Chimiothérapie palliative des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) métastatiques en Tunisie : Etude prospective du coût et impact sur la qualité de vie

Soraya Fenniche, Leila El Fekih, Hajer Ben Abdelghaffar, Hela Hassene, Ines Akrout, Dalenda Belhabib, Abdellatif Chabbou*, Béchir Zouari**, Mohamed Lamine Megdiche.

*Service de pneumologie Ibn Nafiss. - *Pavillon II. Hôpital Abderrahmane Mami de L'ARIANA*
***Département de médecine préventive et épidémiologie statistique. Faculté de Médecine de Tunis.*

S. Fenniche, L. El Fekih, H. Ben Abdelghaffar, H. Hassene, I. Akrout, D. Belhabib, A. Chabbou, B. Zouari, M. L. Megdiche.

Chimiothérapie palliative des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) métastatiques en Tunisie: Etude prospective du coût et impact sur la qualité de vie.

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°06) : 539 - 543

S. Fenniche, L. El Fekih, H. Ben Abdelghaffar, H. Hassene, I. Akrout, D. Belhabib, A. Chabbou, B. Zouari, M. L. Megdiche.

Palliative chemotherapy of non small lung cancer in Tunisia. Prospective study of the cost and impact on the quality of life.

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°06) : 539 - 543

RÉSUMÉ

Prérequis : Le cancer broncho pulmonaire (CBP) représente actuellement le premier cancer de l'homme dans le monde. En Tunisie, les données épidémiologiques récentes sont alarmantes. La plupart des CBP dans les séries Tunisiennes sont diagnostiqués à des stades tardifs.

But : Evaluer le coût de la prise en charge par chimiothérapie des malades porteurs de CBNPC métastatique et son impact sur la qualité de vie dans notre contexte socio culturel

Méthodes : Une étude prospective a été menée du 1er janvier 2006 au 30 juin 2007 pour évaluer la qualité de vie des patients porteurs d'un CBNPC métastatique traités par une chimiothérapie palliative au service Ibn Nafiss de l'hôpital Abderrahmen Mami .L'évaluation de la qualité de vie s'est inspirée du questionnaire de l'EORTC : QLQ-C30 version 3 traduit en arabe rempli avant chimiothérapie, après le 3ème cycle, à la fin de la 1ère ligne. Une étude de coûts du point de vue du payeur a été effectuée pour les 2 protocoles les plus utilisés en première ligne: Cisplatine-Vinorelbine (P-V) et Cisplatine-Gemcitabine (P-G)

Résultats : 30 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative à base de P-V (18 cas) ou P-G (12 cas). Tous les malades ont répondus aux questionnaires aux moments prévus. Après 3 cures de chimiothérapie, il y a une amélioration des échelles symptomatique, physique, d'activité, émotionnelle et de santé globale par contre les échelles cognitive et sociale se détériorent sans bénéfice supplémentaire à l'adjonction d'autres cycles sans différence significative entre les 2 bras. A bénéfice égal en terme de qualité de vie et de survie sans toxicité supplémentaire, le choix se porte sur le protocole le moins cher à savoir P-V.

Conclusion : Nos résultats confirment le bénéfice de la chimiothérapie en terme de survie et qualité de vie dans notre contexte, mais le coût important de la chimiothérapie nécessite une rationalisation dans les indications et le choix des traitements dans cette indication palliative.

Mots-clés

Tumeur, poumon, chimiothérapie, qualité de vie, analyse économique

SUMMARY

Background: Bronchopulmonary cancer is actually the first cancer in the world. In Tunisia, recent statistics are alarmous. The most bronchopulmonary cancer in tunisian series are diagnosis at metastatic states.

Aim : To evaluate the cost of the global treatment by chemotherapy in patients with metastatic non small lung cancer and its impact over the quality of life in Tunisia.

