



Coûts de la première ligne de traitement des métastases du cancer colo-rectal

Résultats préliminaires à partir de l'essai 9601 de la Fondation Française de Cancérologie Digestive

ARTICLE ORIGINAL

Christophe LOCHER (1), Anne AUPERIN (2), Valérie BOIGE (1), Laure ALZIEU (2), Jean-Pierre PIGNON (2), Moncef ABBAS (2), Michel DUCREUX (1)

(1) Unité de Gastroentérologie, (2) Service de Biostatistiques, Institut Gustave-Roussy, Villejuif.

RÉSUMÉ

Objectifs — Le but de notre travail a été d'estimer les coûts de la première ligne de traitement des métastases du cancer colo-rectal à l'Institut Gustave-Roussy dans le cadre d'un essai de la Fondation Française de Cancérologie Digestive (FFCD 9601) comparant le raltitrexed (Tomudex®) à 3 schémas à base de 5FU (LV5FU2 faible dose, LV5FU2 forte dose, 5FU hebdomadaire).

Malades et méthodes — Trente-trois malades atteints d'un cancer colo-rectal métastatique n'ayant pas reçu de chimiothérapie ont été étudiés de façon prospective entre mars 1997 et avril 1999. L'analyse des coûts a pris en compte les agents cytotoxiques, la durée et le type d'hospitalisation, les examens de surveillance, le transport, la toxicité et les interventions chirurgicales. Les coûts concernant le personnel et l'hospitalisation ont été obtenus à partir de la comptabilité analytique de l'Institut Gustave-Roussy. Les coûts non médicaux n'ont pas été pris en compte.

Résultats — Le coût total médian par période de 4 semaines a été de : 6 343 FF pour le LV5FU2 faible dose, 9 968 FF pour le LV5FU2 forte dose, 15 340 FF pour le 5FU hebdomadaire et 28 810 FF pour le Tomudex®. La différence de coût entre les 4 bras s'explique par un prix d'acquisition plus élevé du Tomudex®, une toxicité plus importante (12 épisodes de toxicité de grade 3-4 et 9 hospitalisations, dont une en Réanimation, parmi les 8 malades étudiés), malgré un moindre coût d'hospitalisation pour l'administration de la chimiothérapie. Le 5FU hebdomadaire est le plus coûteux des 3 traitements à base de 5FU en raison de sa posologie et sa fréquence d'administration.

Conclusion — Ces résultats préliminaires montrent que la chimiothérapie de première ligne des cancers colo-rectaux métastatiques a un coût élevé, d'au minimum 6 000 FF pour 4 semaines de traitement. Le traitement par Tomudex®, molécule récente et coûteuse est associé à une toxicité importante (notamment digestive). Cependant, dans cette étude, la toxicité est probablement surestimée en raison du faible effectif. Un plus grand nombre de malades est nécessaire afin d'évaluer le coût de la toxicité.

Mots-clés : Tumeurs colo-rectales. Coût et analyse de coût. Essai clinique randomisé. Chimiothérapie.

SUMMARY

Assessment of the cost of first line chemotherapy in metastatic colorectal cancer. Preliminary results in the FFCD 9601 trial

Christophe LOCHER, Anne AUPERIN, Valérie BOIGE, Laure ALZIEU, Jean-Pierre PIGNON, Moncef ABBAS, Michel DUCREUX

(Gastroenterol Clin Biol 2001;25:749-754)

Aim — The objective of the study was to estimate the cost of first line chemotherapy in metastatic colorectal cancer treated in the Gustave-Roussy Institute. Patients were randomized in the study FFCD 9601 with four schedules of treatment: Tomudex®, 5FU weekly, LV5FU2 with low dose of folinic acid and LV5FU2 with high dose of folinic acid.

Patients and methods — Thirty three patients were included prospectively from March 1997 to April 1999. Healthcare costs took into account drug-regimen related costs (cost of the drugs and its preparation, drug administration, laboratory tests, transport from and to hospital), non-drug-regimen related hospitalization costs (treatment of chemotherapy related side effects, radiologic tests, hospital outpatient visits, transport from and to hospital) and surgery costs. Costs were derived from the accounting system in the Gustave-Roussy Institute. Non medical costs were not taken into account in this study.

Results — The median overall cost per 4 weeks was 6,343 FF with LV5FU2 low dose, 9,968 FF with LV5FU2 high dose, 15,340 FF with 5FU weekly and 28,810 FF with Tomudex®. This overcost is explained by a more expensive price and greater toxicity: 12 grade 3-4 toxicity and 9 hospitalizations (including one in intensive care unit for the 8 treated patients) for Tomudex® despite a lower cost for the administration of the drug. Weekly 5FU was the most expensive among the 5FU schedules because of its dose and frequency of administration.

