



HAL
open science

Évaluation médico-économique du traitement par HIFU en thérapie focale comparé à une stratégie de surveillance active dans le cancer de la prostate localisé de risque faible à intermédiaire

Thomas Duroux

► **To cite this version:**

Thomas Duroux. Évaluation médico-économique du traitement par HIFU en thérapie focale comparé à une stratégie de surveillance active dans le cancer de la prostate localisé de risque faible à intermédiaire. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01628042

HAL Id: dumas-01628042

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01628042v1>

Submitted on 2 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Évaluation médico-économique du traitement par HIFU en thérapie focale comparé à une stratégie de surveillance active dans le cancer de la prostate localisé de risque faible à intermédiaire

Thomas Duroux

► **To cite this version:**

Thomas Duroux. Évaluation médico-économique du traitement par HIFU en thérapie focale comparé à une stratégie de surveillance active dans le cancer de la prostate localisé de risque faible à intermédiaire. Médecine humaine et pathologie. 2017. <dumas-01628042>

HAL Id: dumas-01628042

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01628042>

Submitted on 2 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES
Année 2017

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Le 23 Octobre 2017 à Bordeaux

Par **Thomas DUROUX**
Né le 22 Mars 1989 à Périgueux

**Évaluation médico-économique du traitement par HIFU en
thérapie focale comparé à une stratégie de surveillance
active dans le cancer de la prostate localisé de risque
faible à intermédiaire**

Thèse dirigée par Monsieur le Docteur Antoine Bénard

Jury

Madame le Professeur Geneviève Chêne	Président
Monsieur le Docteur Antoine Bénard	Juge
Monsieur le Docteur Thibaud Haaser	Juge
Monsieur le Professeur Grégoire Robert	Rapporteur
Monsieur le Professeur Jérôme Wittwer	Juge

Remerciements

Monsieur le Docteur Antoine Bénard

Un immense merci pour ton accompagnement, ta patience et ton implication tout au long de ce travail, jusqu'à sa relecture minutieuse. Ta très grande disponibilité et tes nombreux conseils m'ont été précieux et indispensables. Je souhaite à tous une direction de thèse comme la tienne. Ce travail était pour moi formateur, riche en apprentissage, et également plaisant. J'espère que l'on sera amené à collaborer sur d'autres projets, notamment sur les perspectives offertes par ce travail de thèse.

Madame le Professeur Geneviève Chêne

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en présidant le jury de cette thèse que j'espère à la hauteur des enseignements que vous m'avez transmis. Je vous remercie pour les précieux conseils que vous m'avez donnés tout au long de mon internat dans le cadre du tutorat et pour votre investissement dans cette formation de Santé Publique de très grande qualité. Mon avenir professionnel se dessine à distance mais je suis et resterai un élève de l'école de Santé Publique Bordelaise. Soyez assurée de toute ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Thibaud Haaser

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Je serai honoré de votre regard et de vos critiques sur ce travail.

Monsieur le Professeur Grégoire Robert

Je vous remercie pour votre implication et votre disponibilité, c'est une chance et un honneur de pouvoir collaborer avec vous. Votre contribution a été un apport considérable à ce travail.

Monsieur le Professeur Jérôme Wittwer

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de juger cette thèse. Vos enseignements d'économie de la santé réalisés à l'ISPED m'ont transmis une véritable passion pour cette discipline. Je suis fier d'avoir été l'un des premiers internes à pouvoir réaliser un semestre dans l'unité EMOS qui a vu naître cette thèse. C'est une grande chance pour la santé publique bordelaise de pouvoir compter sur vos compétences et votre expérience en économie de la santé.

Merci à toutes les autres personnes ayant contribué à ma formation :

- Anne-Gaëlle Venier, Pierre Parneix et l'équipe du CCLIN Sud-Ouest pour m'avoir fait découvrir l'internat de santé publique de manière idéale ;
- Simone Mathoulin Pélissier, Alain Monnereau et toute l'équipe de l'UREC pour ce semestre riche et formateur à l'institut Bergonié et au registre des hémopathies malignes ;
- Véronique Gilleron, Aude Kostrzewa, Sylvie Maurice et l'équipe de l'UCAIM pour la découverte de l'information médicale et ses nombreuses applications ;
- Benoit Elleboode, pour tes conseils bienveillants, ton énergie et ton implication auprès des internes de santé publique ;
- Béatrice Cazeneuve, Julie Hautin et l'équipe Prix Remboursement Accès de Lilly pour votre accueil chaleureux et votre confiance ;
- Julien Bezin et les équipes de pharmaco-épidémiologie et phamaco-vigilances pour ces 6 mois riches en vigilances et bases de données ;
- Yann, Isabelle, Bénédicte, Séverine et Aurélie du DIM du CHCB. Je suis heureux de continuer mon aventure professionnelle avec vous. Merci Aurélie pour la relecture minutieuse de ce travail ;
- Les enseignants de l'ISPED ;
- Pierre Lévy, Claude Le Pen et les enseignants du master EMAM de Paris Dauphine.

Merci à ma famille

Quelques mots dans une thèse ne sont pas suffisant pour décrire tout l'amour que je vous porte. Chaque moment passé ensemble me remplit de joie et de bonheur : Maman, Papa, Clément, Alexis, Yvain, Monine, Nanie, Jojo, Papou, tonton Christian, tatie Jo, Tita, G, Lolo, François, Céline, Flo, Alice, Margaux, Gaut, Justine, Titou, Mahé, Noé.

A tous mes amazing petits potes, Matt, Lolo, Gaby, Thib, Clem, Greg, Ro, Vince, Hélo, Bert, Yo, Flo, Dav, Edouardo, Pierrot, Nath, Ben, Louis, Kev, Paulo, Adeline, Dodo, Marie, Léa, Bat, Jack...

Et enfin, merci à toi, Aliénor, pour ton soutien indéfectible, ta patience et ton amour.

Table des matières

Abréviations.....	6
Résumé	7
1. Introduction	8
1.1. Épidémiologie du cancer de la prostate	8
1.2. Traitements	10
2. Objectifs	13
3. Justification des choix méthodologiques structurants l'analyse médico-économique ...	14
3.1. Choix du type d'évaluation économique	14
3.2. Choix de la perspective	15
3.3. Choix des interventions à comparer et population d'analyse	15
3.4. Choix de l'horizon temporel.....	17
3.5. Choix du taux d'actualisation.....	18
4. Schéma d'étude.....	20
5. Valorisation des paramètres du modèle	22
5.1. Valorisation des probabilités de transition	23
5.1.1. Méthodes de recherche bibliographique	23
5.1.2. Stratégie de recherche pour l'HIFU	23
5.1.3. Critères de sélection pour l'HIFU.....	24
5.1.4. Stratégie de recherche pour la surveillance active.....	25
5.1.5. Critères de sélection pour la surveillance active	26
5.1.6. Stratégie de recherche complémentaire	27
5.1.7. Critères de sélection pour la recherche complémentaire	28
5.1.8. Calcul des probabilités de transition	28
5.2. Valorisation des coûts	29
5.2.1. Coûts liés à l'HIFU	30
5.2.2. Autres coûts.....	31
5.3. Valorisation des utilités	31
6. Méthodes d'analyse du modèle.....	32
6.1. Estimation centrale des coûts et QALY	32
6.2. Analyses de sensibilité.....	33
6.2.1. Analyse de sensibilité déterministe.....	33
6.2.2. Analyse de sensibilité probabiliste	33
6.3. Analyse de scénarii	35
7. Résultats	36
7.1. Construction du modèle de décision	36
7.2. Hypothèses du modèle de décision.....	40

7.3. Valorisation des paramètres	41
7.3.1. Valorisation des probabilités de transition.....	41
7.3.1.1. Résultats de la recherche bibliographique pour l’HIFU	41
7.3.1.2. Analyse des revues de littérature de l’HIFU.....	42
7.3.1.3. Calcul des paramètres pour l’HIFU	43
7.3.1.4. Résultats de la recherche bibliographique pour la surveillance active.....	45
7.3.1.5. Analyse des revues de littérature de la surveillance active	46
7.3.1.6. Calcul des paramètres pour la surveillance active	47
7.3.1.7. Résultats de la recherche complémentaire (post traitement).....	50
7.3.1.8. Calcul des paramètres de la recherche complémentaire (post traitement).....	51
7.3.2. Valorisation des coûts.....	53
7.3.2.1. Coût de la surveillance active	53
7.3.2.2. Coût de la prostatectomie radicale.....	54
7.3.2.3. Coût de la radiothérapie	54
7.3.2.4. Coût de l’état métastase	55
7.3.2.5. Coût de l’HIFU	55
7.3.2.6. Variabilité des coûts.....	56
7.3.3. Valorisation des utilités	57
7.4. Résultats de l’analyse médico-économique	60
7.4.1. Estimation centrale des coûts, QALY et ratio différentiel coût–utilité du scénario principal.....	60
7.4.2. Analyse probabiliste du scénario principal	60
7.4.3. Analyse de sensibilité déterministe	62
7.4.4. Estimation centrale des coûts, QALY et ratio différentiel coût–utilité du scénario secondaire	64
7.4.5. Analyse probabiliste du scénario secondaire	64
8. Discussion	66
8.1. Limites de l’étude	66
8.2. Points forts de l’étude	70
9. Conclusion et perspectives	71
Références	73
Liste des figures	78
Liste des tableaux	79
Liste des annexes	80
Annexes	81

Abréviations

AFU	Association Française d’Urologie
ARC	Attaché de Recherche Clinique
ATU	Autorisation Temporaire d’Utilisation
CCAFU	Comité de Cancérologie de l’AFU
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
EAU	European Association of Urology
EI	Etat Initial
EMOS	Economie et Management des Organisations de Santé
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HAS	Haute Autorité de Santé
HIFU	Ultrasons Focalisés de Haute Intensité
INSEE	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
JOUM	Journées d’Onco-Urologie Médicale
PA	Personne-Année
PH	Praticien Hospitalier
PR	Prostatectomie
PSA	Antigène Spécifique de Prostate
QALY	Quality Adjusted Life-Year
RDCR	Ratio Différentiel Coût Résultat
RIHN	Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature de biologie et d’anatomocytopathologie
RT	Radiothérapie
SA	Surveillance active
USMR	Coordination Soutien Méthodologique et de Recherche clinique

Résumé

Introduction

Le cancer de la prostate, avec 53 913 nouveaux cas estimés en 2011 en France, est le cancer le plus fréquent chez l'homme et dans l'ensemble de la population. L'évolution des thérapeutiques a été considérable ces dernières années. Les patients sont diagnostiqués à des stades plus précoces permettant la réalisation de traitements focalisés ou la mise en place de surveillance dite active. Le traitement focalisé par HIFU (Ultrasons Focalisés de Haute Intensité) est, contrairement à la surveillance active, curatif d'emblée et présente moins d'effets indésirables que les traitements radicaux. Néanmoins, il n'est pas pour l'instant remboursé par l'Assurance Maladie en France. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité du traitement par HIFU en thérapie focale, comparé à la surveillance active, dans le cancer de la prostate localisé de risque faible à intermédiaire.

Matériel et Méthodes

L'évaluation médico-économique réalisée pour comparer le traitement par HIFU à la surveillance active était de type coût utilité, selon la perspective de l'Assurance Maladie, avec un horizon temporel de 10 ans et un taux d'actualisation de 4%. Elle s'appuyait sur un modèle de décision de Markov alimenté à partir de données de la littérature dont deux revues de littérature avec méta-analyses pour les probabilités de transition. Les coûts des traitements ont été extraits d'une étude française de coûts récente, les utilités d'un article valorisant différents états de santé du cancer de la prostate par méthode de révélation des préférences. L'incertitude sur la valeur des paramètres du modèle a été prise en compte dans une analyse probabiliste.

Résultats

Cinq états de santé ont été considérés : état initial, prostatectomie, radiothérapie, métastase et décès. Pour une cohorte fictive de 1000 individus et à 10 ans, le traitement par HIFU focal comparé à la surveillance active engendrait un surcoût de 207 520 € et un déficit de 382 QALYs ce qui correspond à un ratio coût-utilité de -544 €/QALY. Pour un ratio seuil λ de 30 000 €/QALY, la probabilité que la thérapie focale par HIFU soit coût-utile est de 40%.

Conclusion

Nos résultats tendent à montrer, dans une situation d'incertitude très importante, que l'HIFU focal, étant plus coûteux et moins efficace, est dominé par la surveillance active. Il est nécessaire de confirmer cette hypothèse en alimentant le modèle par une veille bibliographique et, idéalement, la mise en place d'un essai médico-économique comparant la surveillance active à l'HIFU focal.

1. Introduction

La prostate est une glande de l'appareil reproducteur masculin située au carrefour des voies urinaires et génitales. Son atteinte compromet la miction, la fertilité et l'éjaculation. Sa pathologie peut relever de processus dystrophiques (adénome), infectieux (prostatite) ou malins (cancer).

1.1. Épidémiologie du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate, avec plus de 53 000 nouveaux cas estimés en 2011 en France, est le cancer le plus fréquent chez l'homme et dans l'ensemble de la population (1).

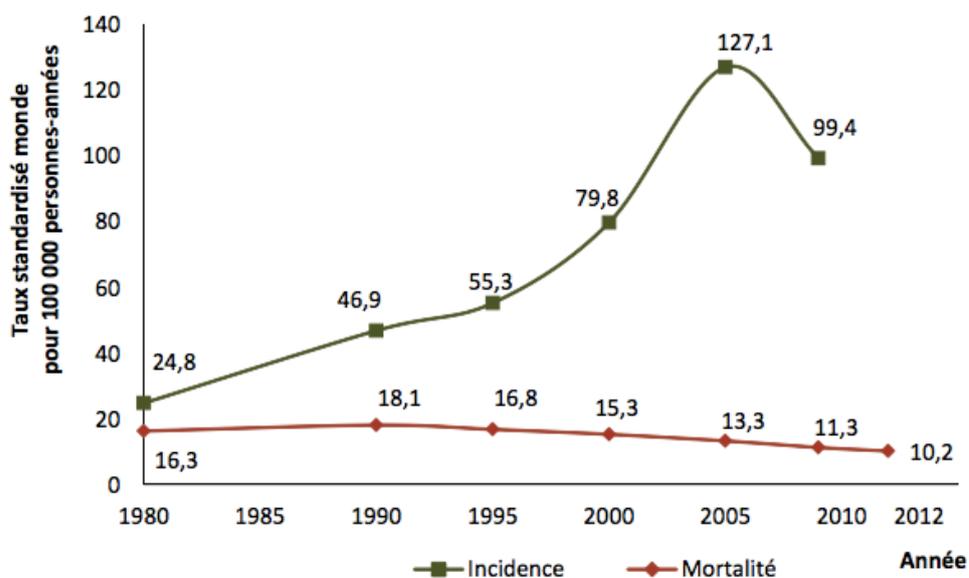
Ces 40 dernières années, son taux d'incidence standardisé sur la population mondiale a d'abord connu une forte augmentation (entre 1980 et 2005 de 24,8 à 127,1 cas pour 100 000 personnes-années), notamment en raison de l'amélioration des moyens diagnostiques grâce au dosage sanguin de l'antigène spécifique de prostate (PSA) et à son utilisation importante dans le cadre du dépistage. Cette augmentation de l'incidence s'est accompagnée d'un déplacement des diagnostics vers des patients plus jeunes (2) et atteints de cancers de la prostate de risque plus faible. Ainsi, 40 à 50% des cancers de la prostate diagnostiqués en France appartiendraient au groupe à faible risque de la classification de d'Amico (3). Pour les cancers de la prostate de stade localisé, cette classification différencie trois sous-groupes en fonction de leurs caractéristiques clinico-biologiques selon leur risque de rechute (risque de rechute biologique 10 ans après un traitement local) : risque faible, risque intermédiaire et risque élevé (tableau 1).