Methods : It's a prospective study lead between January 2006 and Juin 2007 to evaluate the quality of life for patients hading metastatic non small lung cancer treated by palliative chemotherapy in Ibn Nafiss department in Abderrahmen Mami hospital.The evaluation of the qualitt of life is inspired by the questionnary of EORTC : QLQ-C30 version 3 translated in en arab langage, filled before chemotherapy, after the le 3rdcycle, and at the end of the first ligne. The study of the cost is effectued for the 2 protocols whose the most used in first ligne : Cisplatin-Vinorelbine (P-V) and Cisplatin-Gemcitabine (P-G)

Results : 30 patients had benefit from palliative chemotherapy based on P-V (18 cases) or P-G (12 cases). All patients had responded for the questionnary in the opportunt moments. After 3 cycles of chemotherapy, we note an improve of the symtomatic, physical, activity, emotional and global health scales. In opposition, we note a deterioration of cognitive and social scales without any supplementary improvement(no significant difference) if we add other cycles in the twice protocols. At the same level of the benefit in term of quality of life and survival without supplementary toxicity, the choice is made by the less cost's protocol in other words P-V.

Conclusion : Our results confirm the benefit from chemotherapy in term of survival and quality of life in our context, however, the important cost of the chemotherapy necessitate to rationnalize the indications and the le choice of the treatments in this palliative indication.

Key-words

Tumour -lung -chemotherapy- quality of life- economic analysis

Le cancer broncho pulmonaire (CBP) représente actuellement le premier cancer de l'homme dans le monde. En Tunisie, les données épidémiologiques récentes sont alarmantes: les registres des cancers Nord -Tunisie montre une augmentation du taux d'incidence de 22,4/100 000 en 1994 à 30,8/100 000 en 2003 (1). La plupart des CBP dans les séries Tunisiennes sont diagnostiqués à des stades tardifs (2, 3,4). Ainsi, les stades localement avancés et métastatiques concernent de plus en plus de malades, souvent jeunes et en plein rendement , à qui nous devions proposer des traitements pouvant améliorer la survie ou du moins la qualité de vie. Bien que le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) soit actuellement standardisé, il est important dans notre contexte socioéconomique de rationaliser les indications thérapeutiques en particulier pour les stades IV où la chimiothérapie n'est que palliative en évaluant d'une part l'impact sur la qualité de vie et d'autre part en identifiant la meilleure association coût –efficace en terme d'analyse économique.

MATERIEL ET METHODES

Une étude prospective a été menée du 1er janvier 2006 au 30 juin 2007 pour évaluer la qualité de vie des patients porteurs d'un CBNPC métastatique traités par une chimiothérapie palliative au service Ibn Nafiss de l'hôpital Abderrahmen Mami de l'Ariana.

L'évaluation de la réponse tumorale au traitement a été faite selon les critères RECIST (5).

L'évaluation de la qualité de vie s'est inspirée du questionnaire de l'EORTC : QLQ-C30 version 3(6) traduit en arabe (annexe n°1) (7) rempli avant chimiothérapie, après le 3ème cycle, à la fin de la 1 ère ligne (L 1).

Une étude de coûts, réalisée du point de vue du payeur (prise en charge quasi totale des soins pour les assurés sociaux) a été effectuée pour les 2 protocoles les plus utilisés en première ligne: Cisplatine-Vinorelbine (P-V) et Cisplatine-Gemcitabine (P-G) se basant sur :

-Le coût de l'hospitalisation selon le tarif en vigueur

-Le coût des explorations (biologie, imagerie, endoscopie, anatomie pathologique)

-Le coût réel des traitements (chimiothérapie, radiothérapie, endoscopie interventionnelle, médicaments antalgiques …).

L'analyse économique ayant été réalisée en fonction de l'existence ou non d'une différence d'efficacité entre les 2 stratégies utilisées:

- A éfficacité égale : un simple calcul des coûts sera effectué

-A différence d'efficacité en terme de qualité de vie, une analyse coût –bénéfice ou coût -efficacité sera réalisée.