Conclusions — The cost of first line chemotherapy in metastatic colorectal cancer is high (6,000 FF minimum per 4 weeks of treatment). Tomudex, a recent and expensive drug, seems to be more toxic. In this study, toxicity was probably overestimated due to the small number of patients. More patients are necessary in order to better estimate the cost of toxicity of these chemotherapies.

Key words: Colorectal cancer. Randomized trial. Chemotherapy. Cost and cost-analysis.

The full text of this article is available in English, free of charge, on the web on : www.e2med.com/gcb

En France, le cancer colo-rectal représente près de 15 % de l'ensemble des cancers (deuxième cause de cancer pour les 2 sexes confondus) [1], avec 33 000 nouveaux cas et 15 000 décès par an [2]. Soixante pour cent des

malades vont développer des métastases ; à ce stade, le taux de survie à 5 ans est inférieur à 10 % [3]. L'exérèse chirurgicale des métastases étant souvent impossible, les traitements médicaux ont une place importante. Plusieurs types de chimiothérapie sont utilisables. Un des traitements de référence de première ligne des métastases des cancers colo-rectaux est le LV5FU2 (schéma dit de Gramont de 2 jours tous les 15 jours) [4]. Ce schéma comporte des fortes doses d'acide folinique (200 mg/m²). Un des buts de l'essai 9601 de la Fondation Française de Cancérologie Digestive (FFCD) était d'évaluer par une phase II intermédiaire

Cet article a reçu l'un des prix 2001 de DES GCB-GlaxoSmithKline.

Tirés à part : M. DUCREUX, Unité de Gastroentérologie, Institut Gustave-Roussy, 35, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif.
E-mail : ducreux@igr.fr

l'efficacité d'un schéma LV5FU2 avec une faible dose d'acide folinique (20 mg/m²). Les résultats de l'analyse préliminaire ont montré un taux de réponse objective de 22,5 % pour le LV5FU2 faible dose [5]. Le 5FU administré en perfusion continue donne un taux de réponse de 20 à 30 % au prix d'un certain inconfort [6, 7, 8]. Pour limiter la perfusion permanente, le 5FU peut être administré en perfusion sur 24 ou 48 heures (IVPC), une fois par semaine, ce qui permet d'augmenter la dose-intensité [9].

Le raltitrexed (Tomudex®, Astra Zeneca) est un analogue de l'acide folinique appartenant à la famille des antimétabolites, inhibant spécifiquement la thymidylate synthase. Dans 4 études randomisées, on note environ 20 % de réponse objective [10-13]. Un des intérêts de ce traitement est son administration toutes les 3 semaines en hôpital de jour (HDJ).

Le coût de la première ligne de chimiothérapie des métastases des cancers colo-rectaux n'a jamais été évalué en France. Le but de ce travail prospectif a été de l'évaluer à partir des données obtenues chez les malades de l'Institut Gustave-Roussy (IGR) inclus dans le protocole FFCD 9601. Le protocole FFCD 9601 est un essai multicentrique randomisé de phase III de traitement des tumeurs métastatiques du côlon et du rectum par 5FU hebdomadaire, LV5FU2 avec faible dose d'acide folinique, LV5FU2 avec forte dose d'acide folinique et raltitrexed. Ses objectifs principaux étaient de déterminer et de comparer les taux de survie sans progression, les taux de réponse et les toxicités. L'évaluation de la survie globale et de la qualité de vie des malades étaient des objectifs secondaires.

Malades et méthodes

Critères d'éligibilité

Étaient éligibles pour l'étude les malades ayant des métastases inopérables d'un adénocarcinome colorectal histologiquement prouvé. Les cibles métastatiques devaient être mesurables selon les critères OMS (> 2 cm en bidimensionnel). Une colostomie de dérivation ou une exérèse tumorale était effectuée en cas de tumeur primitive sténosante. Les malades ne devaient pas avoir reçu de chimiothérapie antérieure pour métastases et la chimiothérapie adjuvante devait être arrêtée depuis plus de 6 mois. Pour les cancers du rectum, il devait exister au moins une métastase mesurable hors du champ d'irradiation. L'indice de performance OMS devait être inférieur ou égal à 2.

Les critères biologiques d'inclusion étaient : polynucléaires neutrophiles > 2 000/mm³ et plaquettes > 100 000/mm³, créatininémie < 125 µmol/L et bilirubinémie < 34 µmol/L.