Tableau 1. Classification de d'Amico

Risque de rechute à 10 ans	Caractéristiques de la tumeur
Faible	TNM \leq T2a et score de Gleason \leq 6 et valeur du PSA \leq 10 ng/mL
Intermédiaire	TNM \leq T2b ou score de Gleason = 7 ou valeur du PSA = 10-20 ng/mL
Élevé	TNM \geq T2c ou score de Gleason \geq 8 ou valeur du PSA > 20 ng/mL

Le taux d'incidence standardisé du cancer de la prostate a ensuite baissé pour atteindre 99,4 cas pour 100 000 personnes-années (figure 1). Cette baisse de l'incidence après 2005 est liée à deux phénomènes : l'un épidémiologique, après plusieurs années de dépistage une partie des cancers prévalent ayant déjà été diagnostiqués ; l'autre social suite à la prise de conscience par les soignants et la population d'un risque de surdiagnostic (absence de manifestation clinique pendant la survie) et de surtraitement (absence de bénéfice attendu du traitement sur la survie), incitant à plus de prudence vis-à-vis du dépistage (4).

Avec près de 9000 décès en 2011, le cancer de la prostate représente la 3^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme. Néanmoins depuis 1990 la mortalité du cancer de la prostate diminue régulièrement, ce qui peut s'expliquer notamment par l'accès au dépistage permettant de diagnostiquer les cancers à un stade plus précoce et par une amélioration de l'efficacité des thérapeutiques.



Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa [Binder-Foucard F, 2013].
 Traitement : INCa 2016

Figure 1. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer de la prostate de 1980 à 2012 en France métropolitaine

1.2. Traitements

Les traitements historiques tels que la prostatectomie radicale, la radiothérapie externe ou la curiethérapie interstitielle sont invasifs et potentiellement délétères (dysfonction érectile, troubles ano-rectaux, troubles urinaires...). Aucune de ces différentes thérapeutiques n'a clairement démontré sa supériorité par rapport aux autres (5).

Le cancer de la prostate est majoritairement d'évolution lente (10 à 15 ans) et une part importante des hommes atteints ne présenteront pas de signes cliniques ou symptômes avant leur décès (6,7). Cette évolution lente, associée à la forte augmentation de l'incidence des cancers de risque faible et au nombreux effets secondaires des traitements historiques a favorisé l'apparition d'une nouvelle stratégie de prise en charge : la surveillance active.

La surveillance active est une option thérapeutique qui déplace l'éventuel moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie (8). Les critères de sélection des patients éligibles sont variables d'une étude à l'autre. Les différents comités d'experts recommandent de la proposer aux patients de risque faible et à certains patients de risque intermédiaire, particulièrement ceux qui ne souhaitent pas subir un traitement invasif. La surveillance active est considérée dans les dernières

recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU) comme l'option de référence pour le traitement des tumeurs de faible risque évolutif (9) ce qui n'était pas les cas dans ses précédentes recommandations (10). Les modalités de suivi sont variables d'une équipe à l'autre mais reposent principalement sur :

- des examens cliniques réguliers avec toucher rectal ;
- des dosages répétés du PSA dans le temps ;
- un contrôle histologique (biopsie de confirmation précoce et biopsies de suivi) ;
- éventuellement l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

En cas de progression tumorale ou à sa demande, le patient se verra proposer un traitement curatif différé tel que prostatectomie radicale, radiothérapie externe, curiethérapie ou traitement focal.

La surveillance active est particulièrement bien adaptée aux tumeurs de faible risque qui évoluent la plupart du temps très lentement. Néanmoins, il existe également des formes de cancer agressives et létales. L'histoire naturelle du cancer de la prostate est mal connue et l'on ne sait pas distinguer, parmi les cancers asymptomatiques, ceux qui resteront latents de ceux qui évolueront (7).

Dans ce contexte, une nouvelle thérapie est apparue, se plaçant entre la surveillance active et les traitements invasifs tel que la prostatectomie : la thérapie focale.

L'objectif de la thérapie focale est de cibler la zone atteinte en préservant le reste de la glande, on parle de traitement mini-invasif. Différentes techniques existent, notamment par HIFU (Ultrasons Focalisés de Haute Intensité).

Le traitement par HIFU est proposé en France depuis 1995. Il est né d'une collaboration entre les Hospices Civils de Lyon, l'INSERM et l'entreprise française EDAP TMS. Un appareil concurrent développé aux Etats-Unis, Sonablate®, est disponible sur le marché européen mais il n'est pas distribué en France.

Le traitement par HIFU est réalisé sous anesthésie générale ou loco-régionale et sous contrôle échographique. Son principe est d'induire une fibrose secondaire complète de la prostate après destruction des cellules cancéreuses, obtenue par effet thermique d'un faisceau d'ultrasons de haute intensité émis par une sonde endorectale (figure 2). Les ultrasons se focalisent à travers la paroi du rectum vers la zone à traiter. Le

faisceau d'ultrasons est émis sous forme d'impulsions (ou tirs) qui durent 5 secondes. Chaque impulsion ultrasonore détruit sélectivement une petite zone de tissu de la prostate qui mesure 22 millimètres (mm) de long et 2 mm de diamètre. Le traitement peut être réalisé en ambulatoire à condition que le patient sorte avec une sonde à demeure.

Différentes générations de dispositifs se sont succédées et à partir de 2005 le dispositif Ablatherm® Integrated Imaging permet la préservation des nerfs érecteurs ou la réalisation d'hémi-ablation. Le dernier dispositif, Focal One®, est sorti en 2013 et il permet désormais un traitement focal extrêmement précis des lésions prostatiques, notamment grâce à la fusion des imageries échographiques et par résonance magnétique.



Figure 2. Prise en charge d'un patient par HIFU (dispositif Focal One®)

Depuis le 1^{er} janvier 2006 les patients peuvent bénéficier au CHU de Bordeaux du traitement par Ablatherm® et plus récemment du traitement par Focal One®.

Le traitement par HIFU en thérapie globale est pris en charge dans le cadre du forfait innovation. Ce forfait, mis en place par le ministère de la santé, est l'un des trois piliers du soutien à l'innovation en santé avec les ATU pour les médicaments innovants et les RIHN pour les actes innovants de biologie et d'anatomocytologie.

L'HIFU en thérapie focale n'entre pour le moment pas dans le cadre du forfait innovation mais l'on peut s'attendre, en cas de mise en place d'un remboursement, à un coût important pour le payeur, l'Assurance Maladie. Ce coût élevé s'expliquerait notamment par des coûts importants de recherche et développement (11). Il est important pour la collectivité de faire les bons choix pour allouer de façon optimale les ressources disponibles. Pour éclairer ces choix il est possible de réaliser l'évaluation économique de différentes stratégies en comparant leurs coûts et leurs conséquences.

Notre hypothèse était que malgré des coûts initiaux potentiellement importants, l'HIFU focal pouvait être moins coûteux sur la durée et surtout être plus efficace que la surveillance active, en diminuant les décès et l'extension du cancer.

2. Objectifs

Cette étude, menée au sein de l'équipe Economie et Management des Organisations de Santé (EMOS) du centre INSERM U1219, s'est intéressée à l'étude de l'efficacité de ces nouvelles prises en charge. Elle a été menée avec le Pr Robert, urologue au CHU de Bordeaux.

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité du traitement par HIFU en thérapie focale, comparé à la surveillance active, dans le cancer de prostate localisé de risque faible à intermédiaire.

3. Justification des choix méthodologiques structurants l'analyse médico-économique

Les différents choix réalisés pour l'analyse médico-économique sont justifiés dans les sections suivantes et résumés dans le tableau 2. Ils ont été faits en accord avec les recommandations de la HAS et de l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) (12, 13).

3.1. Choix du type d'évaluation économique

Les analyses de référence retenues par la HAS comme méthodes d'évaluation sont les analyses coût-utilité et coût-efficacité. Le choix de l'une ou l'autre dépend de la nature des conséquences attendues des interventions étudiées sur la santé.

Si les conséquences des interventions étudiées ont un impact important sur la qualité de vie liée à la santé alors l'analyse de référence est l'analyse coût-utilité, dans le cas contraire on privilégiera l'analyse coût-efficacité. Le bénéfice attendu du traitement par HIFU est une réduction de la mortalité spécifique associée à une réduction des effets secondaires invalidant la qualité de vie à long terme (5). En comparaison avec les alternatives curatives immédiates ou différées tel que la surveillance active, nous nous attendons au moins à une non infériorité voire à une supériorité sur la survie ainsi qu'à un impact positif sur la qualité de vie. La surveillance active a l'avantage de ne causer aucune complication de traitement, du moins jusqu'à un éventuel traitement différé, mais son impact psychologique sur le patient qui « vit avec un cancer » n'est pas à négliger (14).

Ainsi, nous avons choisi l'analyse coût-utilité comme méthode principale avec comme critère de résultat, tel que recommandé par la HAS, le QALY (Quality Adjusted Life-Year). Le QALY est une unité de mesure prenant en compte à la fois la quantité et la qualité de vie. Un QALY correspond à une année de vie en parfaite santé, une année de vie dans un état de santé deux fois moins bon vaudra alors 0,5 QALY.

Pour chaque stratégie, l'efficacité (en QALYs) et les coûts sont mesurés. Le rapport de la différence de coût entre les stratégies sur leur différence d'efficacité permet d'obtenir un RDCR (Ratio Différentiel Coût Résultat). Le RDCR indique le coût

supplémentaire généré par la stratégie évaluée afin de gagner un QALY supplémentaire par rapport à la stratégie de référence. Une stratégie moins chère et plus efficace sera dite dominante, une stratégie plus chère et moins efficace sera dite dominée.

3.2. Choix de la perspective

La HAS recommande une perspective collective assez large pour prendre en compte l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions étudiées. Pour évaluer les coûts, toutes les ressources consommées doivent être identifiées, mesurées et valorisées quel qu'en soit le financeur. Pour les résultats, doivent être pris en compte tous ceux qui sont pertinents pour la population étudiée (1).

Notre objectif était de permettre une aide à la décision pour l'affectation d'un budget collectif en évaluant l'intérêt du remboursement de l'HIFU en thérapie focale par l'Assurance Maladie. Nous nous sommes donc placés selon la perspective de cette dernière pour notre analyse.

3.3. Choix des interventions à comparer et population d'analyse

L'évaluation économique est une analyse comparative des coûts et des conséquences (résultats) de stratégies thérapeutiques alternatives.

L'AFU a proposé lors de sa saisine (5) de la HAS en 2008 l'utilisation du traitement par HIFU (en thérapie globale) dans deux indications :

- en première intention curative le patient cible a 70 ans ou plus, avec une espérance de vie supérieure à 5 ans, souffrant d'un adénocarcinome localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire ;
- en seconde intention curative (rattrapage), le traitement est proposé en cas de récurrence locale stricte chez un patient traité en intention curative par radiothérapie externe d'un cancer localisé accessible initialement au traitement chirurgical.

Dans le cadre de cette évaluation économique, nous nous sommes intéressés à la première indication qui concerne une partie bien plus importante des patients atteints de cancer de la prostate.

Le Pr Rischmann, urologue au CHU de Toulouse a annoncé aux JOUM (Journées d'Onco-Urologie Médicale) 2017 organisées en juin par le CCAFU (Comité de Cancérologie de l'AFU) que des propositions d'évolution du forfait innovation seraient faites à la HAS en termes d'âge et surtout d'évolution vers le traitement focal.

La thérapie focale est un concept relativement récent et les données ne sont pas assez matures pour l'établissement de recommandations par l'AFU. Dès lors, l'AFU précise que la thérapie focale ne peut être proposée que dans le cadre de la recherche clinique. Les critères d'éligibilité varient d'une équipe à l'autre mais restent globalement similaires à ceux mis en place dans le cadre du forfait innovation pour l'HIFU en thérapie globale (8).

Pour choisir le comparateur, la première étape consistait à identifier l'ensemble des stratégies entrant en concurrence avec la stratégie étudiée.

Actuellement, en première intention curative d'un cancer localisé à risque faible ou intermédiaire, 4 alternatives thérapeutiques sont retenues (5, 9, 15, 16) :

- la prostatectomie radicale (PR) plus ou moins (+/-) curage lymphonodal ;
- la radiothérapie externe (RT) +/- courte hormonothérapie ;
- la curiethérapie avec implants permanents d'iode 125 ;
- différer le traitement curatif : surveillance active (SA).

La prostatectomie radicale est le traitement de référence des formes localisées de risque intermédiaire selon la classification de d'Amico. Elle est également proposée aux patients de risque faible.

La radiothérapie externe est l'alternative thérapeutique curative à la prostatectomie radicale.

La curiethérapie est une alternative à la radiothérapie externe, plus orientée vers les formes à faible risque.

La surveillance active est proposée pour les formes localisées T1-T2 à faible risque de d'Amico. Elle peut également être une option dans certaines formes de risque intermédiaire, particulièrement pour les patients avec co-morbidités et espérance de

vie limitée ou pour les patients ne souhaitant pas bénéficier d'une radiothérapie ou d'une prostatectomie immédiate (8, 16).

Parmi les alternatives thérapeutiques curatives aucune n'a clairement démontré de supériorité de manière définitive, peu d'essais comparatifs entre les différentes alternatives étant disponibles (6).

Après discussion avec le Pr Robert nous avons retenu comme traitement « de référence » la surveillance active. En effet ces 20 dernières années l'utilisation importante du dosage du PSA pour le dépistage du cancer de la prostate a potentiellement conduit à un grand nombre de surdiagnostics et de surtraitements (4). Dans ce contexte la surveillance active se pose comme option thérapeutique évitant les effets secondaires des différents traitements disponibles tout en permettant si nécessaire la réalisation d'un traitement curatif.

Concernant le choix de la population d'analyse, il est recommandé par la HAS de retenir pour l'analyse de référence l'ensemble des individus dont la santé est affectée par les interventions étudiées de manière directe ou induite.

Sont éligibles au traitement par ultrasons focalisés de haute intensité les patients de stade faible ou intermédiaire de la classification d'Amico.

Sont éligibles à la surveillance active les patients de faible risque de la classification d'Amico et, dans une proportion inférieure, certaines formes de risque intermédiaire.

