>L3	
	Conformité						
	Evolution	ND>D	ND>D	ND>D	ND>D	ND>D	
	Statut	Pu>Pr			Pr>CLCC		
	Région						
	Activité dans le champ de l'étude					Glob : P>M>G 2 à 2 P>M P>G	
Coût total	Traitement					Glob B>I>O 2 à 2 B>I I>O B>O	Glob B>C>I>O 2 à 2 B>I B>O C>I C>O
	Sexe						
	Age					Glob 20>65>75 2 à 2 20>65 20/75 +	
	Localisation					Glob C>R>J 2 à 2 C>R	
	Ligne			Glob : L1>L2>L3 2 à 2 : L1>L3	Glob : L1>L2>L3 2 à 2 : L1>L3		
	Conformité	C>NC					NC>C
	Evolution		ND>D	ND>D			
	Statut	Pu>Pr			Pu>Pr		
	Statut	Glob : Pub>CLCC>Pr 2 à 2 : Pu>Pr			Glob : CLCC>Pub>Pr 2 à 2 : CLCC>pr		
	Région			PL>Br			PL>Br
Activité dans le champ de l'étude							

		Bevacizumab	Cetuximab	Irinotecan	Oxaliplatine	Ligne 1	Ligne 2
Coût total lié à la chimiothérapie	Traitement					Glob B>I>O 2 à 2 B>I I>O B>O	Glob B>C>I>O 2 à 2 B>I B>O C>I C>O
	Sexe						
	Age					Glob 20>65>75 2 à 2 20>65 20/75 +	
	Localisation					Glob C>R>J 2 à 2 C>R	
	Ligne			Glob : L1>L2>L3 2 à 2 : L1>L3 L1>L2	Glob : L1>L2>L3 2 à 2 : L1>L3		
	Conformité	C>NC					
	Evolution		ND>D	ND>D			
	Statut	Glob Pub>CLCC>Pr 2 à 2 : Pu>Pr				Glob CLCC>Pu>Pr 2 à 2 : CLCC>pr	
	Région						PL>Br
Activité dans le champ de l'étude							
Coût total lié aux hospitalisations	Traitement						Glob B>C>O>I 2 à 2 B>I C>I
	Sexe					F>H	
	Age				2 à 2 : 20-64<75 et +		
	Localisation						
	Ligne		L3>L2	Glob : L1>L2>L3 2 à 2 : L1>L3 L1>L2	Glob : L1>L2>L3 2 à 2 L1>L3 L2>L3		
	Conformité	C>NC					
	Evolution		ND>D	ND>D			
	Statut (CLCC vs Public)						
	Région						
Activité dans le champ de l'étude					Glob : P>M>G 2 à 2 : P>M P>G		

		Bevacizumab	Cetuximab	Irinotecan	Oxaliplatine	Ligne 1	Ligne 2
Coût des médicaments	Traitement					Glob B>I>O 2 à 2 B>I I>O	Glob B>C>I>O 2 à 2 B>I B>O C>I C>O I>O
	Sexe			H>F			
	Age			Glob 20>65>75 2 à 2 20>75+		Glob 20>65>75 2 à 2 20>65 20/75 +	20>75
	Localisation					Glob C>R>J 2 à 2 C>R	
	Ligne			Glob L1>L2>L3 2 à 2 L1>L3			
	Conformité	C>NC					NC>C
	Evolution		ND>D	ND>D	ND>D		
	Statut					Glob CLCC>Pr>Pub 2 à 2 CLCC>Pub	
	Région						
	Activité dans le champ de l'étude	P>G			P>G		
Coût ambulatoire	Traitement						Glob B>I>O>C 2 à 2 B>C I>C O>C
	Sexe						
	Age						
	Localisation						
	Ligne	L1>L3					
	Conformité					NC>C	
	Evolution	ND>D		ND>D		ND>D	ND>D
	Statut (CLCC vs public)	CLCC>Pub	CLCC>Pub		CLCC>Pu	CLCC>Pu	CLCC>Pub
	Région			PL>Br	PL>Br	PL>Br	PL>Br
	Activité dans le champ de l'étude	Glob G>M>P 2 à 2 G>M					Glob : G>P>M 2 à 2 G>M