Les critères d'exclusion étaient : âge > 80 ans, femme enceinte ou allaitante, métastases cérébrales ou autre tumeur maligne non guérie, insuffisance cardiaque ou respiratoire grave et invalidante, insuffisance coronarienne évolutive, insuffisance rénale (créatininémie > 125 µmol/L), impossibilité d'un suivi régulier pour des raisons psychologiques, sociales ou géographiques. Le consentement éclairé écrit des malades était nécessaire. Le protocole de l'essai FFCD 9601 a reçu l'avis favorable du CCPPRB de la Faculté de Médecine du Kremlin-Bicêtre, en septembre 1996. L'étude de coût porte sur les 33 premiers malades traités à l'IGR, de la randomisation jusqu'à la progression ou jusqu'au décès en l'absence de progression.

Description des différents traitements

Une chambre implantable était posée chez tous les malades. Les traitements à l'étude étaient les suivants :

- LV5FU2 forte dose : 5FU 400 mg/m² IV dans 100 mL de G5 % en 10 min puis 600 mg/m² IVPC sur 22 h et acide folinique 200 mg/m² IV dans 250 mL de G5 % en 2 h à J1-J2 toutes les 2 semaines ;
- LV5FU2 faible dose : même schéma d'administration du 5FU, acide folinique à la dose de 20 mg/m² en 10 min ;
- 5FU hebdomadaire forte dose : 260 mg/m² en perfusion continue, 1 fois par semaine 6 semaines sur 7 ;

— raltitrexed (Tomudex®) : 3 mg/m² IV dans 100 mL de G5 % en perfusion de 15 min toutes les 3 semaines.

Le 5FU continu était délivré par un infuseur de type Baxter à usage unique pendant 22 ou 24 h selon le bras de traitement, au débit constant de 2 mL/h, à 37 °C. Les médicaments anti-émétiques n'étaient pas systématiquement associés compte tenu du faible degré émétisant de ces chimiothérapies. Les traitements étaient alloués par randomisation stratifiée sur le centre, la réalisation ou non d'une chimiothérapie adjuvante antérieure et l'état général.

Méthodologie de la détermination des coûts

L'étude des coûts ne concernait que les malades traités à l'IGR. Elle a été réalisée du point de vue du système de santé. Les coûts pris en compte étaient les coûts médicaux engendrés par les soins hospitaliers et extra-hospitaliers, les coûts directs pour l'administration de chimiothérapie et la surveillance des malades et les coûts indirects de transports. Les coûts non médicaux (arrêt de travail, aménagement du domicile, temps passé par l'entourage...) n'ont pas été pris en compte, considérant qu'ils devaient être peu différents entre les 4 traitements comparés. Les données de ressources consommées recueillies pour chaque malade étaient les suivantes :

- pour la prescription de chimiothérapie : hospitalisation (durée et type), doses de chimiothérapie, traitements associés à la chimiothérapie (anti-émétiques, nutrition...) ;
- pour les effets toxiques de la chimiothérapie : hospitalisations, consultations, traitements et examens complémentaires ;
- pour le suivi : examens complémentaires (biologiques, radiologiques, endoscopiques) et consultations ;
- transfusions et interventions chirurgicales pendant la période de l'étude.

La distance entre le domicile de chaque malade et le centre de traitement a été recueillie pour calculer les coûts de transport. Le coût d'acquisition et de préparation des chimiothérapies a été calculé selon les données de l'IGR et selon les données fournies par les laboratoires pharmaceutiques. La valorisation monétaire des hospitalisations a été faite à partir des données de comptabilité analytique de l'IGR (personnel, hôtellerie, blanchisserie, restauration, frais généraux) et de celles d'un hôpital de l'Assistance Publique — Hôpitaux de Paris pour l'analyse de sensibilité. Les prix ou tarifs pratiqués par le système de santé ont été utilisés pour valoriser les examens complémentaires, les consultations, l'hospitalisation à domicile et les transports. Les interventions chirurgicales ont été valorisées selon le groupe homogène de malade auquel elles correspondaient (nombre de points ISA (indice synthétique d'activité) multiplié par la valeur du point ISA à l'IGR). La période d'étude étant courte, il n'a pas été réalisé d'actualisation des coûts.

Méthodes statistiques

En raison des petits effectifs et de la distribution non gaussienne des variables de coût, la comparaison des coûts a été réalisée par le test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Les résultats sont exprimés en médiane et extrêmes. Les coûts sont présentés en coûts totaux sur la période d'étude mais aussi en coût par période de 4 semaines afin d'avoir une unité de temps homogène. En effet, les coûts par cycle porteraient selon les bras sur une période de 3 à 7 semaines. Des analyses de sensibilité ont été effectuées en faisant varier les données de valorisation monétaire (coût de l'hospitalisation, prix d'acquisition de la chimiothérapie).