Notre étude s'intéressait donc aux patients de risque faible à intermédiaire de la classification de d'Amico.

3.4. Choix de l'horizon temporel

La HAS recommande de choisir un horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coûts et de résultats attendus entre les stratégies évaluées. Cet horizon doit être identique pour les différentes stratégies comparées et tenir compte de l'histoire de la maladie, de la chronologie des interventions, de l'occurrence des résultats associés aux interventions et de l'occurrence des couts induits (12).

Le cancer de la prostate est de très bon pronostic, avec une survie nette à 5 ans tous stades confondus en France de 94%. Pour capturer l'ensemble des coûts et des résultats, il était donc nécessaire de choisir un horizon temporel assez long, au moins égal à 10 ans.

Néanmoins, dans un contexte d'évolution rapide des traitements du cancer de la prostate, nous ne voulions pas choisir un horizon temporel trop long, de nouvelles méthodes qui rendraient obsolète notre comparaison étant susceptibles de se développer.

Nous avons choisi un horizon temporel de 10 ans, estimant qu'il n'y aurait pas d'évolutions radicales des traitements dans ce laps de temps et qu'il serait suffisant pour capturer l'ensemble des coûts et résultats des deux stratégies.

3.5. Choix du taux d'actualisation

Les coûts et les résultats futurs doivent être actualisés pour les ramener à leur valeur présente. Pour des horizons temporels inférieurs à 30 ans, la HAS recommande d'utiliser le taux d'actualisation public fixé à 4% depuis 2005 (12). Elle préconise également d'actualiser les coûts et les résultats aux mêmes taux. Nous avons suivi les recommandations de la HAS et des analyses de sensibilité du taux d'actualisation ont été menées.

Tableau 2. Résumé des choix méthodologiques structurant notre analyse médico-économique

Catégorie	Choix réalisé
Méthode d'évaluation économique	Analyse coût-utilité
Perspective	Assurance Maladie
Interventions à comparer	HIFU en thérapie focale contre surveillance active
Population d'analyse	Patients de risque faible à intermédiaire selon d'Amico
Horizon temporel	10 ans
Actualisation	4%, coûts et résultats

HIFU = Ultrasons Focalisés de Haute Intensité

4. Schéma d'étude

Notre analyse médico-économique s'est appuyée sur un modèle de décision. En effet, nous voulions comparer deux stratégies en synthétisant et intégrant des informations de nature différentes et provenant de sources multiples. Utiliser un modèle de décision permet d'estimer coûts et résultats attendus des interventions de santé étudiées en situation d'information imparfaite (données probantes parcellaires ou dispersées entre plusieurs études).

Il est possible d'utiliser de nombreux types de modèles pour répondre à une question d'évaluation spécifique. Dans le domaine de la santé les modèles les plus fréquemment utilisés sont les arbres de décisions et les modèles de Markov. Le choix du plus adapté est réalisé selon quatre caractéristiques principales :

- existence ou non d'interactions entre les individus ;
- niveau d'analyse : Unité statistique la plus adaptée entre un groupe d'individus présentant les mêmes caractéristiques (modèles de cohorte) ou bien des individus singuliers se distinguant sur leurs caractéristiques individuelles (modèles de micro-simulation ou modèles à évènements discrets) ;
- intégration du temps : discret versus continu ;
- capacité à prendre en compte l'incertitude sur les paramètres : déterministe versus stochastique.

La typologie des modèles recommandés par la HAS d'après Brennan *et al.* (17) selon ces quatre caractéristiques est présentée en annexe 1.

Le choix et la conception du modèle se sont fait en collaboration avec le P^r Robert et le D^r Bénard. La structure du modèle doit permettre une représentation des interventions évaluées avec le moins de perte d'information en restant dans un esprit de simplification inhérent à toute démarche de modélisation.

La première question concernait l'existence ou non d'interactions entre les individus. Les modèles intégrant ces interactions (modèles dynamiques) sont nécessaires pour modéliser les maladies transmissibles ainsi que les situations où les individus entrent en compétition pour des ressources contraintes (par exemple pour les greffes d'organes).

De nombreux traitements sont disponibles pour le cancer de la prostate et il n'y a pas de compétition entre les individus pour l'accès à ces traitements. Dans cette situation l'arbre de décision et le modèle de Markov sont les modèles les plus fréquemment utilisés.

La deuxième question concernait la prise en compte ou non des caractéristiques individuelles (comorbidités, antécédents...). Notre étude portait sur les patients atteints de cancer de la prostate de risque faible à intermédiaire selon la classification de d'Amico. Nous étudions un groupe d'individus aux caractéristiques semblables. Nous avons donc choisi un modèle de cohorte.

La dernière question concernait l'horizon temporel et la prise en compte d'évènements multiples récurrents. Les arbres décisionnels sont limités pour modéliser des évènements qui se répètent dans le temps et ils font implicitement l'hypothèse que tous les évènements se déroulent au même moment. Cela ne correspond pas à l'histoire de la maladie du cancer de la prostate : les patients peuvent bénéficier de plusieurs traitements successifs et les effets des différents traitements s'inscrivent sur la durée.

Ainsi notre choix s'est porté sur un modèle de Markov.

Le modèle de Markov simule les transitions possibles d'une cohorte d'individus entre différents états de santé sous forme de cycles correspondant chacun à une fraction d'horizon temporel.

Tous les états de santé jugés pertinents pour répondre au problème de décision doivent être représentés dans le modèle. Certaines caractéristiques pour ces états sont indispensables :

- existence d'au moins un état de santé dit absorbant : une fois atteint il n'autorise aucune transition vers d'autres états de santé. La probabilité de rester dans cet état est de 1. Il s'agit habituellement de l'état « décès » ;
- états mutuellement exclusifs : un patient ne peut se trouver que dans un et un seul état de santé à un moment donné.

A chaque état de santé est associé :

- un coût, pour un cycle donné, selon la perspective choisie ;
- une efficacité, en QALY.

Pour un même état de santé, la valeur de ces deux paramètres peut être différente suivant la stratégie thérapeutique.

A la fin de chaque cycle les individus transitent dans un nouvel état de santé ou restent dans le même état de santé. Une probabilité de transition est attribuée à chaque transition possible. L'état de santé vers lequel les individus transitent au cours d'un cycle dépend uniquement de l'état dans lequel ils se trouvent au début du cycle et ne tient pas compte des états dans lesquels ils ont transité avant. Les modèles de Markov sont donc des modèles dits à mémoire limitée.

La durée des cycles doit être adaptée au rythme des transitions possibles, à l'évolution de la pathologie et aux différentes stratégies de prise en charge. Nous avons choisi des cycles d'une durée de un an.

5. Valorisation des paramètres du modèle

Les différents paramètres nécessaires à l'élaboration du modèle étaient :

- les probabilités de transition entre les états de santé : elles ont été calculées à partir de données d'incidences. Les données ont été recherchées par revue de littérature et lorsque plusieurs sources existaient pour un même paramètre une synthèse des données par méta-analyse était réalisée. Les données recueillies dans les articles étaient :
 - population d'étude (N) ;
 - suivi moyen (S) en année(s) ;
 - suivi médian en année(s), 1^{er} (Q₁) et 3^{ème} (Q₃) quartiles ;
 - évolution du nombre de patients à risque sur les courbes de survie ;
 - nombre d'événement(s) (n) d'intérêt.

La technique de calcul des probabilités de transition à partir de ces données est expliquée au §5.1.8.

- les coûts ;
- les résultats associés aux différents états de santé, en score d'utilité ;
- le nombre de patients dans la cohorte ;
- l'horizon temporel ;
- le taux d'actualisation ;

5.1. Valorisation des probabilités de transition

Les probabilités de transition représentent la proportion d'individus présents dans un état de santé qui transitent, au cours d'un cycle, vers un autre état de santé ou vers le même état de santé. Une probabilité de transition doit être affectée à chaque transition.

5.1.1. Méthodes de recherche bibliographique

Les probabilités de transition liées à la surveillance active et au traitement par HIFU ont été calculées par méta-analyse de données d'incidence à partir de revues de littérature. Deux stratégies ont été mises en place : une pour la surveillance active et une pour le traitement par HIFU. Pour chacune de ces stratégies la base de données Medline a été interrogée par l'intermédiaire du moteur de recherche PubMed et une veille a été mise en place. Une recherche complémentaire a été réalisée pour valoriser les probabilités de transition post primo-traitement car elles n'étaient pas exploitables dans les deux revues de littérature sus-citées.

Les stratégies de recherche sont décrites dans les paragraphes suivants.

5.1.2. Stratégie de recherche pour l'HIFU

La revue systématique de la littérature réalisée avait pour objectif d'identifier les articles utiles au calcul des probabilités de transition de patients de risque faible à intermédiaire traités par HIFU en thérapie focale.

La base de données Medline a été interrogée en février 2016, la dernière actualisation date d'août 2017.

Le traitement par HIFU en thérapie focale est récent, nous avons donc souhaité être le plus sensible possible et aucun filtre de recherche n'a été utilisé :

- pas de restriction sur la langue ;
- pas de restriction sur la date de publication ;
- pas de restriction sur le type de publication.

L'algorithme configuré dans le champ de recherche avancé pubmed (PubMed Advanced Search Builder) était :

étape 1: prostate cancer OR prostatic neoplasms [All fields]

AND

étape 2: focal therapy OR focal [All fields]

AND

étape 3: hifu OR High-intensity focused ultrasound OR ablatherm* [All fields]

L'algorithme était configuré en « All fields » et non pas en MeSH terms pour ne pas éliminer les articles les plus récents qui ne sont pas encore indexés.

En « All fields », PubMed repère les mots clés utilisés dans le champ de recherche avancé et construit un nouvel algorithme de recherche. Il est présenté en annexe 2.

Ce nouvel algorithme a bien repéré les différents termes Mesh de la recherche :

- Prostatic neoplasms [MeSH Terms]
- Therapeutics [MeSH Terms]
- High-intensity focused ultrasound ablation [MeSH Terms]
- Ultrasonography [MeSH Terms]
- Ultrasonics"[MeSH Terms]

5.1.3. Critères de sélection pour l'HIFU

La sélection des documents extraits par l'algorithme de recherche a été réalisée en trois étapes et en double lecture. Mes choix ont été confrontés à ceux du Dr Bénard, Praticien Hospitalier (PH) méthodologiste à l'USMR (Unité de Soutien Méthodologique

à la Recherche) du CHU de Bordeaux. Pour chacune des étapes la concordance de sélection entre les deux lecteurs a été recherchée. En cas de discordance les articles ont été revus par les deux lecteurs et une entente a été trouvée.

Étape 1 : sélection sur titre

Étape 2 : sélection sur abstract

Étape 3 : sélection sur lecture intégrale de l'article

Les critères de sélection étaient les mêmes pour chaque étape.

Critères d'inclusion :

- études portant sur l'efficacité et/ou la tolérance du traitement par HIFU ;
- du cancer de la prostate ;
- en thérapie focale ;
- en primo-traitement ;
- de patients de risques faibles à intermédiaire de la classification de d'Amico.

Critères d'exclusion :

- absence de données portant sur l'efficacité du traitement par HIFU ;
- données uniquement pour la thérapie complète par HIFU ;
- population d'étude non humaine ;
- traitement de rattrapage ;
- moins 40% de patients à risque faible selon la classification d'Amico ;
- avis d'experts ;
- autres cancers ;
- données non exploitables (suivi en patients-années non calculable, absence de résultats exprimés en incidences...).

Les revues de littérature étaient extraites et traitées séparément pour identification des articles qui n'auraient pas été récupérés par notre stratégie de recherche.

5.1.4. Stratégie de recherche pour la surveillance active

La revue systématique de la littérature réalisée avait pour objectif d'identifier les articles utiles au calcul des probabilités de transition de patients en surveillance active.

La base de données Medline a été interrogée en novembre 2016. Des filtres de recherche ont été appliqués :

- sur la langue : sélection de l'anglais, du français et de l'espagnol ;
- sur le type d'études : sélection de "Clinical Trial", "Comparative Study", "Controlled Clinical Trial", "Journal Article", "Meta-Analysis", "Multicenter Study", "Observational Study", "Pragmatic Clinical Trial", "Randomized Controlled Trial", "Review" et Systematic Reviews;
- pas de restriction sur la date de publication.

L'algorithme de recherche utilisé était :

étape 1: Watchful Waiting [Mesh] OR active surveillance [All Fields] AND étape 2 : "Prostatic Neoplasms"[Mesh] AND étape 3 : D'Amico [All Fields] OR low-risk [All Fields] OR intermediate [All Fields]

Contrairement à l'algorithme utilisé pour l'HIFU des termes Mesh ont directement été intégrés à la recherche. En effet le recul de la surveillance active étant plus important les articles sont plus nombreux et utiliser des termes Mesh augmente la spécificité de la recherche.

Le détail de l'algorithme de recherche construit à partir de ces mots clés est présenté en annexe 3.

5.1.5. Critères de sélection pour la surveillance active

La même stratégie de sélection que celle utilisée pour la recherche sur l'HIFU a été mise en place : 3 étapes en double lecture avec concordance recherchée pour chaque étape.

Etape 1 : sélection sur titre.

Étape 2 : sélection sur abstract.

Etape 3 : sélection sur lecture intégrale de l'article.

Les critères de sélection étaient les mêmes pour chaque étape.

Critères d'inclusion :

- études portant sur l'efficacité et/ou la tolérance de la surveillance active ;
- patients de risque faible à intermédiaire de la classification de d'Amico.

Critères d'exclusion :

- revues systématiques et méta-analyses ;
- absence de données portant sur l'efficacité de la surveillance active ;
- moins 50% de patients à risque faible selon la classification d'Amico ;
- plus de 0% de patients à haut risque selon la classification d'Amico ;
- avis d'experts ;
- données non exploitables (suivi en patients-années non calculable, absence de résultats exprimés en incidences...).

Les revues de littérature étaient extraites et traitées séparément pour identification des articles qui n'auraient pas été récupérés par notre stratégie de recherche.

5.1.6. Stratégie de recherche complémentaire

Une recherche complémentaire pour valoriser les probabilités de transition de patients bénéficiant de traitement au cours du suivi a été réalisée. L'objectif était d'étudier le devenir de patients traités par prostatectomie radicale ou radiothérapie pour un cancer de la prostate localisé.

Nous avons sélectionné deux articles de référence s'intéressant au devenir de ces patients et avons extrait l'ensemble des articles similaires (fonction de pubmed) associés à ces deux références :

- 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. Hamdy *et al.* 2016 (18)
- Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix, Zelefsky *et al.* 2010 (19)

Les références étant nombreuses, un filtre a été appliqué pour garder uniquement les articles publiés après le 1^{er} janvier 2003.

5.1.7. Critères de sélection pour la recherche complémentaire

La stratégie de sélection habituelle en trois étapes et en double lecture a été mise en place (titre, abstract, texte intégral). Cette recherche avait pour objectif de valoriser les probabilités de transition de patients traités par radiothérapie ou prostatectomie. Le critère d'exclusion « ≤50% de patients à risque faible ou intermédiaire » n'a donc pas été utilisé car les patients qui reçoivent ces traitements dans notre modèle sont des patients en rechute.