L'analyse a été effectuée grâce au logiciel SPSS

RESULTATS

Du 1er janvier 2006 au 30 juin 2007, 153 patients porteurs de CBP ont été hospitalisés dans le service dont 99 CBNPC (64%). Parmi eux, 52 malades (52%) étaient métastatiques. Trente six (69%) ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative à base de P-V (18 cas soit 50%), P-G (12 cas soit 33,3%), P-docetaxel (2 cas) et vinorelbine en monothérapie (4 cas).

Tous les malades ont répondus au questionnaire mais l'analyse statistique comparative n'a concerné que les 30 malades recevant P-V ou P-G.

1- Caractéristiques générales :

Les caractéristiques des malades, tous de sexe masculin, étaient identiques dans les 2 groupes sans différence significative

-Age moyen : 58,7 ans VS 57,5 ans (P-G)

-Performans Status égal à 0 :4 (P-V) VS 2 (P-G)

-Performans Status égal à 1 :14 (P-V) VS 10 (P-G)

-Délai de traitement : 51,6 jours (P-V) VS 61,7 jours (P-G)

-Nombre de cures: 4,44 (P-V) VS 4,5 (P-G)

2-Survie et qualité de vie :

Au cours de l'administration de la chimiothérapie, certaines toxicités ont été notées en particulier d'ordre hématologique, mais toutes de grade 1 ou 2 sans différence significative entre les différents types de chimiothérapie (tableau n°1).

Tableau 1 : Toxicité des 2 lignes de chimiothérapie

Toxicités	P-G	P-V	P=
Anémie	3	5	0,489 NS
Neutropénie	2	6	0,19 NS
Thrombopénie	3	3	NS
I rénale	1	1	NS
Nausées/Vomissements	1	2	NS
Suppuration	1	0	NS

Tous les malades ont remplis l'ensemble des questionnaires prévus aux différents moments de l'évaluation. Le tableau n°2 montre les scores avant L1, après 3 cures de L1 et à la fin de L1 ainsi que les différences observées par rapport à l'évaluation précédente pour chaque domaine illustré par la figure n°1. Il n'existe pas de différence significative entre les 2 bras (P-V vs P-G) aussi bien avant L1, après 3 cures L1 et à la fin du traitement en L1 et ceci quelque soit le domaine de qualité de vie considérée (Tableau n°3).

Figure 1 : Scores de qualité de vie/domaines

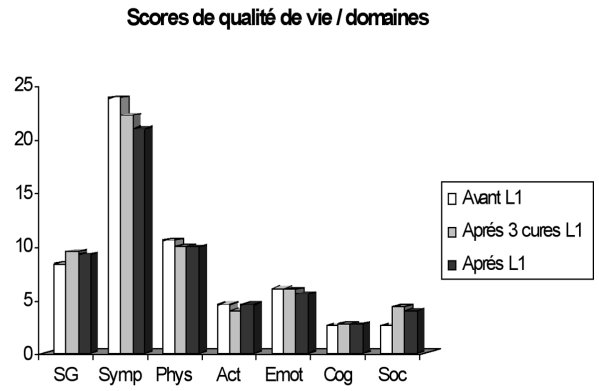

Tableau 2 : Scores de qualité de vie avant L1, après 3 cures L1, fin L1 et différences observées par rapport à l'évaluation précédente

Score (points)		Avant L1	Après 3cures L1	Fin L1
Echelle symptomatique	(52)	23,766	22,133 (-1,633)	24 (+1,867)
Echelle physique	(20)	10, 533	9,9 (-0,633)	9,916 (+ 0,016)
Echelle d'activité	(10)	4,566	4 (-0,566)	4,583 (+0,583)
Echelle émotionnelle	(12)	6, 033	5,933 (-0,1)	5,5 (-0,433)
Echelle sociale	(12)	2,6	4,33 (+1,733)	3,958 (-0,372)
Echelle cognitive	(12)	2,6	2,766 (+0,166)	2,708 (-0,058)
Score de santé globale	(14)	8,3	9,466 (+1,166)	9,208 (-0,258)