Résultats

Caractéristiques des malades (tableau I)

De mars 1997 à avril 1999, 33 malades suivis à l'IGR ont été randomisés : 15 hommes et 18 femmes d'âge moyen 62 ans. La tumeur primitive était localisée au côlon gauche dans 16 cas, au rectum dans 9 cas, les autres se répartissant entre côlon droit et transverse. Le statut OMS était inférieur ou égal à 1 chez 28 des 33 malades. Huit malades ont été traités par le schéma LV5FU2 forte dose, 8 malades par le LV5FU2 faible dose, 9 malades par le 5FU hebdomadaire et 8 malades par le Tomudex®.

Tableau I. – Caractéristiques des malades.
Patients characteristics.

| Caractéristiques | Nombre de malades |
|--------------------------------------|-------------------|
| Sexe | |
| — Homme | 15 |
| — Femme | 18 |
| Age médian (extrêmes) | |
| | 62 (29-79) |
| Localisation | |
| — côlon droit + transverse | 8 |
| — côlon gauche | 16 |
| — rectum | 9 |
| Degré de différenciation | |
| — bien ou moyennement différencié | 25 |
| — peu ou pas différencié | 5 |
| — indéterminé | 3 |
| Statut OMS | |
| — 0 | 10 |
| — 1 | 18 |
| — 2 | 5 |
| Chimiothérapie adjuvante antérieure | 7 |
| Radiothérapie adjuvante antérieure | 6 |
| Métastases métachrones | 10 |
| Métastases synchrones | 23 |
| Chirurgie de la tumeur primitive | 26 |
| Chirurgie antérieure de métastases | 5 |
| Nombre de sites métastatiques | |
| — 1 site (foie isolé) | 14 (11) |
| — 2 sites | 12 |
| — 3 sites | 5 |
| — 4 sites | 2 |

A la fin du recueil des données (avril 1999), 3 malades étaient en cours de traitement dans le cadre de l'essai (un dans le bras LV5FU2 forte dose et 2 dans le bras LV5FU2 faible dose). La durée médiane de suivi des malades était de : 5,7 mois pour le LV5FU2 forte dose, 6,7 mois pour le LV5FU2 faible dose, 2,8 mois pour le 5FU continu et 2,9 mois pour le Tomudex®.

Coût

Le coût total médian du traitement par malade était de 38 034 FF pour le 5FU hebdomadaire, 39 538 FF pour le LV5FU2 faible dose, 44 021 FF pour le LV5FU2 forte dose et 136 442 FF pour le Tomudex® (tableau II). Le coût médian par période de 4 semaines de traitement était de 6 343 FF pour le LV5FU2 faible dose, 9 968 FF pour le LV5FU2 forte dose, 15 340 FF pour le 5FU hebdomadaire et 28 810 FF pour le Tomudex® (tableau III). Ces résultats tenaient compte du prix de journée d'hospitalisation à l'Institut Gustave-Roussy. Si les mêmes traitements avaient été effectués à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, le coût médian par période de 4 semaines aurait été estimé à : LV5FU2 forte dose = 8 425 FF, LV5FU2 faible dose = 6 702 FF, 5FU hebdomadaire = 9 886 FF, Tomudex® = 16 369 FF.

AGENTS CYTOTOXIQUES

Le coût mensuel de la chimiothérapie et des médicaments associés était 2 à 7 fois plus élevé pour le bras Tomudex® que pour les 3 autres bras ($P = 0,0001$). Parmi les 3 traitements à base de 5FU, le bras hebdomadaire était le plus coûteux en raison de sa posologie et de sa fréquence d'administration (1 353 FF versus 559 à 829 FF). Si l'on utilisait les prix de vente en pharmacie du 5FU et de l'acide folinique, il existerait un surcoût de 1 000 FF par période de 4 semaines de traitement dans le bras LV5FU2 forte dose par rapport au coût à l'IGR.

HOSPITALISATION

Parmi les 33 malades traités dans cette étude, 90 % ont reçu leur chimiothérapie en HDJ ou en hospitalisation à domicile (HAD). Le coût de l'hospitalisation pour le Tomudex® était le plus faible, le traitement étant majoritairement effectué en HDJ et, de plus, de façon moins fréquente (1 journée toutes les 3 semaines). Les traitements dans les 3 bras à base de 5FU étaient délivrés en HAD et en HDJ, correspondant le plus souvent à 4 jours (LV5FU2) et 8 jours (5FU hebdomadaire) d'hospitalisation par mois.