Critères d'inclusion :

- études portant sur l'efficacité et/ou la tolérance de la prostatectomie radicale et de la radiothérapie.

Critères d'exclusion :

- revues systématiques et méta-analyses ;
- 100% de patients de risque hauts ;
- avis d'experts ;
- données non exploitables (suivi en patients-années non calculable, absence de résultats exprimés en incidences...).

5.1.8. Calcul des probabilités de transition

Pour chaque article, les paramètres précédemment définis au §5 étaient extraits. Plusieurs étapes étaient nécessaires à l'obtention des probabilités de transition :

- Calcul du suivi en personnes-années (PA) :
PA = durée de suivi moyenne (S) × population d'étude (N) ;
si le suivi moyen n'était pas disponible alors le suivi en personne-année était estimé par $PA = \frac{1er\ quartile\ (Q1) + 3ème\ quartile\ (Q3)}{2} \times N$;

si une courbe de survie jusqu'à la survenue de l'évènement d'intérêt était disponible alors le suivi en personne-année était estimé par la méthode expliquée en annexe 7.

- Calcul du taux d'incidence annuel (TI) : $TI = \frac{n}{PA}$ avec n le nombre d'évènements d'intérêt.

Si le taux d'incidence annuel pour un évènement d'intérêt était disponible à partir de plusieurs articles alors, afin d'obtenir une incidence combinée, une méta-analyse a été réalisée selon la méthode à effets aléatoire de DerSimonian et Laird (20).

La probabilité de transition annuelle (PT) était finalement obtenue par $PT = 1 - e^{-TI}$.

5.2. Valorisation des coûts

En évaluation économique, les coûts renvoient d'une part aux ressources consommées pour produire les interventions étudiées et d'autre part aux ressources non consommées rendues indisponibles par la production des interventions.

Nous avons, tel que recommandé par la HAS, fondé notre évaluation économique sur l'analyse des ressources consommées pour produire les interventions ou coûts directs. En effet, le cancer de la prostate se développant lentement et affectant une population d'âge plutôt avancé, on peut s'attendre à ce que la majorité des coûts soient associés à des dépenses directes plutôt qu'à des dépenses indirectes. Notre modèle débute après le diagnostic initial, nous n'avons donc pas pris en compte les coûts liés au diagnostic du cancer.

Les coûts directs représentent tous les coûts associés aux soins du patient à l'hôpital et en ambulatoire :

- séjour hospitalier ;
- examens de laboratoire et d'imagerie ;
- bloc opératoire ;
- consultations médicales ;

- consultations paramédicales ;
- visites médicales ambulatoires ;
- transports médicaux.

5.2.1. Coûts liés à l'HIFU

L'acte CCAM JGNJ900-00 "Destruction de lésion de la prostate par ultrasons focalisés de haute intensité, par voie rectale" bénéficie depuis 2014 du forfait innovation (21).

Ce forfait, mis en place par le ministère de la santé, est l'un des trois piliers du soutien à l'innovation en santé avec les ATU pour les médicaments innovants et les RIHN pour les actes innovants de biologie et d'anatomocytologie.

Il consiste en une prise en charge précoce et dérogatoire des dispositifs médicaux et actes innovants sous la condition que des études cliniques protocolisées et éventuellement médico-économiques soient réalisées pour fournir les données manquantes.

La HAS a émis le 16 décembre 2010 un avis sur l'acte JGNJ900 : le service attendu a été considéré insuffisant pour une inscription sur la liste des actes mais suffisante pour une inscription dérogatoire dans le cadre du forfait innovation.

Le 13 mai 2014 est paru au Journal Officiel (JO) l'arrêté officialisant la prise en charge de l'acte. Le forfait mis en place inclut la prise en charge de l'acte et les frais d'hospitalisation associés.

Les indications retenues pour ce forfait innovation ne concernent pas l'HIFU en thérapie focale. Néanmoins, le Pr Rischmann, urologue au CHU de Toulouse a annoncé aux JOUM (Journées d'Onco-Urologie Médicale) 2017 organisées en juin par le CCAFU (Comité de Cancérologie de l'AFU) que des propositions d'évolution du forfait innovation seraient faites à la HAS en termes d'âge et surtout d'évolution vers le traitement focal.

Le forfait est exclusif et ne peut se cumuler avec d'autres prestations et modes de financement (GHS, suppléments...), de plus il est pris en charge en totalité par les

régimes obligatoires de l'Assurance Maladie ainsi il est le reflet parfait des dépenses initiales concernant l'HIFU de la perspective de l'Assurance Maladie.

Nous avons considéré qu'en cas de remboursement, le coût de la thérapie focale par HIFU serait identique au coût actuel du forfait innovation pour la thérapie globale.

Pour valoriser les coûts de suivi, nous avons fait l'hypothèse qu'ils étaient identiques à ceux de patients traités par prostatectomie radicale. Ils ont été additionnés au tarif du forfait innovation la 1^{ère} année pour prendre en compte le coût de traitement initial et le coût de suivi.

Pour valoriser les coûts de suivi des patients traités par HIFU en thérapie focale, nous avons utilisé les coûts de suivi des patients traités par prostatectomie radicale.

5.2.2. Autres coûts

Pour valoriser le coût de la surveillance active et des autres traitements nous avons utilisé l'article de Molinier *et al.* «Cost study of the clinical management of prostate cancer in France: results on the basis of population-based data» publié en 2011 dans l'European Journal of Health Economics (22).

5.3. Valorisation des utilités

Les utilités ont été valorisées à partir de l'article de Ramsay *et al.* «Ablative therapy for people with localised prostate cancer : a systematic review ad economic evaluation» pour le National Institute for Health Research du National Health Service (23).

Nous avons analysé l'ensemble des références utilisées pour valoriser les utilités dans le modèle de Ramsay *et al.*

6. Méthodes d'analyse du modèle

Le modèle de Markov a été construit et analysé sur Microsoft® Excel pour mac version 15.38., Les méta-analyses ont été réalisées à l'aide du module additionnel pour excel métaXL.

Le logiciel Microsoft® Excel est configuré par défaut pour que les transitions entre les différents états de santé surviennent en fin de cycle. Pour prendre en compte cette spécificité et ne pas raccourcir ou allonger artificiellement l'horizon temporel nous avons appliqué une correction de demi-cycle à notre modèle (24). L'hypothèse réalisée est que, en moyenne, la cohorte transitera d'un état de santé à un autre en milieu de cycle.

6.1. Estimation centrale des coûts et QALY

Nous avons d'abord calculé, pour chacune des stratégies étudiées et pour une cohorte fictive de 1000 individus, un coût total (C1 pour la surveillance active et C2 pour l'HIFU) en euros et une efficacité (E1 pour la surveillance active et E2 pour l'HIFU) en QALYs.

Le résultat de cette première approche déterministe est un RDRC (Ratio Différentiel Coût Résultat). Le RDRC indique le coût supplémentaire généré par la stratégie évaluée afin de gagner un QALY supplémentaire par rapport à la stratégie de référence.

Le RDRC est obtenu par la formule $RDRC = \frac{C2 - C1}{E2 - E1}$ avec

C2 = coût total de la thérapie par HIFU

C1 = coût total de la thérapie par surveillance active

E2 = QALYs totaux de la thérapie par HIFU

E1 = QALYs totaux de la thérapie par surveillance active.

6.2. Analyses de sensibilité

Pour caractériser l'incertitude du modèle, deux stratégies ont été menées : analyse de sensibilité déterministe et analyse de sensibilité probabiliste.

6.2.1. Analyse de sensibilité déterministe

Conformément aux recommandations de la HAS nous avons réalisé une analyse de sensibilité déterministe univariée sur les paramètres les plus susceptibles d'influencer les conclusions du modèle.

Cette technique consiste à faire varier les paramètres du modèle un par un. Elle permet d'établir l'effet de chaque paramètre sur les résultats et ainsi d'identifier les paramètres ayant le plus d'impact dans le modèle.

La variation des différents paramètres a été fixée par Antoine Bénard et moi-même comme suit :

Probabilités de transition : +/- 50%

Coûts : +/- 30%

Utilités : +/- 0,05

Taux d'actualisation : +/- 0,02

Horizon temporel : +/- 2 ans

6.2.2. Analyse de sensibilité probabiliste

Pour prendre en compte l'incertitude la HAS recommande également de réaliser une analyse de sensibilité probabiliste.

Pour réaliser cette analyse une distribution de probabilité a été utilisée pour chaque paramètre du modèle :

- pour les probabilités de transition et les utilités : distribution Beta
- pour les coûts : distribution Gamma

Les distributions étaient caractérisées par deux paramètres, α et β , déterminés :

- pour les probabilités de transition :

$$\alpha = \hat{\mu} \times N$$

$$\beta = N - \alpha$$

$\hat{\mu}$ est l'estimation centrale de la probabilité de transition

N est la taille de l'échantillon utilisé pour le calcul de la probabilité de transition (ou la somme des échantillons en cas de méta-analyses)

- Pour les utilités : utilisation de la méthode des moments

$$\alpha = \hat{\mu} \times (\alpha + \beta)$$

$$(\alpha + \beta) = \frac{\hat{\mu} (1 - \hat{\mu})}{s^2} - 1$$

$$\beta = \frac{\alpha}{\hat{\mu}} - \alpha$$

$\hat{\mu}$ est l'estimation centrale de l'utilité

s^2 est la variance de l'utilité

- Pour les coûts : utilisation de la méthode des moments

$$\alpha = \frac{\hat{\mu}^2}{s^2}$$

$$\beta = \frac{s^2}{\hat{\mu}}$$

$\hat{\mu}$ est l'estimation centrale du coût

s^2 est la variance du coût

Une simulation de Monté Carlo à 1000 itérations a été réalisée. Pour chacune des itérations les paramètres prenaient une valeur selon les distributions expliquées ci-dessus et le modèle était analysé. Tous les paramètres étaient considérés comme indépendants les uns des autres. Ainsi, 1000 ratios coût-utilité ont été calculés dans l'analyse et les résultats ont été projetés sur un plan coût-efficacité.

Le plan coût efficacité est une représentation graphique à 4 quadrants : l'axe des abscisses correspond au ΔE et l'axe des ordonnées au ΔC . (figure 3)

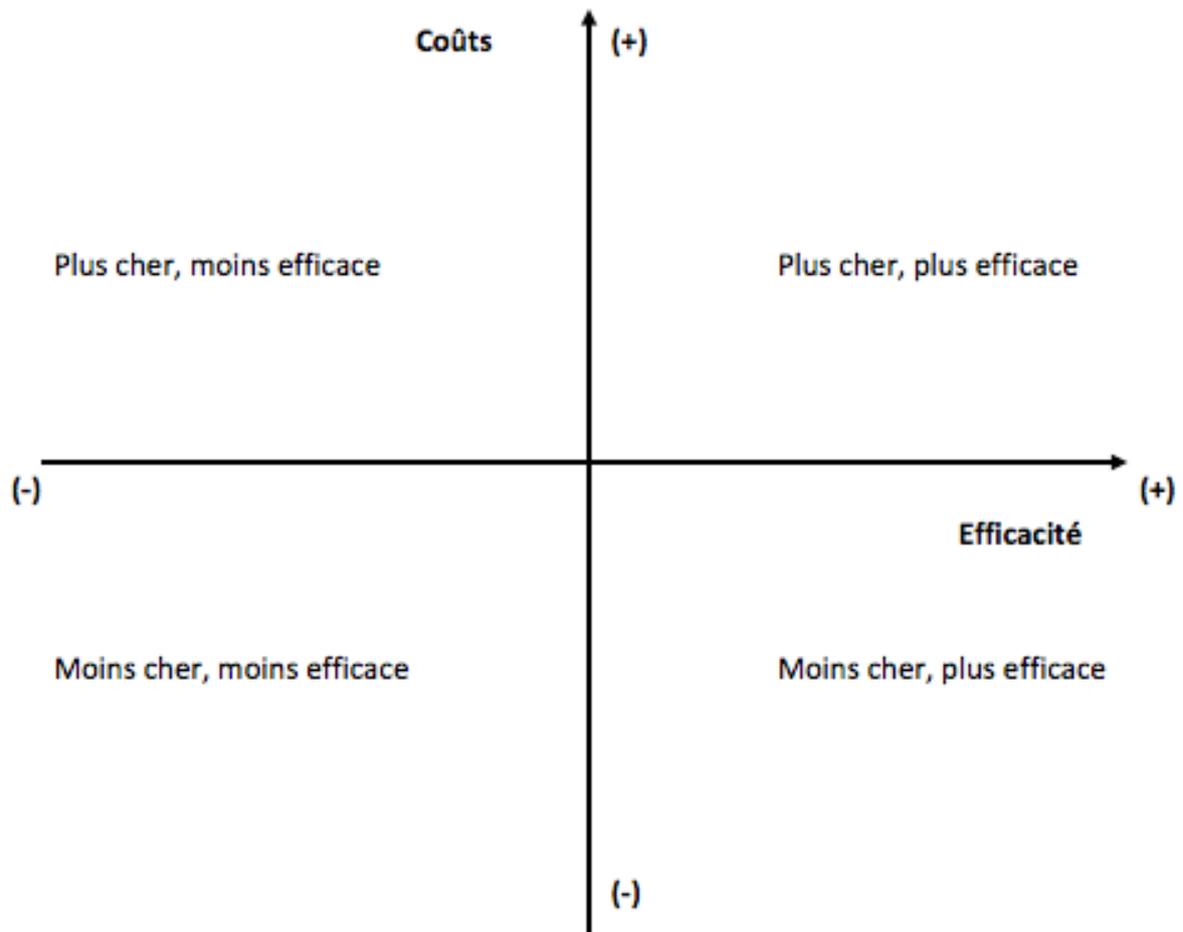


Figure 3. Plan coût-efficacité : explication des quadrants

Pour chaque itération était également calculé le bénéfice net incrémentiel monétaire (BNIm (λ) = $\lambda \cdot \Delta E - \Delta C$) avec λ variant de 0 à 100 000€/QALY par paliers de 10 000. Pour chaque palier la probabilité d'efficacité (PE) était calculée :

$$PE = \frac{\text{nombre d'itérations avec BNIm} > 0}{\text{nombre total d'itérations}}$$

Cela permettait la construction d'une courbe d'acceptabilité, représentant la probabilité d'efficacité selon le seuil λ .

6.3. Analyse de scénarii

Une analyse de scénario a été réalisée en sus de l'analyse principale. Nous avons considéré pour cette analyse supplémentaire que les probabilités de transiter de l'état initial vers les états décès et métastases pour les individus du groupe HIFU étaient identiques à celles des individus du groupe surveillance active.