		Bevacizumab	Cetuximab	Irinotecan	Oxaliplatine	Ligne 1	Ligne 2
Coût transport	Traitement					Glob B>O>I 2 à 2 B>I	Glob C>B>I>O 2 à 2 B>I C>I C>O
	Sexe						
	Age						
	Localisation						
	Ligne						
	Conformité						
	Evolution	ND>D		ND>D		ND>D	
	Statut	Glob : CLCC>Pr>Pu 2 à 2 : CLCC>Pr CLCC>Pu	Glob CLCC>Pr>Pu 2 à 2 CLCC>Pr CLCC>Pu Pr>Pu	Glob : CLCC>Pr>Pu 2 à 2 : CLCC>Pu Pr>Pu	Glob : CLCC>Pr>Pu 2 à 2 : CLCC>Pub Pr>Pub	Glob : CLCC>Pr>P u 2 à 2 : CLCC>Pr CLCC>Pu Pr>Pu	Glob : CLCC>Pr> Pu 2 à 2 : CLCC>Pu Pr>Pu
	Région		PL>Br	PL>Br	PL>Br	PL>Br	PL>Br
	Activité dans le champ de l'étude	Glob : G>M>P 2 à 2 : G>P M>P	Glob G>M>P 2 à 2 : G>P G>M M>P	G>P	Glob : G>M>P 2 à 2 : G>P M>P	Glob : G>M>P 2 à 2 : G>P G>M M>P	Glob : G>M>P 2 à 2 : G>P G>M
Toxicité	Sexe						
	Age						
	Localisation						
	Ligne						
	Conformité						
	Evolution						
	Statut						
	Statut	Glob Pu>CLCC>Pr 2 à 2 Pu>CLCC Pu>Pr					
Région							
Activité dans le champ de l'étude	Glob M>P>G 2 à 2 M>G						

Analyse de variance	Bevacizumab	Cetuximab	Irinotecan	Oxaliplatine	Ligne 1	Ligne 2
Type de traitement					Beva>Iri>Oxa	Beva> Iri et Beva > Oxa Cet > Iri et Cet > Oxa
Sexe du patient						
Age du patient						
Localisation du cancer						
Ligne de traitement			L1> L2 et L1 > L3	L1 > L2 > L3		
Conformité aux recommandations	Conforme > Non Conforme					
Type d'évolution		Stable ou favorable > Défavorable	Stable ou favorable > Défavorable		Stable ou favorable > Défavorable	Stable ou favorable > Défavorable
Statut de l'établissement (3 modalités)	Public> Privé					
Région d'implantation de l'établissement			Pays de Loire > Bretagne			
Activité dans le champ de l'étude						

ANNEXE 17. Prévisions du nombre de cancers colorectaux métastatiques des deux régions en 2010 et 2015

Tableau 112 : Prévision du nombre de cancers colorectaux métastatiques en Bretagne et Pays de la Loire en 2010 et 2015, hypothèse basse

Age	2010						2015						
	Nombre CCR métastatiques synchrones		Nombre CCR métastatiques métachrones		Total		Nombre CCR métastatiques synchrones		Nombre CCR métastatiques métachrones		Total		
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	
0-14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15-19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20-24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
25-29	0,00	0,00	0,00	0,75	0,00	0,79	0,00	0,00	0,00	0,75	0,00	0,79	0,79
30-34	0,00	0,00	1,27	1,59	1,27	1,64	0,00	0,00	1,27	1,56	1,27	1,61	1,61
35-39	3,42	4,73	5,13	0,00	8,31	4,79	3,13	4,25	4,70	0,00	7,61	4,31	4,31
40-44	5,93	1,65	5,93	3,30	11,86	4,87	6,20	1,68	6,20	3,36	12,40	4,97	4,97
45-49	11,15	8,16	8,36	9,84	19,51	17,97	11,05	7,97	8,29	9,61	19,34	17,55	17,55
50-54	34,36	9,76	18,72	13,09	53,30	22,76	35,19	10,05	19,18	13,48	54,59	23,44	23,44
55-59	51,51	38,72	58,65	49,02	110,16	87,54	52,90	39,65	60,23	50,21	113,13	89,66	89,66
60-64	78,08	50,08	68,01	50,08	146,10	100,14	83,76	53,73	72,96	53,73	156,72	107,43	107,43
65-69	47,64	28,47	53,98	29,70	101,62	58,27	73,83	43,07	83,66	44,92	157,50	88,14	88,14
70-74	68,76	37,83	58,28	25,99	127,16	63,84	63,91	33,45	54,17	22,98	118,19	56,46	56,46
75-79	44,50	41,23	25,97	26,62	70,47	67,88	43,90	39,12	25,62	25,26	69,52	64,39	64,39
80-84	49,70	49,36	40,51	30,55	90,28	79,96	55,19	51,80	44,98	32,06	100,25	83,92	83,92
85 +	17,70	31,39	10,64	21,51	28,33	52,91	22,24	38,57	13,36	26,43	35,60	65,01	65,01
Total	413	301	355	262	768	563	451	323	395	284	846	608	608

