

Analyse médico-économique des métastases osseuses des cancers broncho-pulmonaires

Étude 0601 du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie

C. Decroisette¹, C. Locher², E. Iglesias³, C. Chouaid⁴
pour le Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC)

Résumé

État des connaissances Les métastases osseuses dans les cancers broncho-pulmonaires sont fréquentes et à l'origine d'une mobilisation de soins de plus en plus importante. Des biphosphonates à la vertébroplastie percutanée, l'arsenal thérapeutique est désormais large pour le clinicien. En l'absence de recommandations officielles, la prise en charge de ces patients peut varier d'un centre à l'autre. Les études médico-économiques portant sur cette population de patients sont très rares.

Méthodes L'étude 06-01 du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie est une analyse médico-économique de la prise en charge des métastases osseuses des cancers broncho-pulmonaires. Il s'agit d'une étude épidémiologique, observationnelle, multicentrique, nationale. L'étude a pour objectif principal de déterminer l'épidémiologie, les modalités de prise en charge et le coût des métastases osseuses des cancers broncho-pulmonaires. L'objectif secondaire est de réaliser une modélisation médico-économique de cette prise en charge selon un modèle de Markov permettant de tester l'efficacité de différentes stratégies thérapeutiques.

Résultats attendus Cette analyse a pour but de mieux connaître pour mieux appréhender ces patients à l'heure où peu d'études observationnelles sont réalisées.

Mots-clés : Métastase osseuse • Cancer broncho-pulmonaire.

¹ Service de Pathologie Respiratoire, Hôpital Universitaire du Cluzeau, Limoges, France.

² Service de Pneumologie, Hôpital Saint Faron, Meaux, France.

³ Service de Pneumologie-Physiologie, Hôpital de la Porte Madeleine, Orléans, France.

⁴ Service de Pneumologie, Hôpital St Antoine, Paris, France.

Correspondance : C. Decroisette
Service de Pathologie Respiratoire, Hôpital Universitaire du Cluzeau,
23, avenue Dominique Larrey, 87000 Limoges.
chantal.decroisette@free.fr

Réception version princeps à la Revue : 11.07.2006.
1^{ère} Demande de la réponse des auteurs : 19.07.2006.
Réception de la réponse des auteurs : 09.08.2006.
Acceptation définitive : 10.08.2006.

Rev Mal Respir 2006 ; 23 : 497-502

An economic analysis of the management of bone metastases in lung cancer

C. Decroisette, C. Locher, E. Iglesias, C. Chouaid
pour le Groupe Français Pneumo-Cancérologie (GFPC)

Summary

Background Bone metastases are common in lung cancer and are leading to increasing consumption of health care resources. The therapeutic choice for the clinician is extensive, from bisphosphonates to percutaneous vertebroplasty. In the absence of official guidelines the management varies from centre to centre. There are very few economic analyses of these patients.

Methods Study 06-01 of the French Lung Oncology Group is a medico-economic analysis of the management of bone metastases in lung cancer. It is a national, multicentre, observational, epidemiological study. The primary objective is to assess the epidemiology, the management strategies and the costs of bone metastases in lung cancer. The secondary objective is to develop a medico-economic model of the management based on a Markov model in order to evaluate the effectiveness of different therapeutic strategies.

Expected results The aim of this study is a better understanding of these patients at a time when few observational studies have been undertaken.

Mots-clés : Bone metastases • Lung cancer.

Rev Mal Respir 2006 ; 23 : 497-502
chantal.decroisette@free.fr

Introduction

Les cancers broncho-pulmonaires (CBP) se compliquent de métastases osseuses (MO) dans 30 à 65 % des cas [1, 2], l'os étant le troisième site métastatique après le foie et le poumon [3]. Les MO des CBP sont souvent multiples d'emblée et de mécanisme mixte ostéoblastique et ostéoclastique [4]. Les complications qui peuvent survenir sont la douleur (30 à 50 % des cas), et les événements osseux aigus (EOA) que sont la fracture, le tassement vertébral, l'hypercalcémie aiguë et la compression médullaire. Avec l'allongement de la survie des CBP métastatiques et le développement de nouvelles techniques de traitement antalgique, la prise en charge des MO des CBP est à l'origine d'une mobilisation de soins de plus en plus importante. Les études portant sur les MO des CBP sont rares.