7. Résultats

7.1. Construction du modèle de décision

Pour construire le modèle, les parcours et l'histoire de la maladie des patients atteints de cancer de la prostate localisé de risque faible à intermédiaire ont été identifiés à la lecture des recommandations des différentes sociétés savantes :

- Association Française d'Urologie (AFU) (8)
- European Association of Urology (EAU) (9)
- Haute Autorité de Santé (HAS) (15)

Un modèle a été présenté lors d'une consultation avec le Pr Robert, spécialiste en urologie, et le Dr Bénard, spécialiste en santé publique, en janvier 2016. Une nouvelle consultation a été réalisée en janvier 2017 et le modèle a été affiné.

Les patients traités par HIFU sont susceptibles de rechuter localement que ce soit dans le lobe traité initialement ou dans le lobe controlatéral. Il n'y a pas de prise en charge de référence en cas de rechute locale et différents traitements sont possibles. Les plus fréquents sont la prostatectomie radicale et la radiothérapie externe. Un nouveau traitement focal est également envisageable.

Les patients en surveillance active peuvent bénéficier, au moindre signe de progression du cancer, d'un traitement curatif. Les traitements curatifs proposés sont la prostatectomie radicale, la radiothérapie et la curiethérapie.

Quel que soit le traitement initial une rechute à distance est également possible avec l'apparition de métastases. Le traitement est alors classiquement une hormonothérapie ou l'attente vigilante, équivalent palliatif de la surveillance active consistant à ne pas initier de traitement avant l'apparition des premiers symptômes.

Notre objectif était de structurer le modèle pour permettre une représentation des interventions évaluées avec le moins de perte d'information et en gardant un esprit de simplification inhérent à toute démarche de modélisation.

Nous avons finalement retenu 5 états de santé :

- l'« État initial » (EI) : Il s'agit de l'état d'entrée dans le modèle. Il correspond pour les patients du bras HIFU au traitement par HIFU focal et pour les patients du bras surveillance active à la surveillance active ;
- l'état « Radiothérapie » : les patients transitant vers cet état sont ceux qui bénéficient d'une radiothérapie mais également ceux qui bénéficient de curiethérapie, les indications de ces traitements étant globalement identiques ;
- l'état « Prostatectomie » ;
- l'état « Métastase » ;
- l'état « Décès ».

Pour prendre en compte les utilités et probabilités de transition d'individus traités par radiothérapie après prostatectomie ou par prostatectomie après radiothérapie deux états tunnels ont été créés : « RT post PR » et « PR post RT ».

Pour prendre en compte le différentiel de coûts entre la première année de traitement et le suivi, cinq états tunnels ont été rajoutés au modèle : « EI HIFU a1 », « Prostatectomie a1 », « Radiothérapie a1 », « RT post PR a1 » et « PR post RT a1 ». Ainsi :

- l'état « État Initial HIFU » se dissocie en « EI HIFU a1 » et « EI HIFU >a1 » ;
- l'état « Prostatectomie » se dissocie en « Prostatectomie a1 » et « Prostatectomie >a1 » ;
- l'état « Radiothérapie » se dissocie en « Radiothérapie a1 » et « Radiothérapie >a1 » ;
- l'état « RT post PR » se dissocie en « RT post PR a1 » et « RT post PR >a1 » ;
- l'état « PR post RT » se dissocie en « PR post RT a1 » et « PR post RT >a1 ».

Les états tunnels « a1 » correspondent à la prise en charge initiale et au suivi pendant la durée d'un cycle.

L'utilisation d'états tunnels permet de donner un peu de mémoire au modèle en créant des états intermédiaires successifs intégrant une notion de temps. Les patients qui passent dans ces états n'y restent qu'un seul cycle et, à la fin de ce cycle, ils transitent

vers un état irréversible désigné. Un coût et une efficacité sont associés à chaque état tunnel, comme pour les autres états du modèle.

La représentation graphique du modèle de Markov final est présentée figure 4. Pour une meilleure lisibilité les états tunnels ne sont pas représentés sur cette figure. Le modèle avec la représentation des états tunnels est présenté en annexe 4.

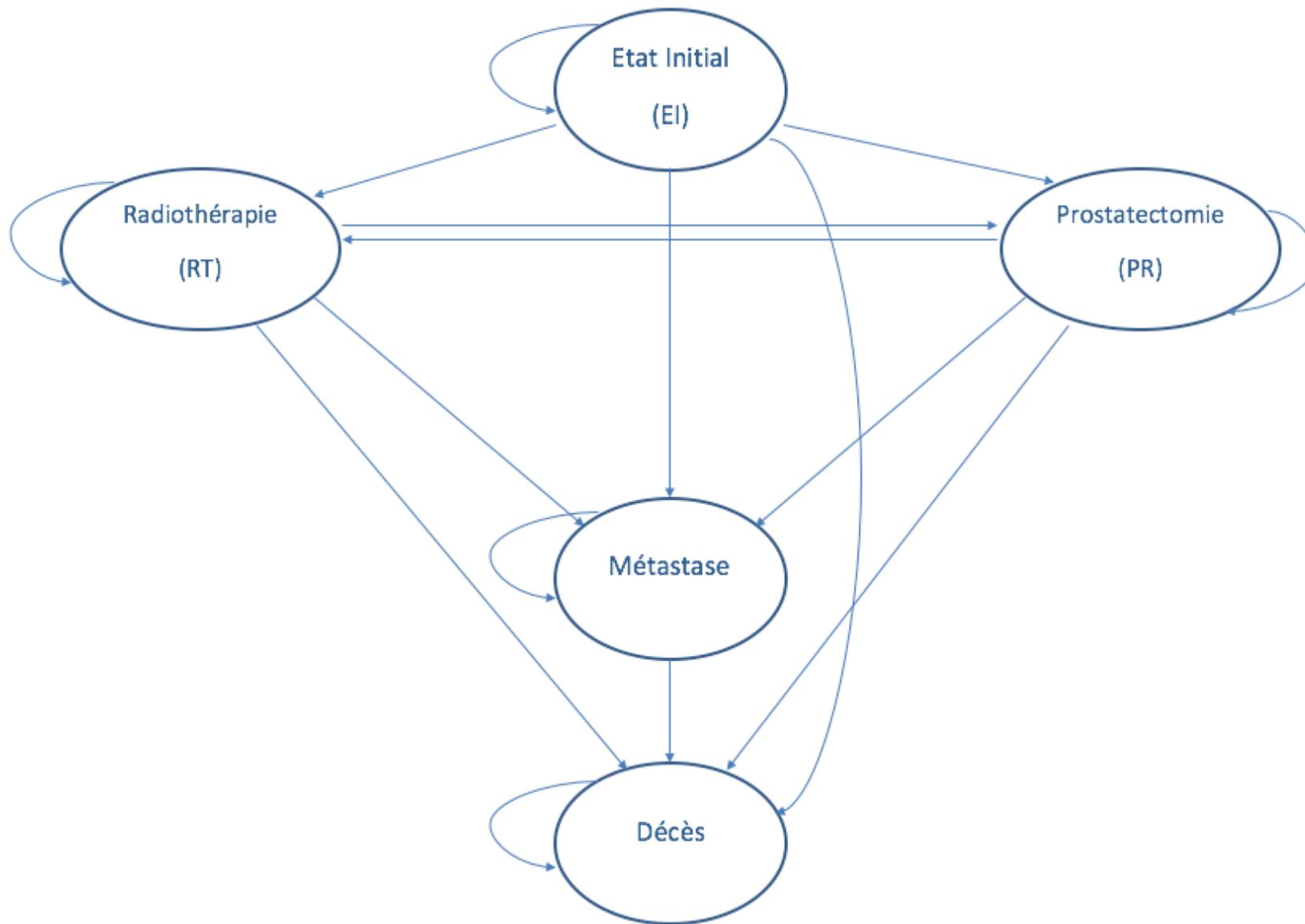


Figure 4. Représentation graphique du modèle de Markov de notre analyse

7.2. Hypothèses du modèle de décision

Lors de la construction du modèle de décision, différentes hypothèses ont été réalisées.

- Pour les probabilités de transition

La curiethérapie et la radiothérapie ne forment qu'un seul et même état de santé. Cette hypothèse a été réalisée en accord avec le Pr. Robert, les indications de ces deux thérapies étant similaires et l'incidence des traitements par curiethérapie étant faible.

Nous avons considéré les probabilités de transition constantes au cours du temps.

Les probabilités de transitions des états « prostatectomie » et « radiothérapie » vers « métastase », « décès », « prostatectomie » et « radiothérapie » ont été considérées identiques dans les deux groupes.

- Pour les coûts

Les coûts du suivi des individus traités par HIFU focal ont été considérés comme identiques aux coûts de suivi des patients traités par prostatectomie.

- Pour les utilités

L'utilité de l'état « état initial » du groupe HIFU a été considérée comme identique à l'utilité de l'état « état initial » du groupe surveillance active.

L'utilité des états « prostatectomie >a1 » et « radiothérapie >a1 » a été considérée comme identique à l'utilité des patients dans l'état « état initial » du groupe surveillance active, quel que soit le groupe de traitement.

L'utilité des états « PR post RT a1 » et « RT post PR a1 » a été considérée comme respectivement identique aux utilités des états « PR a1 » et « RT a1 ».

7.3. Valorisation des paramètres

7.3.1. Valorisation des probabilités de transition

Les probabilités de transition du modèle et leurs distributions sont présentées tableau 5. Quand plusieurs sources existaient pour une même probabilité de transition une synthèse des données par méta-analyse était réalisée. Les graphiques en forêt des méta-analyses sont présentés annexe 9.

7.3.1.1. Résultats de la recherche bibliographique pour l'HIFU

La recherche bibliographique dont la méthodologie est détaillée dans la partie méthodes (§5.1.2) a identifié 184 références.

La première étape de sélection sur titre a conduit à l'exclusion de 89 références. La seconde étape de sélection sur abstract a conduit à l'exclusion de 56 références. Les motifs d'exclusion les plus fréquents étaient :

- autre traitement (cryothérapie, curiethérapie, surveillance active...);
- autre pathologie (cancer du foie...);
- HIFU en traitement global;
- thérapie de sauvetage;
- article non original (réponse à auteur, guideline, avis d'experts);
- ≤ 50% de patients à risque intermédiaire ou faible.

La dernière étape de sélection sur lecture intégrale de l'article a permis la sélection de 22 références : 5 pour valoriser les probabilités de transition et 17 revues de littérature qui ont été traitées séparément.

Les motifs d'exclusion sur lecture intégrale étaient les mêmes que pour les deux premières étapes et également :

- absence des données exploitables (suivi en personne-année non calculable, critères de jugement non adaptés à notre modèle...);
- langue non maîtrisée (russe, allemand).

Les différentes étapes de cette recherche sont présentées dans le flowchart figure 5.

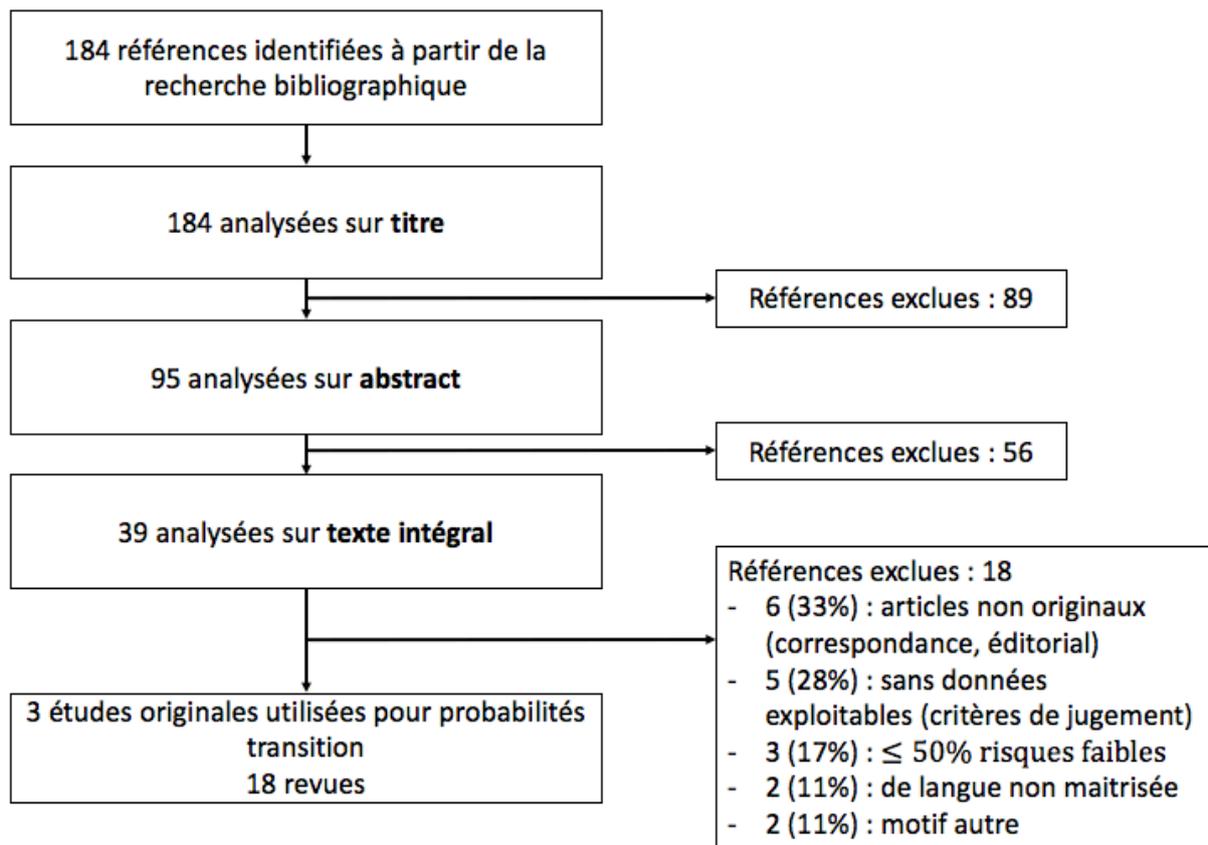


Figure 5. Diagramme de flux de la sélection des articles du traitement par HIFU

7.3.1.2. Analyse des revues de littérature de l'HIFU

Sur les 18 revues de littérature identifiées dans la recherche bibliographique dont les résultats sont détaillés dans le chapitre précédent, quatre n'ont pas pu être récupérées et cinq ont été exclues (deux étaient en allemand, langue non maîtrisée, deux traitaient de l'HIFU en thérapie globale et la dernière était une revue de revues). Dix-neuf références uniques ont été identifiées dans les neuf revues analysées sur texte entier. Sur ces 19 articles, 5 étaient absents des 184 références identifiées dans notre recherche bibliographique de l'HIFU.

Ces cinq articles ont été étudiés selon la méthodologie détaillée dans le § 5.1.3 et aucun n'a été retenu pour alimenter le modèle.

Le diagramme de flux de l'analyse des revues de littérature de l'HIFU est présenté annexe 5.

7.3.1.3. Calcul des paramètres pour l'HIFU

Trois articles ont été retenus pour valoriser les probabilités de transition des individus du groupe HIFU en thérapie focale (25, 26, 27). Les critères d'inclusion, les caractéristiques des patients et les résultats sont présentés tableau 3.