SURVEILLANCE DES MALADES

Le coût de la surveillance des malades était identique selon les bras de traitement en raison du suivi protocolaire. Ce coût oscillait entre 6 000 et 9 000 FF par malade pour toute la durée du traitement.

TOXICITÉ

Le coût de la toxicité a été plus élevé avec le Tomudex® qu'avec les traitements à base de 5FU (41 067 FF versus 104 à 912 FF). Dans le bras LV5FU2 forte dose, parmi les 54 cycles délivrés, il y a eu 5 épisodes de toxicité de grade 3 et 4 (dont 1 nécessitant une hospitalisation), ce qui confirme la faible toxicité de ce schéma. Dans le bras LV5FU2 faible dose, parmi les 50 cycles délivrés, il y a eu 2 épisodes de toxicité de grade 3. Dans le bras 5FU hebdomadaire, parmi les 23 cycles délivrés, il y a eu 3 épisodes de toxicité de grade 3 et 4. Parmi les 43 cycles de Tomudex® délivrés chez les 8 malades, il y a eu 12 épisodes de toxicité de grade 3 et 4 (dont 8 digestive). Neuf hospitalisations pour toxicité ont été nécessaires, dont une pendant plus d'un mois avec séjour en Réanimation pour diarrhée avec neutropénie fébrile compliquée d'insuffisance rénale. Le protocole a été arrêté pour toxicité chez 3 malades traités par Tomudex®.

CHIRURGIE

Pendant la durée de l'étude, 8 malades ont été opérés (2 malades dans chaque bras). Les gestes effectués étaient les suivants : deux hépatectomies droites et une métastasectomie pulmonaire à but curatif, deux résections d'anse iléale et une résection sigmoïdienne pour occlusion, une fermeture d'iléostomie après chirurgie palliative et un enclouage de l'humérus en raison d'une métastase osseuse. Une ablation de la chambre implantable pour thrombose dans le bras LV5FU2 forte dose a été réalisée pendant la durée de l'étude.

TRANSFUSION

Une transfusion en culots globulaires a été nécessaire chez 3 malades du groupe Tomudex®.

TRANSPORT

Le coût du transport en véhicule sanitaire léger a été pris en compte pour tous les malades. Le coût médian des transports pour l'administration de la chimiothérapie a été de 1 016 FF pour le LV5FU2 forte dose, 2 177 FF pour le LV5FU2 faible dose,

Tableau II. – Coût des différents traitements en francs français (FF) par malade.
Costs of treatment by patient (FF).

| | LV5FU2 forte dose Médiane (extrêmes) FF | LV5FU2 faible dose Médiane (extrêmes) FF | 5FU hebdomadaire Médiane (extrêmes) FF | Tomudex® Médiane (extrêmes) FF | P ^a |
|---|---|--|--|--------------------------------------|----------------|
| Chimiothérapie et médicaments associés | 4 304 (1 445-17 223) | 3 410 (1 184-7 272) | 4 875 (1 158-11 489) | 11 711 (6 029-38 760) | 0,01 |
| Hospitalisation pour chimiothérapie + transport | 20 880 (6 981-192 568) | 17 672 (3 336-278 109) | 23 200 (9 600-294 261) | 4 662 (1 781-92 997) | 0,07 |
| Surveillance (examen, transport, consultation) | 9 068 (3 358-47 391) | 10 623 (3 780-23 359) | 6 596 (1 769-16 223) | 5 941 (1 926-15 507) | 0,51 |
| Toxicité | 104 (0-21 811) | 108 (0-687) | 912 (0-68 949) | 41 067 (0-525 092) | 0,74 |
| Transfusion | 0 | 0 | 0 | 0 (0-5 245) | |
| Chirurgie | 0 (0-117 519) | 0 (0-98 053) | 0 (0-152 707) | 0 (0-152 707) | |
| Total | 44 021 (11 229-259 081) | 39 538 (8 300-399 311) | 38 034 (15 340-413 184) | 136 442 (15 121-546 409) | 0,59 |

^a Test de Kruskal-Wallis.

844 FF pour le 5FU hebdomadaire et 792 FF pour le Tomudex®. Le coût du transport a aussi été pris en compte dans le coût du suivi et de la toxicité.