État des connaissances

Le traitement des MO des CBP repose sur l'antalgie, la prévention et le traitement des EOA. Les modalités de prise en charge évoluent, avec en particulier une utilisation plus importante des bisphosphonates, bien qu'il n'existe pas de recommandations dans le CBP contrairement à d'autres localisations [5]. Ainsi dans une récente étude française, les bisphosphonates sont utilisés chez 38 % des MO des CBP non à petites cellules avec des variations de prescription allant de 0 à 80 % selon les centres [6]. Dans une étude de phase III randomisée sur 773 patients dont 378 CBP non à petites cellules, l'acide zolédronique réduit l'incidence des événements osseux de manière significative ($p < 0,039$) et raccourcit de 2 mois le temps avant progression de la lésion osseuse [7]. L'analyse du sous-groupe des CBP ne permet pas de conclure par manque de puissance (objectif non initialement prévu). Seuls 25 % de l'échantillon complète l'étude à 9 mois (les principales causes d'arrêt sont les décès et les complications). L'analyse à long terme [8] confirme ces résultats avec une réduction d'événement osseux et une augmentation du temps avant progression de la lésion osseuse. Les traitements antalgiques médicamenteux reposent largement sur l'utilisation des opiacés [9]. La radiothérapie externe permet de soulager les douleurs osseuses par une action anti-proliférative et anti-inflammatoire [4]. Elle exerce une action consolidatrice après les traitements chirurgicaux des fractures pathologiques et un effet décompressif utilisé en période postopératoire des compressions médullaires [10]. La vertébroplastie percutanée est une technique de radiologie interventionnelle développée à la fin des années 80 [11]. Cette technique consiste à injecter, à l'aide d'une aiguille mise en place sous scopie et par voie percutanée sous anesthésie générale, du ciment acrylique (polyméthylméthacrylate) dans le corps d'une vertèbre pathologique. L'effet est antalgique et consolidateur. L'efficacité sur la douleur et la diminution de la morbidité a été reportée par de nombreuses séries avec des taux de succès allant jusque 90 % [12]. La radiothérapie métabolique consiste à administrer

un radio-isotope émetteur β^- à tropisme osseux ou marquant un traceur osseux qui se concentre au niveau des lésions métastatiques osseuses et les irradie sélectivement [13, 14]. Cette technique à visée antalgique largement utilisée efficacement dans les MO des cancers du sein et de la prostate reste débattue dans le CBP [15, 16].

Sur le plan médico-économique, les études sont peu nombreuses et essentiellement anglo-saxonnes. Delea et coll. [17] dans une analyse rétrospective menée du point de vue des organismes payeurs aux États-Unis, analyse le coût de 534 patients ayant un CBP avec MO (55 % plus d'une lésion osseuse). Le taux d'évènement fracturaire est de 35 %. On dénombre 7 % d'hypercalcémie et 6 % de compression médullaire lente. Sur le plan thérapeutique, 19 % des patients reçoivent des opiacés, 14 % ont une chirurgie orthopédique, 68 % de la radiothérapie. La survie médiane est de 4,1 mois (3,6-5,5 mois). Le coût est de 11 974 dollars US (10 193-13 766) essentiellement lié à la radiothérapie. On constate que 80 % de ces coûts surviennent dans les 2 premiers mois. Les études portant sur l'utilisation des biphosphonates en prévention dans les MO des tumeurs solides non pulmonaires sont en général en défaveur de l'utilisation des biphosphonates en terme médico-économique [17, 18]. Cependant, dans une étude plus récente les auteurs soulignent l'intérêt potentiel de ces agents dans les tumeurs à survie longue [19].

La modélisation économique d'une maladie chronique doit pouvoir décrire de manière pertinente et crédible l'utilisation des ressources de soins générées par l'évolution de cette maladie. Cela suppose de pouvoir décrire les différents états de santé dans lesquels peuvent se trouver les patients, les conséquences médicales de ces états de santé et les différentes stratégies qui peuvent modifier l'évolution de la maladie. Le modèle de Markov homogène de premier degré [20-22] est souvent utilisé dans cette optique. Il permet de décrire l'évolution dans le temps d'une cohorte de patients atteints d'une même affection. À chaque état de santé est attribué un coût et le passage d'un état à l'autre entraîne la production de coûts supplémentaires. Ces états doivent être exhaustifs et mutuellement exclusifs. La durée d'un cycle (durée avant transition d'un état à l'autre) est définie en fonction de l'objectif.

Méthodes

Il s'agit d'une étude épidémiologique, observationnelle, multicentrique, nationale. L'étude est activée en mai 2006 au sein des 43 centres du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie pour une période d'inclusion d'environ 9 mois. Le nombre de patients attendus est de 500.