Tableau 3 : Calcul des différences/domaines dans les qualités de vie avant L1, après 3 cures L1 et à la fin L1

Domaines	qv1		qv2		qv3	
Santé globale	P-V/P-G	p=	P-V/P-G	p=	P-V/P-G	p=
Physique	0,856		0,275		0,868	
Activité	0,302		0,740		0,535	
Symptôme	0,869		0,695		0,209	
Cognitif	0,744		0,762		0,709	
Emotionnel	0,935		0,077		0,334	
Social	0,518		0,880		0,769	
	0,052		0,508		0,378	

La médiane de survie était de 11,5 mois pour l'ensemble des malades sans différence significative entre les 2 bras, bien que la survie pour P-V est plus longue.

3-Calcul de coûts

Nous avons pris en considération lors du calcul des coûts, l'hospitalisation, les différentes explorations, le traitement antimitotique (P=80 mg/m2/3 semaines + G =1250 mg/m2 J1, J8 ou P=80 mg/m2/4 semaines + V =25 mg/m2J1, J8, J15) et la radiothérapie.

En ce qui concerne l'hospitalisation, le protocole P-V a été évalué à 845Dt vs 737,500dt pour le protocole P-G (p=0,501).

Le coût des explorations endoscopiques, anatomopathologiques et imageriques était identique dans les 2 groupes, respectivement 48Dt, 21,330Dt et 180 Dt selon les tarifs hospitaliers.

En ce qui concerne la biologie, le protocole P-V coûte 9,500 Dt de plus que le protocole P-G sans différence significative.

Pour les traitements antimitotiques, en plus des coûts propres, les traitements associés (antiémétiques, diurétiques, sérum physiologique, mannitol, corticoïdes, supplémentation martiale) et les consommables (perfuseur, aiguille, tubes de prélèvements, compresses, gants), ont été comptabilisés. Cependant, les coûts des professionnels de santé et de transport n'ont pas été pris en compte et les toxicités observées n'ont pas nécessité de traitement particulier générateur de surcoût. Ainsi le coût des 2 stratégies thérapeutiques s'établie comme illustré par le tableau n°4. Pour un patient donné (Surface corporelle égale à 1,8m^2), le coût de la prise en charge totale comprenant l'hospitalisation,les explorations et les traitements varie de 5161,357Dt à 9335,884Dt (3 à 6 cycles) pour P-G et de 3127,754Dt à 5161,178 (3 à 6 cycles) pour P-V.

Tableau 4 : Coût traitement standard dans les 2 stratégies pour un patient de surface corporelle 1,8m^2

	P-G	P-V
Chimiothérapie	1298,536dt	571,386 dt
Anti émétiques	9,484dt	10,984dt
Consommables	3,389dt	5,838dt
Biologie	80,100dt	89,600dt
Coût total	1391,509dt	677,808dt

DISCUSSION

Notre étude faite chez des patients ayant un CBNPC métastatiques confirme l'impact positf de la chimiothérapie sur la qualité de vie de ces malades.

Cependant, la prise en charge des CBNPC en Tunisie et dans le monde fait appel à des stratégies diagnostiques devenues de plus en plus sophistiquées et coûteuses, engendrant un surcoût pour les systèmes de santé de ce fait la dimension économique dans le cancer du poumon est devenue incontournable. Le standard de la chimiothérapie dans les CBNPC stades IV pour les patients ayant un PS égal 0-1 repose sur une association de sel de platine avec une molécule de 3ème génération (Gemcitabine ou vinorelbine ou docetaxel) pendant 4 à 6 cures. Aucun doublet n'a montré sa supériorité par rapport aux autres (8). En Tunisie, chez ces patients, la caisse nationale d'assurance maladie accorde la prise en charge pour ces protocoles.