Les valeurs centrales des probabilités de transition et leurs distributions sont présentées tableau 5.

Un exemple d'extraction et calcul de probabilité de transition est présenté annexe 8.

Tableau 3. Critères d'inclusion, caractéristiques des patients et résultats des articles de l'HIFU focal

Article	Critères d'inclusions					Caractéristiques des patients			Résultats	
	Score de Gleason	Stade clinique	PSA sérique (ng/ml)	Localisation	Autre	n	Risques	Âge (ans)	Suivi (patient-années)	Évènements d'intérêt
El Fegoun et al. 2011 (25)	≤ 7 (3+4)	≤ T2a	≤ 10	≤ 3 biopsies positives avec un seul lobe atteint		12	Faible : 10 (83%) Interm. : 2 (17%)	médian : 70 moyen : 70	105	- 2 décès - 0 métastase - 1 traitement secondaire par HIFU
Van Velthoven et al. 2015 (26)	NR	≤ T2	< 15		Volume de prostate <40cm ³	50	Faible : 24 (48%) Interm. : 26 (52%)	médian : 74 moyen : 73	163	- 4 décès - 2 métastases - 3 traitements secondaires par radiothérapie - 3 traitements secondaires par HIFU
Rischmann et al. 2016 (27)	≤ 7 (3+4)	≤ T2	≤ 15	Un seul lobe (IRM + biopsies randomisées + biopsies ciblées)	Distance tumeur-apex >6mm	111	Faible : 75 (68%) Interm. : 32 (32%)	médian : 65 moyen : 65	281	- 6 traitements secondaires par prostatectomie radicale - 3 traitements secondaires par radiothérapie - 9 traitements secondaires par HIFU

PSA = Prostatic Specific Antigen; IRM = Imagerie par Résonance Magnétique; NR = non renseigné

7.3.1.4. Résultats de la recherche bibliographique pour la surveillance active

La recherche bibliographique dont la méthodologie est détaillée dans la partie méthodes (§5.1.4) a identifié 523 références.

La première étape de sélection sur titre a conduit à l'exclusion de 326 références. La seconde étape de sélection sur abstract a conduit à l'exclusion de 130 références. Les motifs d'exclusion les plus fréquents étaient :

- autres traitement (cryothérapie, curiethérapie ...)
- études de l'éligibilité des patients à la surveillance active (critères d'inclusion...)
- études sur le dépistage ;
- articles non originaux (réponse à auteur, guideline, avis d'experts) ;
- études focalisées sur l'imagerie médicale (au diagnostic, au suivi...).

La dernière étape de sélection sur lecture intégrale de l'article a permis la sélection de 24 références : 14 pour valoriser les probabilités de transition, 6 revues de littérature qui ont été traitées séparément et 2 références pour valider le modèle. Sur les 43 références exclues 3 l'étaient car le texte intégral n'a pas pu être récupéré malgré une demande de tiré à part aux auteurs.

Les motifs d'exclusion sur lecture intégrale étaient les mêmes que pour les deux premières étapes mais également :

- absence des données exploitables (suivi en personne-année non calculable, critères de jugement non adaptés à notre modèle...)
- langue non maîtrisée (russe, allemand) ;
- étude des utilités ;
- $\leq 50\%$ de risques intermédiaires ou faibles ;
- population trop sélectionnée.

Les différentes étapes de cette recherche sont présentées dans le flowchart figure 6.

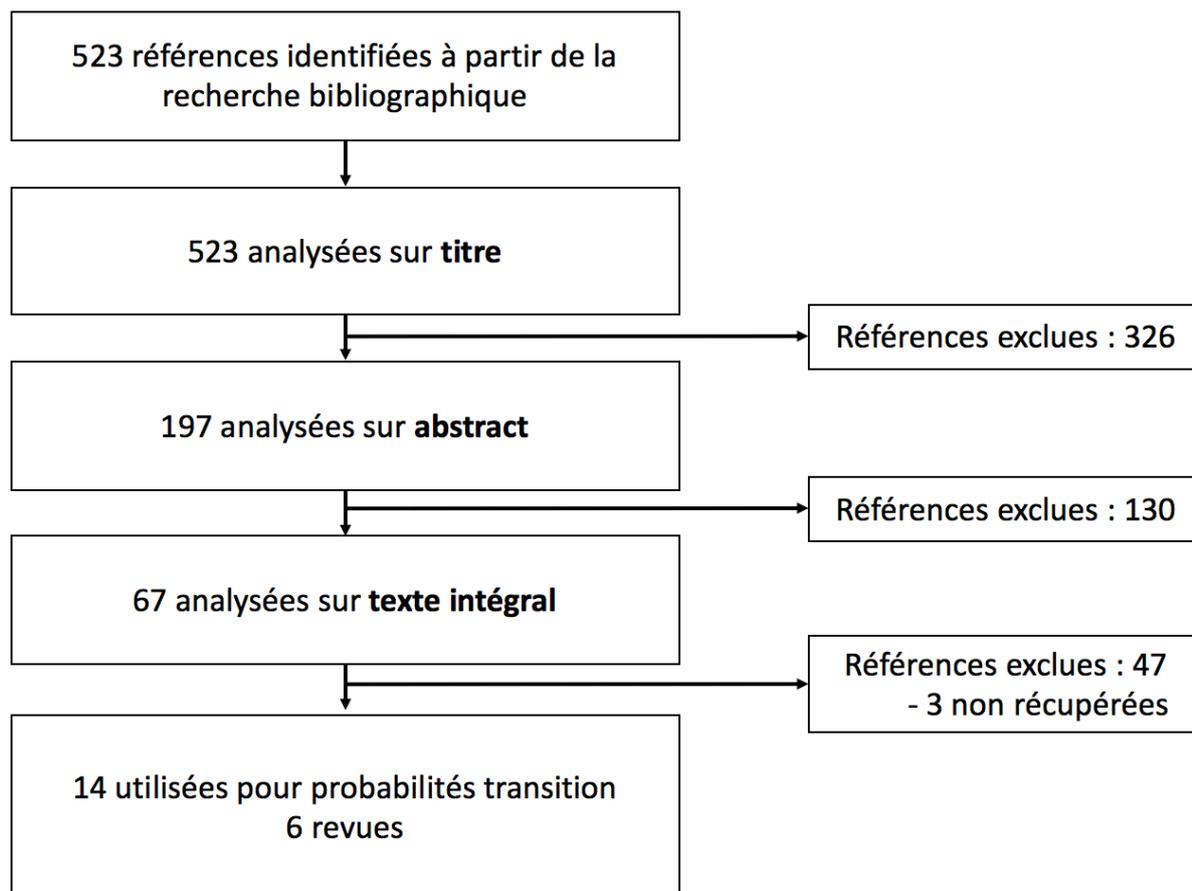


Figure 6. Diagramme de flux de la sélection des articles du traitement par surveillance active

7.3.1.5. Analyse des revues de littérature de la surveillance active

Sur les 6 revues de littératures identifiées dans la recherche bibliographique dont les résultats sont détaillés dans le chapitre précédent, une a été exclue car ce n'était pas une revue mais un article original déjà identifié. 46 références uniques ont été identifiées dans les cinq revues analysées sur texte intégral. Sur ces 46 articles 21 étaient absents des 523 références identifiées dans notre recherche bibliographique de la surveillance active.

Ces 21 articles ont été étudiés selon la méthodologie détaillée dans le §5.1.5 et aucun n'a été retenu pour alimenter le modèle.

Le diagramme de flux de l'analyse des revues de littérature de la surveillance active est présenté en annexe 6.

7.3.1.6. Calcul des paramètres pour la surveillance active

Quatorze articles ont été utilisés pour valoriser les probabilités de transition des individus du groupe surveillance active (28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41).

Les critères d'inclusion, les caractéristiques des patients et les résultats sont présentés tableau 4.

Les valeurs centrales des probabilités de transition et leurs distributions sont présentées tableau 5.

Un exemple d'extraction et calcul de probabilité de transition est présenté annexe 8.

Tableau 4. Critères d'inclusion, caractéristiques des patients et résultats des articles de la surveillance active

Article	Critères d'inclusions			Caractéristiques des patients			Résultats	
	Score de Gleason	Stade clinique	PSA sérique (ng/ml)	n	Risques	Âge (ans)	Suivi (PA)	Évènements d'intérêt
Bul et al. 2012 (28)	≤6	≤T2	≤10	509	Faibles : 381 (75%) Interm. : 128 (25%)	médian : 68 moyen : NR	2684	- 139 traitements secondaires par radiothérapie - 50 traitements secondaires par prostatectomie
Bul et al. 2013 (29)	≤6	≤T2	≤10	2494	Faibles : 2494 (100%)	médian : 66 moyen : NR	4739	- 242 traitements secondaires par radiothérapie - 253 traitements secondaires par prostatectomie
Eggerer et al. 2013 (30)	≤6	≤T2a	≤10	261	Faibles : 261 (100%)	médian : 69 moyen : NR	729	- 13 traitements secondaires par radiothérapie - 27 traitements secondaires par prostatectomie - 1 métastase
Forde et al. 2014 (31)	≤6	≤T1c	≤10	80	Faibles : 80 (100%)	médian : 63 moyen : 63	213	- 18 traitements secondaires par radiothérapie - 5 traitements secondaires par curiethérapie - 10 traitements secondaires par prostatectomie - 1 décès
Godtman et al. 2013 (32)	≤6	≤T2	≤10	439	Faibles : 341 (78%) Interm. : 92 (21%) Hauts : 6 (1,4%)	médian : 65 moyen : NR	1826	- 1 métastase
Hernandez et al. 2013 (33)	≤6	≤T2a	< 10	144	Faibles : 119 (83%) Interm. : 25 (17%)	médian : NR moyen : 66	464	- 11 traitements secondaires par radiothérapie - 23 traitements secondaires par prostatectomie
Klotz et al. 2015 (34)	≤3+4	NR	≤20	993	Faibles : 740 (75%) Interm. : 253 (25%)	médian : 68 moyen : NR	5382	- 148 traitements secondaires par radiothérapie - 75 traitements secondaires par prostatectomie

PSA = Antigène spécifique de prostate ; PA = patient-année ; IRM = Imagerie par Résonance Magnétique; NR = non renseigné

Article	Critères d'inclusions			Caractéristiques des patients			Résultats	
	Score de Gleason	Stade clinique	PSA sérique (ng/ml)	n	Risques	Âge (ans)	Suivi (PA)	Évènements d'intérêt
Loeb et al. 2015 (35)	≤ 6	≤ T2	< 20	1729	Faibles : 1401 (81%) Interm. : 328 (19%)	médian : 64 moyen : NR	6293	- 194 traitements secondaires par radiothérapie - 420 traitements secondaires par prostatectomie
Miocinovic et al. 2011 (36)	≤ 6	≤ T2	NR	89	Faibles : 89 (100%)	médian : 67 [52-83] moyen : NR	241	- 10 traitements secondaires par radiothérapie - 6 traitements secondaires par prostatectomie
Preston et al. 2015 (37)	≤ 6	≤ T2a	≤ 20	469	Faible : 431 (92%) Interm. 38 (8%)	médian : 68 moyen : NR	2626	- 58 traitements secondaires par radiothérapie - 17 traitements secondaires par curiethérapie - 26 traitements secondaires par prostatectomie - 5 métastase
Soloway et al. 2010 (38)	≤ 6	≤ T2	≤ 10	230	Faible : 230 (100%)	médian : 64 moyen : 63	843	- 14 traitements secondaires par radiothérapie - 12 traitements secondaires par prostatectomie
Thompson et al. 2015 (39)	≤ 6	< T2b	< 10	650	Faible : 456 (70%) Interm. 194 (30%)	médian : 63 moyen : NR	3629	- 179 traitements secondaires par prostatectomie
Tosoian et al. 2015 (40)	≤ 6	≤ T2a	< 10	1298	Faible : 1298 (100%)	médian : 66 moyen : NR	6766	- 38 décès
Tosoian et al. 2011 (41)	≤ 6	≤ T1c	NR	769	Faible : 769 (100%)	médian : 66 moyen : NR	2636	- 0 métastase

PSA = Antigène spécifique de prostate ; PA = patient-année ; IRM = Imagerie par Résonance Magnétique ; NR = non renseigné

7.3.1.7. Résultats de la recherche complémentaire (post traitement)

La recherche bibliographique dont la méthodologie est détaillée dans la partie méthodes (5.1.6) a identifié 377 références.

La première étape de sélection sur titre a conduit à l'exclusion de 208 références. La seconde étape de sélection sur abstract a conduit à l'exclusion de 98 références. Soixante et onze articles ont été analysés sur texte intégral pour au final retenir 17 articles pour valoriser les probabilités de transition et un article pour valider le modèle. Les motifs d'exclusion les plus fréquents étaient :

- absence des données exploitables (suivi en personne-année non calculable, critères de jugement non adaptés à notre modèle...);
- traitement de patients métastasés ;
- revues de littérature ;
- autre pathologie (cancer œsophage, poumon...);
- articles non originaux (réponse à auteur, guideline, avis d'experts) ;
- population trop sélectionnée. (hauts risques uniquement) ;

Les différentes étapes de cette recherche sont présentées dans le flowchart figure 7.