Objectifs de l'étude

L'étude a pour objectif principal de déterminer l'épidémiologie, les modalités de prise en charge et le coût des métastases osseuses chez les patients suivis pour cancer broncho-pulmonaire. Elle permettra d'estimer entre autre

l'incidence des MO des CBP dans les centres participant à l'étude durant la période d'inclusion dans l'hypothèse que toutes les nouvelles métastases osseuses soient bien incluses par les investigateurs. L'objectif secondaire est de réaliser une modélisation médico-économique de cette prise en charge permettant de tester l'efficacité de différentes stratégies thérapeutiques.

Recueil des données

Toute nouvelle métastase osseuse survenant chez un patient porteur d'un cancer bronchique quel que soit le stade et l'histologie peut être incluse. Le suivi porte sur un recueil mensuel des données médico-économiques pendant un an. Les indicateurs sont les consommations de soins à partir du diagnostic de la MO. Le *tableau I* résume les critères d'inclusion et d'exclusion, les *tableaux II* et *III* les données recueillies à l'inclusion et lors du suivi mensuel. L'étude devrait ainsi se clôturer en février 2008.

La modélisation économique de la maladie selon un modèle de Markov

Le diagnostic de MO peut se faire à l'occasion du bilan systématique chez un patient sans symptôme en rapport avec l'atteinte osseuse (métastase osseuse asymptomatique : MOA), plus souvent sur des symptômes qui orientent les examens (métastase osseuse symptomatique : MOS). Le symptôme le plus fréquent est la douleur. Ce diagnostic expose le patient à la possibilité d'évènements osseux aigus.

Tableau I.
Critères d'inclusion et d'exclusion.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Les patients : – Tous <i>Performans Status</i> – Âgé de 18 ans ou plus	Patient ayant une pathologie osseuse concomitante autre que la métastase osseuse
La maladie : – Toute nouvelle métastase osseuse (concomitante ou dans un deuxième temps) d'un cancer du poumon quel que soit le stade, l'histologie et les modalités de diagnostic, diagnostiquée durant la période d'inclusion. Le diagnostic de CBP est prouvé cytologiquement ou histologiquement. – La date d'inclusion correspond à la date du diagnostic de MO – La métastase osseuse peut être : – symptomatique confirmée radiologiquement et/ou par scintigraphie osseuse au technétium 99 – asymptomatique avec confirmation radiologique d'au moins un des sites osseux pathologiques	Patient sans métastase osseuse

CBP : carcinome broncho-pulmonaire ; MO : métastase osseuse.

Tableau II.

Données recueillies à l'inclusion.

Clinique	Biologie	CBP	MO	Traitement MO
- Caractéristiques socio-démographiques - Antécédents - Poids, taille, PS	- Calcémie - Protidémie - Albuminémie - Créatininémie - Phosphatases alcalines	- Date du diagnostic - Type histologique - TNM, stade, sites métastatiques - Traitement	- Date du diagnostic - Mode de diagnostic - Nombre et site - Type : asymptotique (MOA), symptomatique (MOS), évènement osseux aigu (EOA)	- Antalgiques - Biphosphonates - Chirurgie - Vertébroplastie percutanée - Radiothérapie externe ou métabolique - Hospitalisation

CBP : cancer broncho-pulmonaire ; MO : métastase osseuse ; PS : Performans Status.

Tableau III.

Données recueillies lors du suivi mensuel.

Patient	MO
- État : décès, vivant, perdu de vue - PS, poids - Traitement du CBP dans le mois passé	- État : MOA, MOS, EOA - Traitement et hospitalisations liées à la MO

CBP : cancer broncho-pulmonaire ; MO : métastase osseuse ; PS : Performans Status ; MOA : métastase osseuse asymptotique ; MOS : métastase osseuse symptomatique ; EOA : évènement osseux aigu.

Ces derniers se présentent sous forme de fracture, tassement vertébral, compression médullaire, épidurite, hypercalcémie aiguë (calcémie $\geq 2,6$ mmol/L) qui aggravent le pronostic et sont responsables de coûts supplémentaires. Pour un même malade, ces EOA peuvent se répéter dans le temps. Les symptômes sont générateurs de surcoûts par rapport à la prise en charge habituelle : traitement médicamenteux (antalgiques, biphosphonates, corticoïdes...), radiothérapie ou chirurgie. Ces différentes modalités thérapeutiques peuvent être proposées à visée préventive (pour éviter l'évolution des symptômes ou la survenue d'EOA) ou à visée curative. Pour modéliser l'évolution de la maladie nous utilisons un modèle de Markov homogène de premier degré réalisé sous le logiciel DATA 3.5 (Tree-Age, Software, Inc. Boston, MA, USA). La simulation à partir d'une cohorte théorique (simulation de Monte-Carlo) permet de calculer pour une période de temps donnée un coût moyen, le coût médian et les intervalles de confiance. La robustesse du modèle est testée par une étude de sensibilité, réalisée en faisant varier les différents paramètres (probabilités de transition et coûts des différents états). Quatre états de santé (fig. 1) permettent de décrire l'évolution d'un patient ayant une MO. Compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie, la durée du cycle choisie est d'un mois et la période d'observation d'un an. L'analyse réalisée sur les 12 mois qui suivent le diagnostic de MO, ou à défaut jusqu'au décès, porte sur l'ensemble des patients présentant une MO d'un CBP diagnostiquée pendant la période d'inclusion.