La décision médicale repose habituellement sur des critères d'efficacité mesurables tels que la survie, le temps jusqu'à progression, le nombre et le grade des toxicités observées, mais dans ce cadre particulier, l'amélioration de la qualité de vie prime sur tous ces paramètres sus-cités (5,6,8). Cependant, la qualité de vie reste une entité difficilement mesurable, toujours subjective et socio culturellement variable. Pour les analyses économiques, le choix de l'indice d'efficacité pose alors problème et la complexité des questionnaires utilisés pour évaluer tous les domaines de la qualité de vie rend le calcul du rapport coût-utilité assez difficile (9).Les analyses coût-efficacité sont plus faciles à réaliser vu qu'elles se basent sur des paramètres mesurables (10) tels que le nombre de survivants, le nombre de jours de survie sans symptômes, le nombre d'années de vie gagnées à une qualité de vie donnée…La valeur retrouvée en termes d'efficacité peut être alors pondérée par une analyse de qualité de vie (QALYs) (11).

Dans notre étude qui s'est focalisée sur la qualité de vie et le coût, le recours à un modèle de MARCOV était difficile à réaliser du fait de la population limitée et le stade métastatique des tumeurs.

Dans notre travail, la qualité de vie mesurée par le questionnaire avant l'administration de la chimiothérapie a montré que les échelles de santé globale, symptomatique, physique et d'activité ne sont pas très élevées probablement du fait d'une sélection préalable des patients candidats à une chimiothérapie palliative, basée surtout sur le PS. En effet,l'échantillon de cette étude a représenté 2/3 des malades présentant un CBNPC stade IV , hospitalisés durant la même période, le 1/ 3 restant n'est pas éligible pour une chimiothérapie palliative.

Les échelles cognitive et sociale se sont révélées applicables mais le rendement de l'échelle émotionnelle était altéré par l'annonce d'un diagnostic grave et le démarrage d'un traitement lourd. Ce travail apporte comme dans la littérature, la preuve d'une amélioration de la qualité de vie des patients atteints de CBNPC métastatiques après une chimiothérapie palliative par un doublet de sel de platine (5,6). Ce bénéfice a porté sur les échelles symptomatique, physique, d'activité, émotionnelle et de santé globale par contre les échelles cognitive et sociale se détériorent. Ceci est vrai pour les 3 premières cures de L1.L'ajout de 1 à 3 autres cures, en plus d'augmenter les coûts, n'apporte pas de gain en terme de qualité de vie avec une perte du bénéfice acquis en L1 pour la santé globale, l'activité, les symptômes fonctionnels et les signes physiques. Il convient ainsi de limiter le nombre de cycles en L1 à 3-4 cycles comme le préconise les recommandations actuelles permettant parallèlement de réduire les coûts (12). Mais pour évaluer le coût d'un traitement, le prix de revient des médicaments n'est pas déterminant en soi : une drogue peut être plus chère mais plus coût –efficace car administrée de façon plus simple avec moins d'effets indésirables (13,14). Pour les 2 stratégies comparées, le surcoût généré par des hospitalisations et des bilans biologiques plus fréquents avec P-V n'est pas répercuté au niveau du coût total de la prise en charge.

Par ailleurs, les toxicités sont similaires dans les 2 bras, sans surcoût généré par des traitements spécifiques des complications telles que des facteurs de croissance auxquels on n'a pas eu recours dans ce travail. A bénéfice égal en terme de qualité de vie et de survie sans toxicité supplémentaire, le choix se porte sur le protocole le moins cher à savoir P-V.

Chez nos 30 malades, la survie médiane était de 11,5 mois, identique à la littérature occidentale témoignant encore une fois d'une sélection importante avant l'indication d'une chimiothérapie palliative.