Discussion

Cette étude est la première qui estime de façon détaillée le coût de la première ligne de chimiothérapie des métastases des cancers colo-rectaux dans le cadre d'un essai prospectif randomisé (FFCD 9601). La comparaison du coût entre le Tomudex®, molécule récente et coûteuse à l'achat, et les 3 bras de chimiothérapie à base de 5FU n'a jamais été effectuée de manière prospective dans les précédentes études. Les résultats définitifs montrent que les coûts totaux/4 semaines (médiane) sont élevés : LV5FU2 forte dose = 9 968 FF, LV5FU2 faible dose = 6 343 FF, 5FU continu = 15 340 FF, Tomudex® = 28 810 FF. Le coût total d'un traitement par Tomudex® est le plus élevé en raison de son prix d'acquisition élevé et de sa plus grande

toxicité, malgré un coût faible de l'hospitalisation pour son administration. Celui-ci peut être encore réduit en utilisant une voie veineuse périphérique. La toxicité du Tomudex® a d'ailleurs entraîné la fermeture, par la firme pharmaceutique Astra Zeneca®, de l'essai PETACC 1 (étude européenne dans le traitement adjuvant des cancers colo-rectaux) en raison de la survenue de 1,9 % de décès par toxicité, décès survenus essentiellement en Angleterre [14]. Ceux-ci sont probablement dus à l'absence d'adaptation des doses en fonction de la créatininémie. Le suivi des malades traités par Tomudex® doit comporter la surveillance de la fonction rénale (clairance de la créatinine) en cours de traitement pour adapter la posologie et l'hospitalisation rapide en cas de toxicité digestive sévère. Tous les épisodes de toxicité grade 3-4 ont été observés chez 4 des 8 malades traités par Tomudex®. L'analyse de l'ensemble des malades de l'essai est nécessaire pour avoir une estimation plus précise de la toxicité sur un plus grand nombre de malades et pour pouvoir confirmer ou non le coût important de la toxicité observée sur les 8 malades étudiés ici.

Tableau III. – Coût du traitement en FF par période de 4 semaines.
Cost of treatment by four-week period.

| | LV5FU2 forte dose Médiane (extrêmes) | LV5FU2 faible dose Médiane (extrêmes) | 5FU continu Médiane (extrêmes) | Tomudex® Médiane (extrêmes) | P ^a |
|-------------------------------------|--|---|--------------------------------------|-----------------------------------|----------------|
| Nombre de périodes de 4 semaines | 5,7 (1-22,9) | 6,7 (2,2-13,3) | 2,8 (1-8,2) | 2,9 (1,8-10,8) | 0,37 |
| Coût de la chimiothérapie seule, FF | 829 (645-1 441) | 559 (449-623) | 1 353 (992-2 508) | 3 767 (3 300-4 320) | 0,0001 |
| Coût total, FF | 9 968 (4 031-35 202) | 6 343 (3 748-53 496) | 15 340 (6 251-146 445) | 28 810 (8 074-299 989) | 0,053 |

^a Test de Kruskal-Wallis.

Parmi les 4 études randomisées [10-13] comparant le Tomudex® à différents schémas de 5FU, il n'existe pas de différence significative en terme de taux de réponse et les médianes de survie sans progression et de survie globale sont en faveur des traitements à base de 5FU. Si l'analyse finale de l'essai confirme que le traitement par Tomudex® n'est pas plus efficace et qu'il coûte plus cher que ceux à base de 5FU, sa place dans la stratégie thérapeutique du cancer colo-rectal métastatique devra être réévaluée.

Sur le plan méthodologique, notre étude est de type descriptive prenant en compte les coûts médicaux directs et indirects. Les coûts non médicaux (perte de productivité et qualité de vie) n'ont pas été pris en compte. Toutes nos données ont été obtenues à partir de la comptabilité analytique d'un seul établissement : l'Institut Gustave-Roussy. Nous avons utilisé les prix pratiqués dans cet établissement ainsi que ceux des laboratoires pharmaceutiques. Les mêmes chimiothérapies effectuées à l'AP-HP entraîneraient des coûts moindres : - 26 % pour le LV5FU2 forte dose, - 29 % pour le LV5FU2 faible dose, - 43 % pour le 5FU continu et - 46 % pour le Tomudex® par rapport à l'Institut Gustave-Roussy. A l'IGR, les 2 schémas de 5FU-acide folinique (20 ou 200 mg/m²) ont un coût total presque identique car un générique de l'acide folinique est utilisé. Par contre, si l'on tient compte du tarif du laboratoire commercialisant l'acide folinique (Lederfoline® ou Elvorine®, Laboratoire Wyeth-Lederlé), le coût de l'acide folinique est alors 30 fois plus élevé (1 000 FF le gramme) que celui du 5FU (29 FF le gramme) et le coût médian total par période de 4 semaines est plus élevé de 1 000 FF par mois dans le bras LV5FU2 forte dose. L'utilisation systématique de la forme générique d'acide folinique pourrait diminuer le coût de ces schémas.