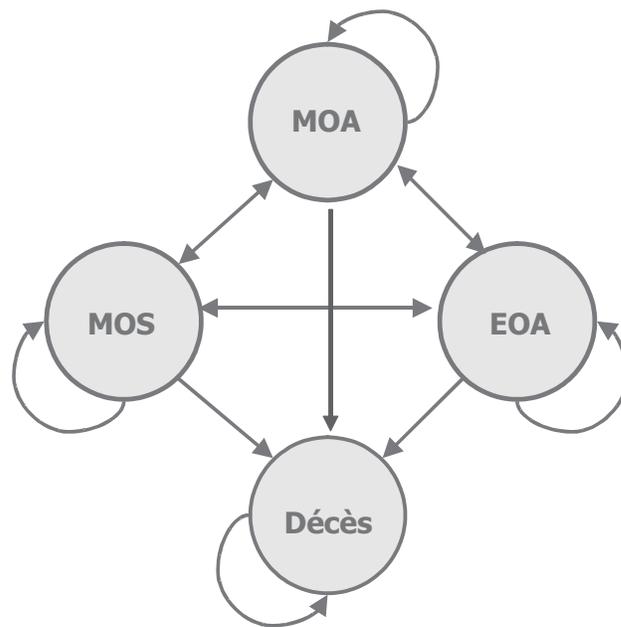


Fig. 1. Modélisation de Markov de la prise en charge des métastases osseuses des cancers broncho-pulmonaires selon 4 états : MOA : « métastase osseuse asymptotique » patient traité ou non pour sa MO, sans symptômes ; MOS : « métastase osseuse symptomatique » patient ayant des symptômes liés à la MO nécessitant une majoration du traitement pendant plus de 3 jours ; EOA : « événement osseux aigu » patient ayant au moins un EOA (fracture, tassement vertébral, compression médullaire, épidurite, hypercalcémie aiguë) ; Décès : état absorbant sans possibilité de transition vers un autre état.

Étude des coûts et analyse statistique

L'évaluation de la consommation des coûts repose sur l'enregistrement des hospitalisations liées à la MO (type d'hospitalisation, durée, mode de transport). Toutes les hospitalisations sont traitées avec les tarifs des Groupes Homogènes de Séjour de l'année correspondante fournis par le Ministère de la Santé. Les analyses statistiques sont réalisées avec le System d'Analyse Statistique 6.1 (SAS Institute, Cary, NC) sur Windows et Epi-info 6.

Aspects administratifs

Le promoteur de l'étude est le GFPC. Il s'agit d'une étude observationnelle ne nécessitant donc pas l'avis du CCP-PRB. Cependant le protocole a reçu un avis favorable du comité d'éthique du CHU de Limoges le 4 mai 2006. Par ailleurs, une note d'information concernant l'étude est remise au patient. Une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) est réalisée.

Résultats attendus

L'analyse épidémiologique et médico-économique de la prise en charge des métastases osseuses des cancers broncho-pulmonaires permet de réaliser la description d'une population de patients non négligeable dans notre pratique quotidienne. Il s'agit de mieux connaître cette population et d'évaluer le type et la chronologie des interventions thérapeutiques mobilisées chez ces patients. Les pratiques peuvent varier de façon très importante d'un centre à l'autre. Ainsi, cet état des lieux a pour but de mieux appréhender ces malades à l'heure où peu d'études observationnelles sont réalisées. La description de l'évolution de la maladie en 4 états évalue l'importance respective de chaque état. L'incidence du symptôme et de l'évènement osseux aigu pourra être évaluée par un suivi mensuel. Seule l'exhaustivité des inclusions de toute nouvelle MO dans les centres investigateurs permettra d'estimer l'incidence des MO dans ces centres. En effet, l'étude est soumise à un biais d'inclusion de part sa nature descriptive. La réflexion médico-économique fait également désormais partie de notre pratique clinique. L'analyse s'articule autour des coûts engendrés par le passage d'un état à l'autre et sur sa probabilité de transition. On peut logiquement supposer que l'état d'EOA mobilise le plus de moyens : l'étude nous répondra dans quelle proportion et avec quelle rapidité de survenue.