Cette étude souffre cependant de certaines insuffisances essentiellement :

- l'absence d'auto administration du questionnaire, la plupart des malades étant analphabètes
- la non randomisation des malades, difficile à réaliser tenant compte de l'importance des toxicités prévisibles dans le choix initial des médicaments.
- l'impossibilité de généraliser cette évaluation des coûts même par un modèle mathématique étant donnée le caractère unicentrique de l'étude qui ne tient pas compte de la disparité dans la prise en charge (hospitalisation, traitements, gestion des toxicités) aussi bien dans les structures étatiques que privés
-une sous estimation des coûts directs en particulier le temps des professionnels de santé et la non comptabilisation des coûts indirects et du transport
-l'absence de données concernant d'autres critères tels que le temps jusqu'à progression ou le temps sans symptômes ni toxicité bien que la qualité de vie soit le paramètre le plus important, et la corrélation à la réponse tumorale.
-Un coût relatif et faible des traitements du fait de la non inclusion des frais de transport, de dommagement de l'arrêt de travail et de tarification des examens radiologiques pris en compte et en charge dans les systèmes de santé Européens et américains.

CONCLUSION

L'amélioration de la qualité de vie et à moindre degré de la survie médiane est la finalité du traitement des CBNPC métastatiques.

Nos résultats confirment le bénéfice de la chimiothérapie palliative sur la survie et la qualité de vie. Dans la réalité de l'oncologie thoracique Tunisienne, le choix des protocoles doit tenir compte du rapport coût -bénéfice en choisissant la stratégie la moins chère donnant les meilleurs résultats possibles et avec prise en compte des toxicités prévisibles.

Références

1. Registre des cancers Nord Tunisie. Données 1999-2003, Evolution 1994-2003, Projections à l'horizon 2024.Ministère de la santé publique.
2. Hsairi M, Fakhfakh R, Ben Abdallah M , Jelidi R, Sellami A, Nacef T. Assessment of cancer in Tunisia 1993-1997.Tunis Med 2002 ; 80 : 57-64
3. El Mezni F, Mrabet N, Ismaïl O.Pathological profile of lung carcinoma in Tunisia. About 869 cases.Tunis Med. 2005;83:157-62
4. Fajraoui N, Charfi MR, Khouini H, Annabi H, Bouhaouala MH, Boussen MH.Clinical epidemiology of primary lung cancer in Tunisia .100 cases. Tunis Med 2007; 85: 766-72
5. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J. Natl. Cancer Inst. 2000; 92: 205-216.
6. Aaronson NK,Ahmedezal S,Bergman B et al.The European

Organization for Research and Treatment of cancer QLQ-C30 :A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology.J Natl Cancer Inst 1993;85:365-76
7. Fenniche S, Chabbou A, Attia S,Bousnina S, Marniche K, Megdiche M. L. Questionnaire de mesure de la qualité de vie en oncologie thoracique chez le patient tunisien. Tunis Med. 2005;83(Supp 11):67
8. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. Lung Cancer. 2005; 47:69-80
9. Chouaid C, Atsou K, Hejblum G, Vergnenegre A. Economics of treatments for non-small cell lung cancer. Pharmacoeconomics. 2009;27:113-25.
10. Vergnenègre A, Atsou K, Molinier L, Chouaïd C. Les analyses économiques des cancers bronchopulmonaires (CBP). Rev Mal Respir 2008 ; 25 :3S127-37
11. Vergnenègre A. Stage IV non-small cell lung cancer. CBNPC stade IV Durée optimale de la chimiothérapie initiale des cancers non à petites cellules localement avancés. Rev Mal Respir. 2006;23:72-77.
12. Pérol M. Traitement de première ligne des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques. Rev Pneumol Clin 2004 ;60 : 51-56.
13. Molinier L, Combescure C, Chouaïd C et al. Cost of lung cancer: a methodological review. Pharmacoeconomics. 2006;24:651-9
14. Vergnenègre A. Cost-effectiveness analysis: a readers' guide. Rev Mal Respir. 2004 Sep; 21:S47-55