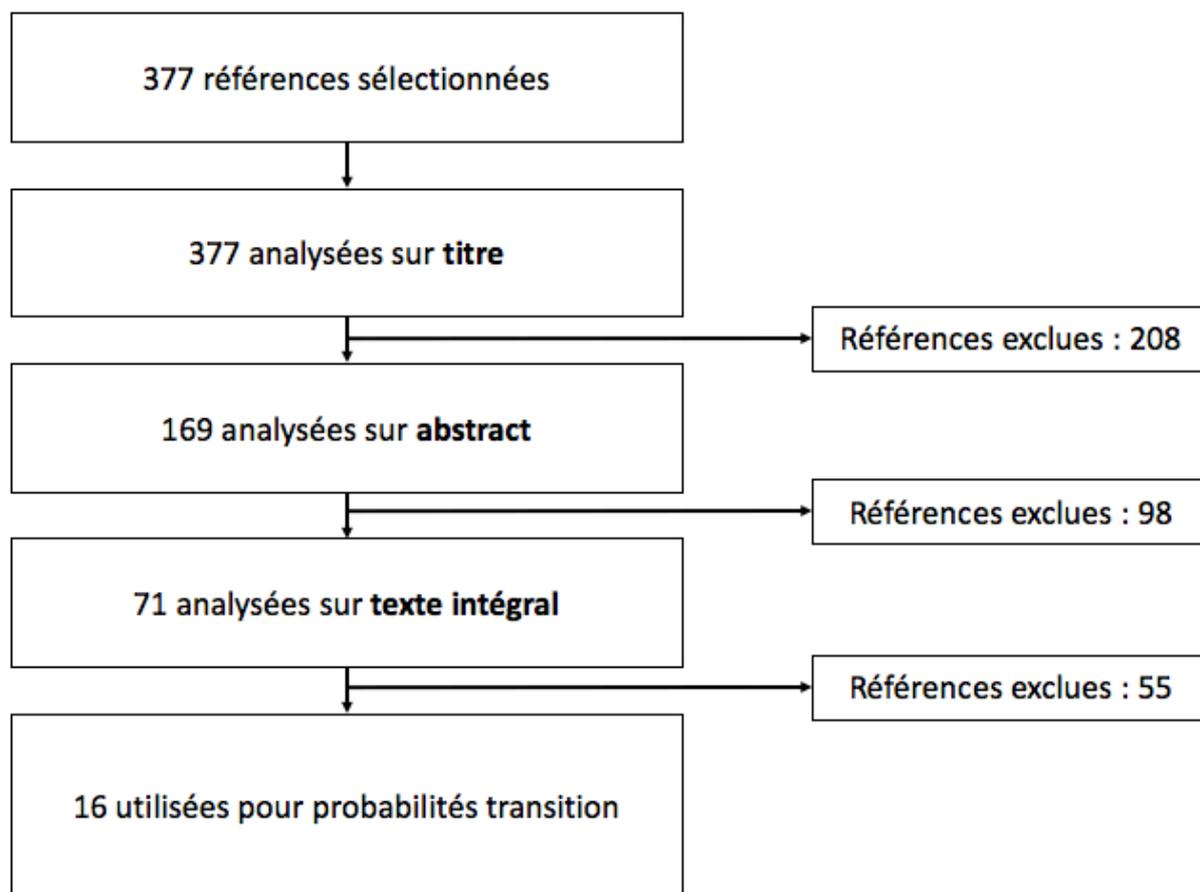


Figure 7. Diagramme de flux de la sélection des articles complémentaires (post traitement)

7.3.1.8. Calcul des paramètres de la recherche complémentaire (post traitement)

Cette recherche complémentaire a permis l'extraction de 16 articles pour valoriser les probabilités de transition des patients des états « Prostatectomie » et « Radiothérapie » vers les états « Métastases », « Décès » mais également vers les états « Prostatectomie post RT » et « Radiothérapie post PR » (18, 19, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54).

Les valeurs centrales des probabilités de transition et leurs distributions sont présentées tableau 5.

Tableau 5. Probabilités de transition : estimations centrales et distributions

Probabilités de transition	Valeur centrale	alpha	beta	Références
Surveillance active (SA)				
EI (SA) vers PR	0,029	224,3	7423,7	(28) (29) (30) (31) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39)
EI (SA) vers RT	0,034	240,5	6757,5	(28) (29) (30) (31) (33) (34) (35) (36) (37) (38)
EI (SA) vers Métastase	0,001	2,4	1929,6	(30) (32) (37) (41)
EI (SA) vers Décès	0,006	7,7	1370,3	(31) (40)
HIFU				
EI (HIFU) vers PR	0,021	2,3	108,7	(27)
EI (HIFU) vers RT	0,014	2,2	158,8	(26) (27)
EI (HIFU) vers Métastase	0,010	0,6	61,4	(25) (26)
EI (HIFU) vers Décès	0,015	0,9	61,1	(25) (26)
Communes à SA et HIFU				
PR vers RT	0,014	83,2	6027,8	(19) (47) (50) (51) (52) (55)
PR vers Métastase	0,007	21,7	3223,3	(18, (42) (44) (53)
PR vers Décès	0,024	8,4	338,6	(42)
RT vers PR	0,001	0,8	1061,2	(56)
RT vers Métastase	0,010	14,6	1453,4	(18) (45) (54)
RT vers Décès	0,019	6,0	316,0	(52)
PR post RT vers Métastase	0,031	21,8	680,2	(43) (46) (49)
PR post RT vers Décès*	0,024	8,4	338,6	(42)
RT post PR vers Métastase*	0,031	21,8	680,2	(43) (46) (49)
RT post PR vers Décès*	0,019	6,0	316,0	(52)
Métastase vers Décès	0,037	3,4	87,6	(48)

SA = Surveillance active ; EI = État Initial ; PR = Prostatectomie ;
 RT = Radiothérapie ; HIFU = Ultrasons Focalisés de Haute Intensité
 *hypothèses

7.3.2. Valorisation des coûts

Les coûts utilisés dans notre modèle et leurs distributions sont résumés tableau 6.

Ils ont été valorisés pour le traitement par HIFU en thérapie focale par le forfait innovation.

Le coût des autres traitements et notamment de la surveillance active ont été estimés par l'article de Molinier *et al.* «Cost study of the clinical management of prostate cancer in France: results on the basis of population-based data» (22).

Cet article publié en 2011 dans l'European Journal of Health Economics est une étude de coût rétrospective de la prise en charge du cancer de la prostate en France à partir des données du réseau FRANCIM (réseau français des registres de cancer). Elle porte sur 879 cas de cancer de la prostate diagnostiqués dans 5 départements français et suivis 5 ans. Les données extraites de la base FRANCIM étaient complétées par une collecte de données rétrospective dans les dossiers médicaux par des attachés de recherche clinique (ARC) entraînés. Les coûts directs ont été pris en compte selon la perspective de l'Assurance Maladie et ils sont exprimés en euros de 2008. Nous avons utilisé les coûts pour le sous-groupe de patients atteints de cancer de prostate au stade localisé afin de se rapprocher au maximum de notre population d'étude.

Les méthodes utilisées pour estimer les coûts de chaque traitement sont expliquées ci-dessous.

7.3.2.1. Coût de la surveillance active

Dans l'article de Molinier *et al.*, le coût moyen de la surveillance active des patients atteint d'un cancer de la prostate localisé est estimé à 7 268 euros sur cinq ans soit 1 453,6 euros par an en euros de 2008. Les coûts ont été actualisés en utilisant les taux d'inflation en France publiés par l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (Insee).

Ainsi, le coût de la surveillance active en euros de 2016 est estimé à 1 562,3 euros par an et par patient.

7.3.2.2. Coût de la prostatectomie radicale

Les coûts associés à l'état « Prostatectomie a1 » comprennent les coûts de l'hospitalisation initiale et les coûts de suivi la première année. Les coûts associés à l'état « Prostatectomie a>1 » sont uniquement les coûts de suivi.

Le coût moyen estimé du traitement par prostatectomie radicale au bout de cinq ans de suivi pour l'ensemble des patients de la cohorte de Molinier *et al.* (Stades localisé, régional et métastatique) était de 13 902,12 euros (22). A un an il était de 10 491,40 euros. Ainsi 75,47% des coûts sont imputables à la première année de traitement dans l'ensemble de la cohorte (tous stades confondus) de Molinier *et al.*

Cette proportion a été appliquée au coût moyen de la prostatectomie radicale à 5 ans observé chez les patients atteints de cancers localisés uniquement. Ce coût est de 13 360 euros. Ainsi le coût de la première année de traitement par radiothérapie est de 10 082,28 euros et le coût des quatre années suivantes est de 3 277,72 euros soit 819,43 euros par an en euros de 2008.

En appliquant les taux d'inflation de l'Insee pour obtenir ces coûts en euros de 2016 on obtient : 10 836,21 euros pour la première année de traitement par prostatectomie radicale et 880,70 euros par an pour les années suivantes.

7.3.2.3. Coût de la radiothérapie

La même méthode de calcul que pour la prostatectomie radicale a été utilisée.

Le coût moyen estimé du traitement par radiothérapie au bout de cinq ans de suivi pour l'ensemble des patients de la cohorte de Molinier *et al.* (Stades localisé, régional et métastatique) était de 19 441,44 euros. A un an il était de 14 008,25 euros. Ainsi 72,05% des coûts sont imputables à la première année dans l'ensemble de la cohorte de Molinier *et al.*

Cette proportion a été appliquée au coût moyen de la radiothérapie à cinq ans chez les patients atteints de cancer localisé uniquement. Ce coût est de 17 084 euros. Ainsi le coût de la première année de traitement par radiothérapie est de 12 309,63 euros et le coût des quatre années suivantes est de 4 774,37 euros soit 1 193,59 euros par an en euros de 2008.

En appliquant les taux d'inflation de l'Insee pour obtenir ces coûts en euros de 2016 on obtient : 13 230,11 euros pour la première année de traitement par radiothérapie et 1 282,84 euros par an pour les années suivantes.

7.3.2.4. Coût de l'état métastase

Le coût de l'état métastase a été estimé à partir du coût moyen de prise en charge des 170 patients métastatiques de l'article de Molinier *et al.* Ce coût moyen sur cinq ans est de 9 994 euros soit 1 998,8 euros par an en euros de 2008.

En appliquant les taux d'inflation de l'Insee pour obtenir ces coûts en euros de 2016 on obtient 2 148,27 euros par an.

7.3.2.5. Coût de l'HIFU

Le coût de l'HIFU en thérapie focale a été valorisé par l'intermédiaire du forfait innovation dont bénéficie l'acte CCAM JGNJ900 « Destruction de lésion de la prostate par ultrasons focalisés de haute intensité, par voie rectale ». Ce forfait innovation concerne actuellement les thérapies totales par HIFU.

Les indications retenues pour ce forfait innovation ne concernent pas l'HIFU en thérapie focale. Néanmoins, le Pr Rischmann, urologue au CHU de Toulouse a annoncé aux JOUM (Journées d'Onco-Urologie Médicale) 2017 organisées en juin par le CCAFU (Comité de Cancérologie de l'AFU) que des propositions d'évolution du forfait innovation seraient faites à la HAS en termes d'âge et surtout d'évolution vers le traitement focal.

Le forfait est exclusif, il ne peut pas se cumuler avec d'autres prestations et modes de financement (GHS, suppléments forfaits...), et il est pris en charge en totalité par les régimes obligatoires de l'Assurance Maladie.

Nous avons donc considéré que le coût du traitement initial en thérapie focale selon la perspective de l'Assurance Maladie pouvait être estimé par ce forfait.

Son montant est fixé à 6 047 euros.

Certains patients pouvaient bénéficier d'un second traitement par HIFU focal, dans le lobe ipsi-latéral ou contro-latéral à la lésion initiale. Nous l'avons pris en compte dans notre modèle en multipliant le nombre moyen de traitement par patient par le forfait innovation. Les patients recevaient en moyenne 1,075 traitement par HIFU focal. $6047 \times 1,075 = 6\,501,4$ euros.

Pour valoriser les coûts de suivi des patients traités par HIFU en thérapie focale, nous avons utilisé les coûts de suivi des patients traités par prostatectomie radicale soit 880,7 euros par an. La première année, nous avons pris en compte le coût de traitement initial et le coût de suivi soit 7 382,1 euros.

7.3.2.6. Variabilité des coûts

L'article de Molinier *et al.* ne contient pas de données de dispersion. L'auteur a été contacté et il nous a confirmé que les paramètres de dispersion ne sont pas récupérables.

La dispersion des coûts a été estimée à partir d'un article de Buron *et al.* « Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a french multicenter prospective medico-economic study » paru en 2006 dans l'international journal of Radiation Oncology Biology Physics (57).

Cet article compare les coûts de la prostatectomie aux coûts de la curiethérapie chez les patients atteints de cancer de la prostate localisé de faible risque. Nous nous sommes intéressés au coût de la prostatectomie et à sa variabilité. Il était mesuré chez 127 patients traités dans 11 centres de lutte contre le Cancer français.

Le coût moyen hospitalier à 12 mois comprenait les coûts de la prostatectomie initiale et le coût de la première année de suivi. Il était de 7 247 euros (de 2011) avec un intervalle de confiance à 95% [6717 ; 7777]. La précision de l'intervalle de confiance à 95 % (530 euros) divisée par 1,96 correspond à l'erreur type aussi appelé erreur standard qui est égal au rapport de l'écart type des valeurs de l'échantillon sur la racine carré de la taille de l'échantillon.

$$\frac{530}{1,96} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Notation s : écart type des valeurs de l'échantillon

n : taille de l'échantillon

Les coûts de l'article de Buron *et al.* sont calculés à partir d'un échantillon de 127 patients, ainsi $s = 530 \times \sqrt{127} \div 1,96 = 3\,047,35$ euros.

Cet écart-type a été appliqué à l'ensemble des primo traitements pour les analyses de sensibilité probabiliste.

Pour le suivi nous avons pris la moyenne et l'intervalle de confiance à 95% des coûts hospitaliers de suivi à 12 mois :

775 IC95% [386 ; 1164]

$s = 389 \times \sqrt{127} \div 1,96 = 2\,236,64$ euros.

Cet écart-type a été utilisé dans les analyses de sensibilité probabiliste pour tous les coûts de suivi.

7.3.3. Valorisation des utilités

Après analyse des six articles utilisés par Ramsay *et al.* dans leur modèle médico-économique pour le National Institute for Health Research du National Health Service, nous avons finalement conservé un article pour valoriser les utilités de notre modèle : Stewart *et al.* « Utilities for prostate cancer health states in men aged 60 and older » publié en 2005 dans la revue Medical Care (58).

Cet article valorisait 19 états de santé associés au cancer de la prostate et à ses traitements par méthode de révélation des préférences de type standard gamble.

Cent soixante-deux patients étaient interrogés, 84 (52%) étaient atteints de cancer de la prostate. La moyenne des utilités était présentée pour chaque état de santé ainsi que l'écart type associé.

Nous avons fait l'hypothèse que l'état « 20% chance of spread » correspondait à l'état « État initial surveillance active » de notre modèle et que l'utilité de l'état « État initial HIFU » était la même que celle de l'état « État initial surveillance active » l'état initial des individus surveillance active.

Pour les utilités des patients traités par radiothérapie et prostatectomie radicale nous avons pris les utilités des états « radiation therapy » et « prostatectomy » pour la première année (états tunnels « prostatectomie a1 » et « radiothérapie a1 » de notre modèle). Pour les années suivantes nous avons fait l'hypothèse que l'utilité était la même que celle des patients suivis en surveillance active. Si les patients avaient déjà été traités auparavant (prostatectomie après radiothérapie ou radiothérapie après prostatectomie) nous avons fait l'hypothèse que l'utilité associé au suivi des ces individus correspondait à l'utilité de l'état « 40% chance of spread » de Stewart *et al.*

Pour les individus de l'état métastase nous avons utilisé l'état « metastatic cancer » de Stewart *et al.*

Les utilités utilisées dans notre modèle et leurs distributions sont présentées tableau 6.