Conclusion

La prise en charge des métastases osseuses des cancers broncho-pulmonaires bénéficie de nos jours d'un panel de traitements possibles. En l'absence de recommandations officielles, l'attitude thérapeutique dépend du centre et du patient traité. Cette étude descriptive épidémiologique et médico-économique permettra de mieux connaître ces patients pour mieux les prendre en charge.

Références

- Coleman R : Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997 ; 80 : 1588-94.
- Bloomfield D : Should bisphosphonates be part of standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancers? An evidence-based review. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1218-25.
- Saba N, Khuri F : The role of bisphosphonates in the management of advanced cancer with a focus on Non-Small-Cell lung cancer. *Oncology* 2005 ; 68 : 10-17.
- Chow E, Wu JS, Hoskin P, Coia LR, Bentzen SM, Blitzer PH : International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Radiother Oncol* 2002 ; 64(3) : 275-80.
- Hillner BE, Weeks JC, Desch CE, Smith TJ : Pamidronate in prevention of bone complications in metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 72-9.
- Brechot JM, Roche N, Marichy C, Lebeau B, Debieve D, Darneau G, Coste E, Grivaux M, Falchero L, Vlastos F, Souquet PJ, Groupe d'Oncologie de la Société de Pneumologie de Langue Française : Treatment of anemia and bone metastasis in metastatic non-small-cell lung cancer. A French survey. *Rev Pneumol Clin*. 2005 ; 61(1 Pt 1) : 23-9.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, de Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman JJ : Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*. 2003 ; 21 : 3150-7.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, De Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman J : Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004 ; 100 : 2613-21.
- Levy MH : Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med*. 1997 ; 335 : 1124-32.
- Arcangeli G, Giovinazzo G, Saracino B, D'Angelo L, Giannarelli D, Arcangeli G, Micheli A : Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases: the effect of total dose and histology on pain relief and response duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 42 : 1119-26.
- Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D : Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie* 1987 ; 33 : 166-8.
- Weil A, Chiras J, Simon JM, Rose M, Sola-Martinez T, Enkaoua E : Spinal metastases : indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology* 1996 ; 199 : 241-7.
- Etchebehere EC, Pereira Neto CA, Lima MC, Santos A de O, Ramos CD, Silva CM, Carnago EE : Treatment of bone pain secondary to metastases using samarium-153-EDTMP. *Sao Paulo Med J* 2004 ; 122 : 208-12.
- Tian JH, Zhang JM, Hou QT, Oyang QH, Wang JM, Luan ZS, Chuan L, He YJ : Multicentre trial on the efficacy and toxicity of single dose samarium 153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate as a palliative treatment for painful skeletal metastases in China. *Euro J Nucl Med* 1999 ; 26 : 2-7.
- George B, Douard MC, Rain JD : Radiothérapie métabolique: quel rôle en 2001 ? *Cancer radiother* 2002 ; 6 : 188-200.
- Ratsimanohatra H, Barlesi F, Doddoli C, Robitail S, Gimenez C, Kleisbauer JP, Astoul P : Samarium-153-TDTMP et contrôle de la douleur liée aux métastases osseuses des cancers bronchiques. *Rev Mal Respir* 2005 ; 22 : 317-20.
- Delea T, Langer C, McKiernan J, Liss M, Edelsberg J, Brandman J, Sung J, Raut M, Oster G : The cost of treatment of skeletal-related events in patients with bone metastases from lung cancer. *Oncology* 2004 ; 67(5-6) : 390-6.

- 18 Hillner BE, Weeks JC, Desch CE, Smith TJ : Pamidronate in prevention of bone complications in metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol.* 2000 Jan ; 18 : 72-9.
 - 19 Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Wonderling D, Normand C, Broadley K : A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technol Assess.* 2004 ; 8 : 1-176.
 - 20 Chouaid C, Moulinier L, Combescure C, Daures JP, Housset B, Vergnenegre A : Economics of the clinical management of lung cancer in France : an analysis using the markov model. *Br J Cancer* 2004 ; 90 : 397-402.
 - 21 Knorr Hell L, Besag J : Modelling risk from a disease in time and space. *Stat Med* 1998 ; 17 : 2045-60.
 - 22 Borget I, Tilleul P, Baud M, Joly AC, Daguanel A, Chouaid C : Routine once weekly darbepoetin alpha administration is cost-effective in lung cancer patients with chemotherapy-induced anemia : a Markov analysis. *Lung Cancer* 2006 ; 51 : 369-76.
-