La plupart des études de coût dans la littérature sont hétérogènes et peuvent être difficilement comparées. Une étude rétrospective non randomisée britannique faite chez 116 malades atteints de cancer colo-rectal métastatique comparant le coût entre 4 schémas (Tomudex®, 5FU-acide folinique type Mayo Clinic, LV5FU2 type de Gramont et 5FU perfusion continue type Lokich) concluait que le surcoût occasionné par le Tomudex® était compensé par le moindre coût de l'hospitalisation pour chimiothérapie, mais le coût de la toxicité n'était pas détaillé [15]. Une étude économique hollandaise faite chez 439 malades comparant le Tomudex® au schéma Mayo Clinic révélait que le Tomudex® était aussi « coût-efficace » que le traitement standard [16]. Cette étude est critiquable car la toxicité digestive est mal précisée et l'étude de coût des traitements réalisés dans différents pays d'Europe a été standardisée en fonction de pratiques et de coûts hollandais. Neymark et al. ont comparé de façon rétrospective chez 200 malades le coût du cancer colo-rectal localement avancé dans 5 pays européens [17]. Les résultats sont difficilement comparables car les groupes sont très hétérogènes (âge, sexe, proportion de cancer côlon/rectum...) et les pratiques différentes selon les pays. Par exemple, le coût de la prise en charge du cancer colo-rectal localement avancé varie du simple au double selon que l'on se trouve en Angleterre ou en Allemagne (588 118 à 1 005 383 francs belges par malade). Notre étude chiffre les coûts en France, dans une population homogène puisque répondant aux critères d'inclusion d'un seul essai randomisé et analysant des schémas validés en terme d'efficacité.

Une étude ancienne sur le plan de la chimiothérapie utilisée (le schéma 5FU + méthotrexate) a montré que la chimiothérapie améliorerait la qualité de vie par rapport au traitement symptomatique avec des rapports coût-efficacité et coût-utilité tout à fait acceptables [18]. L'étude de l'efficacité carcinologique et de la qualité de vie réalisée dans l'essai FFCD 9601 permettra, avec l'analyse de coût, d'estimer les rapports coût-efficacité et coût-utilité des chimiothérapies étudiées.

En ce qui concerne le coût de la chimiothérapie en deuxième ligne, des études ont été effectuées avec l'irinotecan (Campto®) avec des résultats plutôt en faveur de cette drogue (10 320 FF par malade et par mois pour l'irinotecan versus 23 928 FF pour un schéma LV5FU2 + oxaliplatine) [19, 20]. La méthodologie est cependant critiquable car basée sur les coûts en point ISA par groupe homogène de malades qui ne permet pas une analyse très détaillée. Récemment, une étude « coût-efficacité » comparant l'irinotecan à 3 schémas de 5FU a montré que les schémas à base de 5FU étaient moins coûteux que l'irinotecan (12 192 versus 14 135 US\$ par malade) mais que l'irinotecan permettait une augmentation de la survie médiane (10,8 mois versus 8,5) [21].

La pratique thérapeutique actuelle ne peut se concevoir sans évaluation médicale et nécessite de plus en plus souvent une évaluation économique associée [22, 23]. Cette première analyse de coûts dans un grand essai randomisé en cours de la FFCD montre qu'un traitement apparemment « simple » peut entraîner des coûts élevés et grever sensiblement un budget hospitalier.

En conclusion, cette étude montre que le coût d'une première ligne de chimiothérapie du cancer colo-rectal métastatique est élevé. Ce travail sera étendu à d'autres centres de type différents (centres hospitalo-universitaires, centres hospitaliers généraux, centres privés), en particulier pour la proportion d'hospitalisation pour toxicité dans les 4 bras. En effet, la toxicité du Tomudex® est probablement surestimée dans ce faible effectif. Si ce traitement n'est pas plus efficace que les schémas à base de 5FU en termes de survie sans progression et de survie globale et qu'il est plus toxique, sa place dans la prise en charge du cancer colo-rectal métastatique est à réévaluer. Mieux évaluer les coûts des traitements en plus de l'évaluation de leur efficacité devrait permettre d'aider à l'optimisation des stratégies thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