Tableau 113 : Prévision du nombre de cancers colorectaux métastatiques en Bretagne et Pays de la Loire en 2010 et 2015, hypothèse haute

Age	2010							2015						
	Nombre CCR métastatiques synchrones		Nombre CCR métastatiques métachrones		Total		Nombre CCR métastatiques synchrones		Nombre CCR métastatiques métachrones		Total			
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F		
0-14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
15-19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
20-24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
25-29	0,00	0,00	0,00	0,77	0,00	0,79	0,00	0,00	0,00	0,75	0,00	0,79	0,79	
30-34	0,00	0,00	1,24	1,6	1,24	1,64	0,00	0,00	1,27	1,56	1,27	1,61	1,61	
35-39	3,55	4,78	5,32	0,00	8,87	4,79	3,13	4,25	4,70	0,00	7,61	4,31	4,31	
40-44	6,39	1,66	6,39	3,33	12,78	4,87	6,20	1,68	6,20	3,36	12,40	4,97	4,97	
45-49	11,68	8,22	8,76	9,92	20,44	17,97	11,05	7,97	8,29	9,61	19,34	17,55	17,55	
50-54	34,19	9,71	18,63	13,02	52,82	22,76	35,19	10,05	19,18	13,48	54,59	23,44	23,44	
55-59	51,31	38,65	58,42	48,95	109,73	87,54	52,90	39,65	60,23	50,21	113,13	89,66	89,66	
60-64	78,11	50,34	68,04	50,34	146,15	100,14	83,76	53,73	72,96	53,73	156,72	107,43	107,43	
65-69	49,49	28,48	56,08	29,71	105,57	58,27	73,83	43,07	83,66	44,92	157,50	88,14	88,14	
70-74	71,5	38,15	60,61	26,21	132,11	63,84	63,91	33,45	54,17	22,98	118,19	56,46	56,46	
75-79	44,11	41,84	25,74	27,02	69,85	67,88	43,90	39,12	25,62	25,26	69,52	64,39	64,39	
80-84	50,13	48,57	40,86	30,06	90,99	79,96	55,19	51,80	44,98	32,06	100,25	83,92	83,92	
85 +	18,12	31,16	10,88	21,35	29	52,91	22,24	38,57	13,36	26,43	35,60	65,01	65,01	
Total	419	302	361	263	780	563	451	323	395	284	846	608	608	