1. Menegoz F, Black RJ, Arveux P, Magne V, Ferlay J, Buemi A, et al. Cancer incidence and mortality in France in 1975-1995. *Eur J Cancer Prev* 1997;6:442-66.
2. Launoy G, Grosclaude P, Pienkowski P, Faivre J, Menegoz F, Schaffner P, et al. Les cancers digestifs en France. Comparaison de l'incidence dans sept départements et estimation de l'incidence pour la France entière. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:633-8.
3. American Joint Committee on Cancer : Manuel for staging of cancer. 4th ed. Philadelphia : JB Lippincott, 1992.
4. De Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer : a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:808-15.
5. Ducreux M, Bouché O, Alzieu L, Raoul JL, Mousseau M, Deguiral P, et al. Essai randomisé comparant trois différents schémas de 5FU en perfusion continue et le raltitrexed en première ligne pour métastases de cancer colorectal. Analyse préliminaire de toxicité et d'efficacité du bras LV5FU2 faible dose (essai FFCD9601) (abstract). *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:A55.
6. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, Philips JA, Fryer JG. A prospective randomized comparison of continuous infusion of fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma : a Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 1989;7:425-32.
7. Rougier P, Paillot B, Laplanche A, Morvan F, Seitz JF, Rekaewicz C, et al. 5-Fluorouracil (5-FU) continuous intravenous infusion compared with bolus administration. Final results of a randomised trial in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:1789-93.
8. Meta-analysis Group In Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:301-8.

9. Weh HJ, Wilke HJ, Dierlamm J, Klaassen U, Siegmund R, Illiger HJ, et al. Weekly therapy with folinic acid (FA) and high-dose 5-fluorouracil (5-FU) 24-hour infusion in pretreated patients with metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 1994;5:233-7.
10. Cunningham D, Zalberg JR, Rath U, Oliver I, Van Cutsem E, Svensson C, et al. Final results of a randomised trial comparing « Tomudex » (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group. *Ann Oncol* 1996;7:961-5.
11. Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, Francois E, Gustavsson B, Van Hazel G, et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2943-52.
12. Padzur R, Vincent M for the Tomudex Colorectal Cancer Study Group. Raltitrexed (Tomudex) versus 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU + LV) in patients with advanced colorectal cancer (ACC) : results of a randomized, multicenter, North American trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:228A.
13. Maughan TS, James RD, Kerr D, Mc Ardle C, Ledermann JA, Seymour M, et al. Preliminary results of a multicentre randomised trial comparing 3 chemotherapy regimens (De Gramont, Lokich and raltitrexed) in metastatic colorectal cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:262A.
14. Drug-company decision to end cancer trial. *Lancet* 1999;354:1045.
15. Ross P, Heron J, Cunningham D. Cost of treating colorectal cancer : a retrospective comparison of treatment regimens. *Eur J Cancer* 1996;32A(Suppl 5):S13-7.
16. Groener MGH, Van Ineveld BM, Byttebier G, Van Hout BA, Rutten FFH. An economic evaluation of Tomudex (raltitrexed) and 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 1999;10:283-8.
17. Neymark N, Adriaenssen I. The costs of managing patients with advanced colorectal cancer in 10 different European centres. *Eur J Cancer* 1999;35:1789-95.
18. Glimelius B, Hoffman K, Graf W, Haglund U, Nyrén O, Pahlman L, et al. Cost-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. *Ann Oncol* 1995;6:267-74.
19. Launois R, Portafax C, Perrocheau G. Cancer du côlon et chimiothérapie de seconde ligne : les enjeux. *Le Moniteur Hospitalier* 1999;112:18-21.
20. Iveson TJ, Hickish T, Schmitt C, Van Cutsem E. Irinotecan in second-line treatment of metastatic colorectal cancer : improved survival and cost-effect compared with infusional 5-FU. *Eur J Cancer* 1999;35:1796-804.
21. Levy-Piedbois C, Durand-Zaleski I, Juhel H, Schmitt C, Bellanger A, Piedbois P. Cost-effectiveness of second-line treatment with irinotecan or infusional 5-fluorouracil in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2000;11:157-61.
22. Fervers B, Späth HM, Philip T, Carrère MO. Intégration des critères économiques dans les recommandations pour la pratique clinique en cancérologie. *Bull Cancer* 1998;85:272-80.
23. Schraub S, Woronoff-Iemsi MC, Limat S, Arveux P, Mercier M. Coût du cancer : l'exemple de la chimiothérapie. *Le Concours Médical* 1999;121:897-906.

UN NOUVEAU SERVICE

Pour accroître la diffusion internationale de *Gastroentérologie Clinique et Biologique* tous les articles originaux seront dorénavant traduits en anglais et mis à libre disposition, en texte intégral, sur l'internet (e2med.com/GCB, snfge.asso.fr, PubMed, ...). Les auteurs de ces articles bénéficieront ainsi d'une meilleure diffusion internationale de leurs travaux et de leur publication.