ANNEXE 18. Références

- 1 Wilking N., Jönsson B. A pan-European comparison regarding patient access to cancer drugs. Karolinska Institutet in collaboration with Stockholm School of Economics Stockholm, Sweden. Septembre 2005.
- 2 Fédération Nationale des Observatoires Régionaux de la Santé. Cancer du colon-rectum. *In* : Le cancer dans les régions de France : Mortalité, incidence, affection longue durée, hospitalisations. Les études du réseau des ORS.2005.
- 3 INVs, estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005
- 4 Rougier P. et al. Epidemiology, treatment and chemoprevention in colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2003 ; 14(suppl2) :ii3-5
- 5 Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003 Feb;51(1 Pt 1):3-30.
- 6 Observatoire régional de la santé Pays de Loire. Registre des cancers Loire-Atlantique/Vendée. Epidémiologie des cancers dans la région et les départements des Pays de Loire : le cancer du colon rectum. Mars 2005:36-41.
7. Observatoire régional de la santé Bretagne. Tableau de bord : Les cancers en Bretagne. Mars 2007.
- 8 Young A, Rea D. ABC of colorectal cancer: treatment of advanced disease. *BMJ* 2000;**321**:1278-80
- 9 NHS Centre for Reviews and Dissemination. The management of colorectal cancers. *Effective Health Care* 1997;8, cité par Tappenden (HTA 2007)
- 10 Bockhorn M, Frilling A, Fruhauf NR, Neuhaus J, Molmenti E, Trarbach T, et al. Survival of patients with synchronous and metachronous colorectal liver metastases--is there a difference? *J Gastrointest Surg*. 2008 Aug;12(8):1399-405.
- 11 Hill C, Doyon F. The frequency of cancer in France in year 2000, and trends since 1950. *Bull Cancer* 2005 ;92(1) :7-11.
- 12 O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY.Colon cancer survival rates with the new American joint comitee on cancer. Sixth edition staging. *J Nat Cancer Inst* 2004; 96:1420-5
- 13 Hill C, Doyon F. [The frequency of cancer in France: mortality trends since 1950 and summary of the report on the causes of cancer]. *Bull Cancer*. 2008 Jan 1;95(1):5-10.
- 14 Eilstein D, Hedelin G, Schaffer P. [Incidence of colorectal cancer in Bas-Rhin, trend and prediction in 2009]. *Bull Cancer*. 2000 Jul;87(7-8):595-9.
- 15 Ponz de Leon M, Marino M, Benatti P, Rossi G, Menigatti M, Pedroni M, et al. Trend of incidence, subsite distribution and staging of colorectal neoplasms in the 15-year experience of a specialised cancer registry. *Ann Oncol*. 2004 Jun;15(6):940-6.
- 16 Ponz de Leon M, Rossi G, di Gregorio C, De Gaetani C, Rossi F, Ponti G, et al. Epidemiology of colorectal cancer: the 21-year experience of a specialised registry. *Intern Emerg Med*. 2007 Dec;2(4):269-79.
- 17 Faivre-Finn C, Bouvier AM, Mitry E, Rassiati E, Clinard F, Faivre J. Chemotherapy for colon cancer in a well-defined French population: is it under- or over-prescribed? *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Mar;16(3):353-9.
- 18 Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2006 Aug;244(2):254-9.

- 19 <http://www.oncoprof.net/> consultation du site le 26 septembre 2007.
- 20 Bugat R. CPT11 (Campto®). Standard de traitement de deuxième ligne. In : *Eurocancer 96: Proceedings of the Eurocancer 1996 Conference ; 1996, Paris*. John Libbey Eurotext ;1996. P.123-24.
- 21 Aparicio J, Vicent JM, Maestu I, Garcerá S, Busquier I, Bosch C, et al. Multicenter phase II trial evaluating a three-weekly schedule of irinotecan plus raltitrexed in patients with 5-fluorouracil-refractory advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2003 ;14(7) :1121-25.
- 22 Guichard S., Canal P. Techniques et méthodes nouvelles de pharmacologie en oncologie. *Bull Cancer* 2001 ;88 :85-9.
- 23 Cvitovic E., Brienza S., Bensmaine MA., Misset J6L. Oxaliplatine : Niveau de preuve d'efficacité en 2^{ème} ligne. In : *Eurocancer 96: Proceedings of the Eurocancer 1996 Conference ; 1996, Paris*. John Libbey Eurotext ;1996. P.123-24.
- 24 Cascinu S, Graziano F, Ferrà F, Catalano V, Massacesi C, Santini D, et al. Raltitrexed plus oxaliplatin (TOMOX) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. A phase II study of the Italian Group for the Study of Gastrointestinal Tract Carcinomas (GISCAD). *Ann Oncol* 2002 ;13 :716-20.
- 25 http://www.oncoprof.net/Generale2000/g11_AutresTraitements/g11_at07c.html consulté le 25/09/07
- 26 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotécan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ;350:2335-42.
- 27 Kabbinavar F and al : Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3706-12.
- 28 Essais TREE 1 TREE 2 Hochster HS and al. Safety and efficacy of bevacizumab when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 2005, 3515. Oral présentation.
- 29 Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Kabbinavar F, Novotny W, Sarkar S, Hurwitz H. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol*. 2005 Sep 1;91(3):173-80.
- 30 Kretschmar A, Cunningham D, Berry S et al. Incidence of gastrointestinal perforation and bleeding in patients starting bevacizumab treatment in first line mCRC without primary tumour resection : preliminary results from the First BEATrial ASCO GI 2006.
- 31 http://www.oncoprof.net/Generale2000/g11_AutresTraitements/g11_at07c.html consulté le 25/09/07
- 32 Cunningham D and al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 : 337-45.
- 33 Etienne M. C. et al. Etude de population de la dihydropyrimidine déshydrogénase chez des sujets cancéreux = A population study of dihydropyridine dehydrogenase in cancer patients. *Bull Cancer* 1995 ; 82: 705-10.
- 34 République française. Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (troisième partie : Décrets). JO du 26 août 2005. Texte 13.
- 35 Ministère de la Santé, de la jeunesse et des sports. Sous la coordination de Christophe Andréoletti. La tarification des établissements de santé : Rappel des enjeux, des modalités, des schémas cibles et transitoires. Ministère de la Santé, de la jeunesse et des sports.
- 36 Arrêté du 27 février 2008 fixant pour l'année 2008 les ressources d'assurance maladie des établissements de santé exerçant une activité de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologique. JO du 5 mars 2008. Texte 31.

37 Préal G. Dépenses hospitalières : pour une vraie convergence tarifaire public / privé. Les Monographies de contribuables associés Mars 2007 ; 8.

38 Chung KY., Shia J., Kennedy NE., Sha M., Shwartz G., Tse A., et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005 ;23 :1803-10.

39
http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it//fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3497610&p_site=AMELI. Consulté le 15 mai 2008.

40
http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it//fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3497567&p_site=AMELI. Consulté le 15 mai 2008

41
http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it//fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3607754&p_site=AMELI

42
http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it//fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3498101&p_site=AMELI. Consulté le 15 mai 2008.

43
http://www.institutdelanemie.ca/patient/anmie_cancer/cancer_chimiothrapie_anmie_et_fatigue_quel_est_le_lien

44 Pujade-Lauraine, Geay J-F., Topham C. Traitement de l'anémie par injection hebdomadaire chez les patients atteint de cancer : analyse comparative des agents stimulant de l'érythropoïèse. *Oncologie* 2006; 8: 494-502.

45
http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it//fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3659337&p_site=AMELI. Site consulté le 15 mai 2008.

46
http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it//fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3634656&p_site=AMELI. Site consulté le 15 mai 2008.

47
http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it//fiche/index_lis_medisoc.php?p_code_cip=&p_nom_commercial=EPREX&p_nb=21&p_site=AMELI&p_homol_ass=ass&p_homol_coll=coll

48 Revue d'évaluation du médicament, médicaments utilisés en cancérologie, 4^{ème} édition, Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament, 2002

49 R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>

50 Phelip JM, Grosclaude P, Launoy G, Colonna M, Danzon A, Velten M, et al. Are there regional differences in the management of colon cancer in France? *Eur J Cancer Prev*. 2005 Feb;14(1):31-7.

51 Phelip JM, Launoy G, Colonna M, Grosclaude P, Velten M, Danzon A, et al. Regional variations in management of rectal cancer in France. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004 Apr;28(4):378-83.

52 Lejeune C, Arveux P, Dancourt V, Fagnani F, Bonithon-Kopp C, Faivre J. A simulation model for evaluating the medical and economic outcomes of screening strategies for colorectal cancer, *Eur J Cancer Prev* 2003(12)1:77-84

53 Com-Ruelle L., Lucas-Gabrielli V., Renaud T. Le coût du cancer du côlon en Ile de France, Bulletin d'Information en économie de la santé, n°98-Septembre 2005

54 URCAMIF 2004 : "Prise en charge du cancer du côlon en Ile de France » Synthèse www.urcamif.assurance-maladie.fr

55 Lejeune C, Arveux P, Dancourt V, Bejean S, Bonithon-Kopp C, Faivre J. Cost-effectiveness analysis of fecal occult blood screening for colorectal cancer, *Intl J Technology Assessment in Health Care* 2004;20(4):434-439

56 Bouvier V, Reaud J, Gignoux M, Launoy G. Cost of diagnostic and therapeutic management of colorectal cancer according to the stade at diagnosis in the Calvados department, France. *Eur J Health Econom.* 2003;4:102-106

57 Clerc L, Jooste V, Lejeune C, Schmitt B, Arveux P, Quantin C, Faivre J, Bouvier AM. Cost of care of colorectal cancers according to health care patterns and stage at diagnosis in France. *Eur. J Health Econ.*, 2007 Nov 21.

58 Delea TE, Vera-Llonch M, Edelsberg JS, McGarry L, Anton S, Ulcickas-Yood M, Oster G. The incidence and cost of hospitalization for 5-FU toxicity among Medicare beneficiaries with metastatic colorectal cancer. *Value Health.* 2002 Jan-Feb;5(1):35-43.