Tableau 6. Coûts et utilités : estimations centrales et distributions

Paramètre	Valeur centrale	alpha	beta	réf
Coûts (€2016)				
EI (SA)	1562	0,5	3202,0	(22)
EI (HIFU) a1	6501	3,9	1535,7	(22)
EI (HIFU) >a1	880,7	0,2	5680,2	(22)
PR a1 ; PR post RT a1	10836,21	12,6	857,0	(22)
PR >a1 ; PR post RT >a1	880,7	0,2	5680,2	(22)
RT a1 ; RT post PR a1	13230,11	18,8	701,9	(22)
RT >a1 ; RT post PR >a1	1282,84	0,3	3899,6	(22)
Métastase	2148,27	0,9	2328,6	(22)
Utilités (QALYs)				
EI (SA)	0,84	2,3	0,4	(58)
EI (HIFU)	0,84	2,3	0,4	(58)
PR a1	0,67	1,1	0,5	(58)
PR >a1	0,84	2,3	0,4	(58)
RT a1	0,73	0,9	0,3	(58)
RT >a1	0,84	2,3	0,4	(58)
PR post RT a1	0,67	1,1	0,5	(58)
PR post RT >a1	0,81	3,0	0,7	(58)
RT post PR a1	0,73	0,9	0,3	(58)
RT post PR >a1	0,81	3,0	0,7	(58)
Métastase	0,25	3,6	10,9	(58)
Décès	0	0	0	

SA = Surveillance Active ; EI = État Initial ; PR = Prostatectomie ; RT = Radiothérapie ; HIFU = Ultrasons Focalisés de Haute Intensité ; réf = référence

7.4. Résultats de l'analyse médico-économique

7.4.1. Estimation centrale des coûts, QALY et ratio différentiel coût-utilité du scénario principal

Pour une cohorte fictive de 1 000 individus le traitement par HIFU focal était plus cher de 207 520 € et moins efficace de 382 QALYs. Les coûts, QALYs et leur différentiel sont présentés tableau 7.

Tableau 7. Estimation centrale des coûts, QALYs et de leurs différentiels : scénario principal

	SA	HIFU	Différentiel
Coût	16 238 340 €	16 445 860 €	207 520 €
Utilité	6 720,5	6 338,9	-382

Cette différence de coût et d'utilité correspond à un RDCR de -544 €/QALY.

L'analyse centrale du scénario principal montre que la stratégie HIFU focal est dominée par la stratégie surveillance active.

7.4.2. Analyse probabiliste du scénario principal

Le plan coût-efficacité montrant la dispersion des 1 000 simulations de RDCR est présenté figure 8. Les RDCR étaient distribués à 23% dans le quadrant nord-est (HIFU plus cher et plus efficace), 16,4% dans le quadrant sud-est (HIFU moins cher et plus efficace), 32,7% dans le quadrant nord-ouest (HIFU plus cher et moins efficace) et 27,9% dans le quadrant sud-ouest (HIFU moins cher et moins efficace). L'incertitude est majeure.

Avec un ratio seuil λ de 30 000 €, la probabilité que la thérapie focale par HIFU soit coût-efficace est de 40% (figure 9).

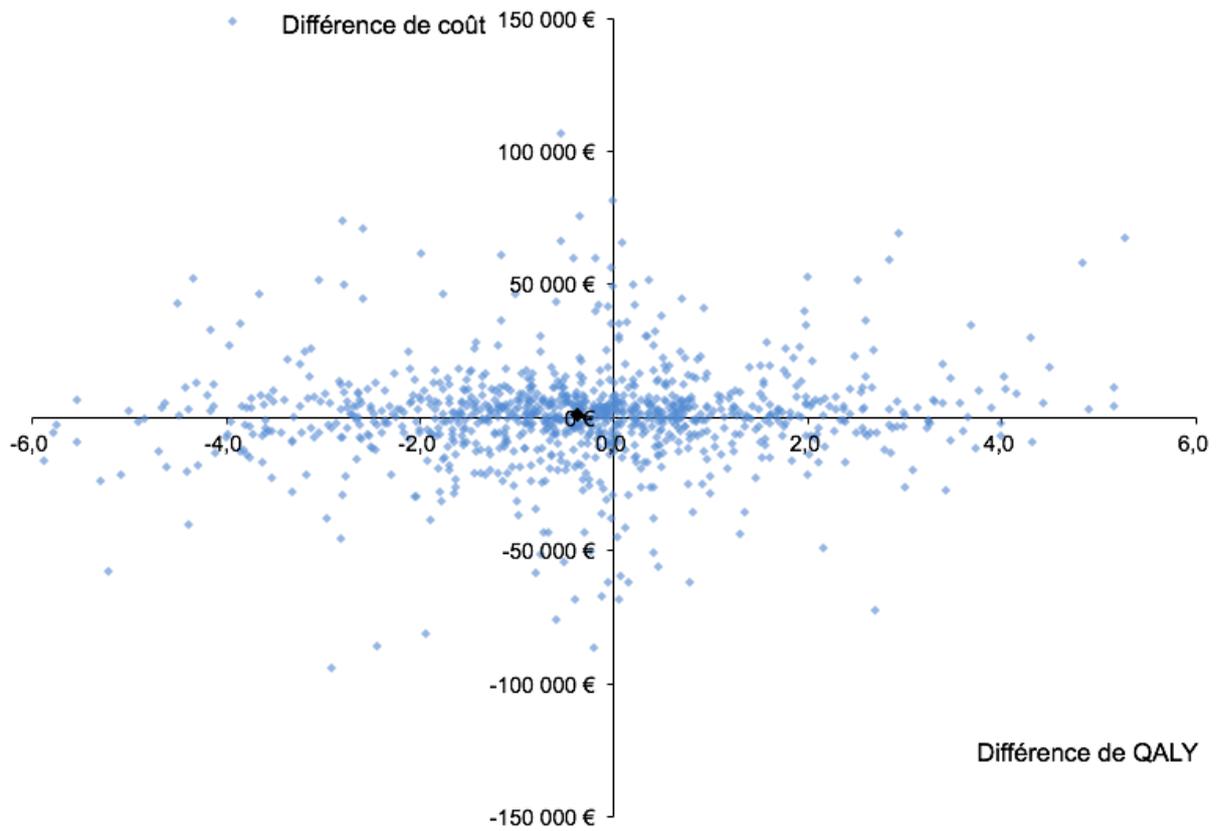


Figure 8. Plan coût-efficacité du scénario principal

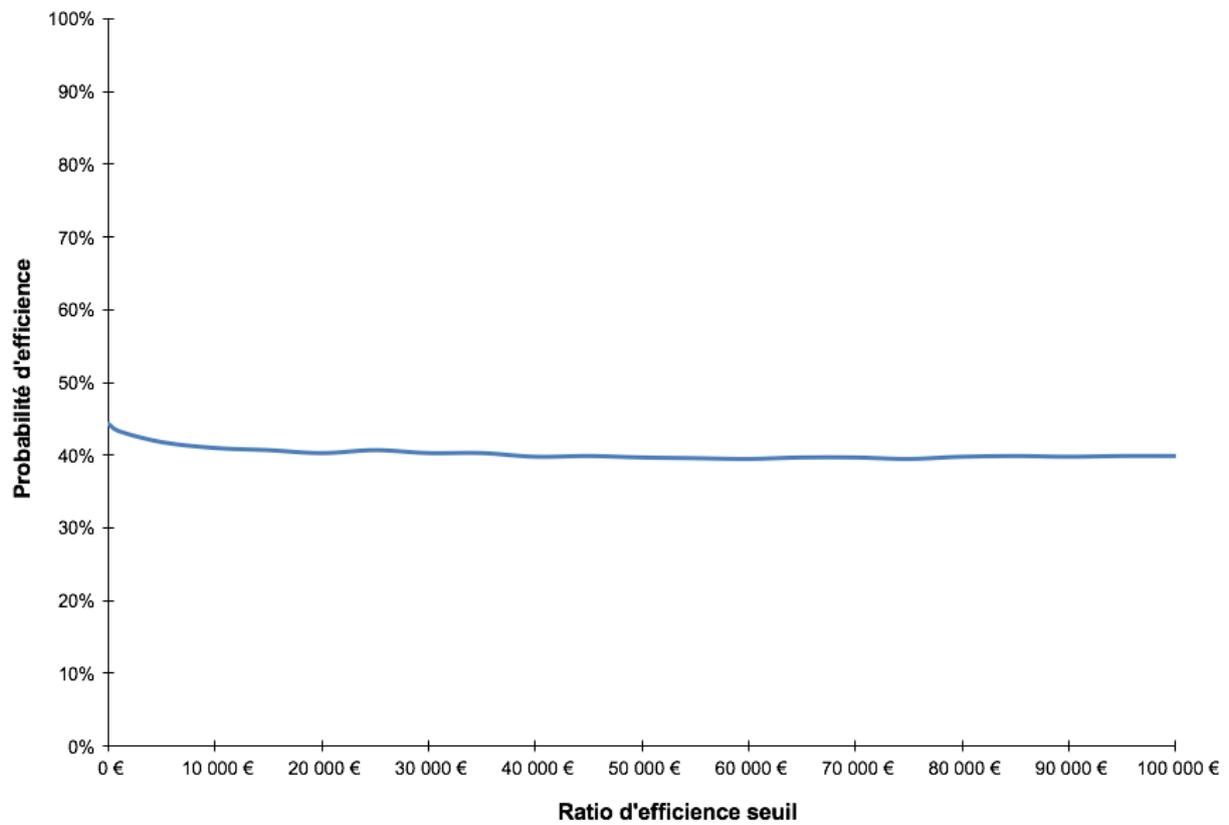


Figure 9. Courbe d'acceptabilité du scénario principal

7.4.3. Analyse de sensibilité déterministe

L'analyse de sensibilité déterministe est présentée sur le graphique de Tornado figure 10. La variation des différents paramètres a été fixée §6.2.1.

L'axe des abscisses est coupé au niveau de la valeur -544€/QALY qui correspond à l'estimation centrale du RDCR.

Les paramètres ayant le plus d'impact sur le modèle sont les coûts des différentes thérapeutiques, avec un coût de la surveillance active ayant plus d'impact que le coût de l'HIFU focal.

L'horizon temporel, avec une variation de plus ou moins 2 ans, a également un impact important sur le RDCR.

Les probabilités de transition ayant le plus d'impact sur le modèle sont la probabilité de transition de l'état initial à l'état radiothérapie pour les patients en surveillance active et la probabilité de transition de l'état initial à l'état prostatectomie pour les patients du groupe HIFU.

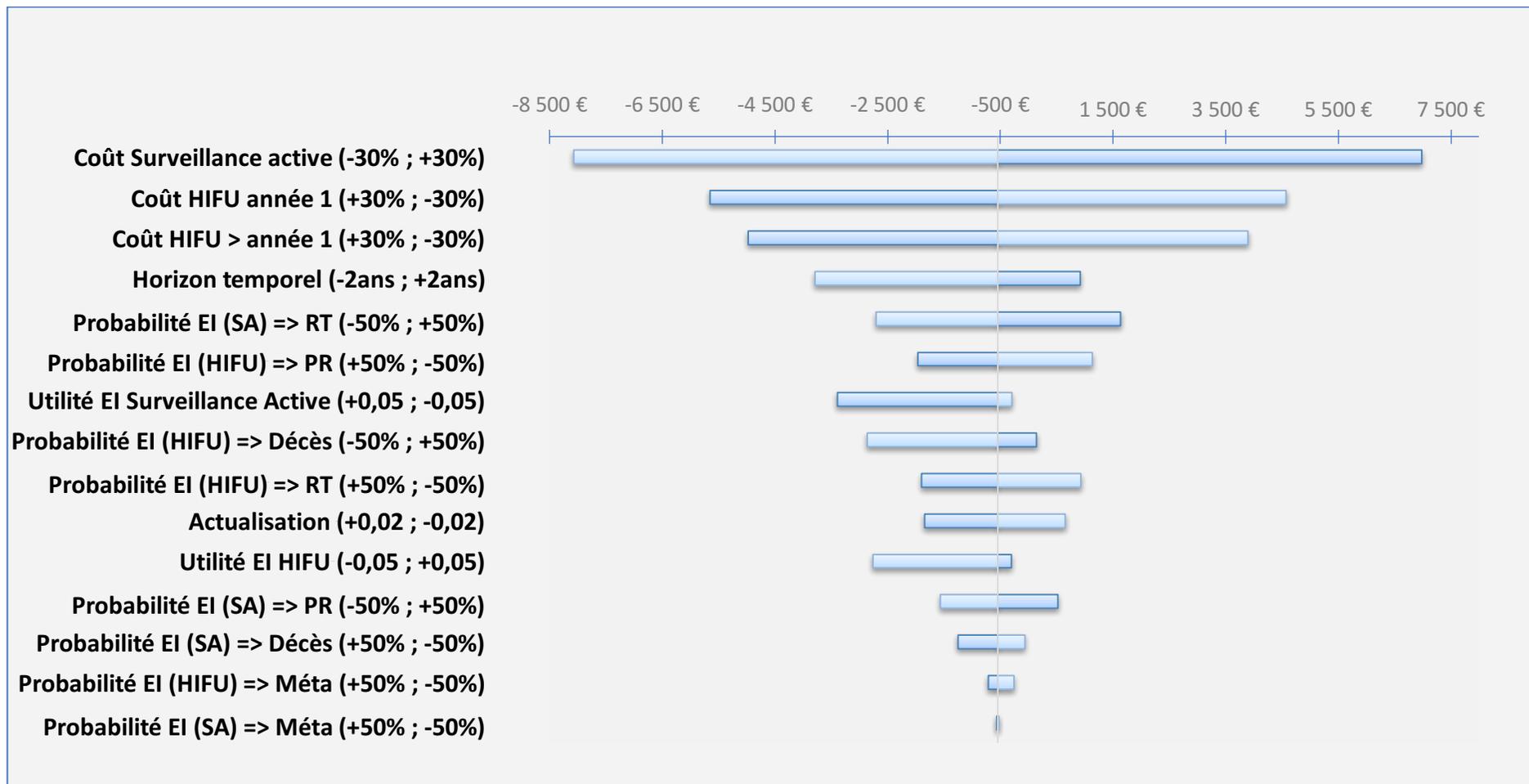


Figure 10. Analyse de sensibilité univariée - variation du RDCR

7.4.4. Estimation centrale des coûts, QALY et ratio différentiel coût- utilité du scénario secondaire

Le scénario secondaire fait l'hypothèse que les probabilités de transiter de l'état initial HIFU vers les états métastase et décès sont identiques à celles de transiter de l'état initial SA vers les états métastase et décès.

Pour une cohorte fictive de 1000 individus le traitement par HIFU focal était plus cher de 353 631 € et plus efficace de 60 QALYs. Les coûts, QALYs et leurs différentiels sont présentés tableau 8.

Tableau 8. Estimation centrale des coûts, QALYs et de leurs différentiels : scénario secondaire

	SA	HIFU	Différentiel
Coût	16 238 340 €	16 591 972 €	353 632 €
Utilité	6 720,5	6 780,2	60

Cette différence de coût et d'utilité correspond à un RDCR de 5 928 €/QALY.

L'analyse centrale du scénario secondaire montre que la stratégie HIFU focal est dominée par la stratégie surveillance active.

7.4.5. Analyse probabiliste du scénario secondaire

Le plan coût-efficacité montrant la dispersion des 1000 simulations de RDCR est présenté figure 11. Les RDCR étaient distribués à 30,8% dans le quadrant nord-est, 24,6% dans le quadrant sud-est, 25,3% dans le quadrant nord-ouest et 19,3% dans le quadrant sud-ouest.

Avec un ratio seuil λ de 30 000 €, la probabilité que la thérapie focale par HIFU soit coût-utile est de 54,6% (figure 12).

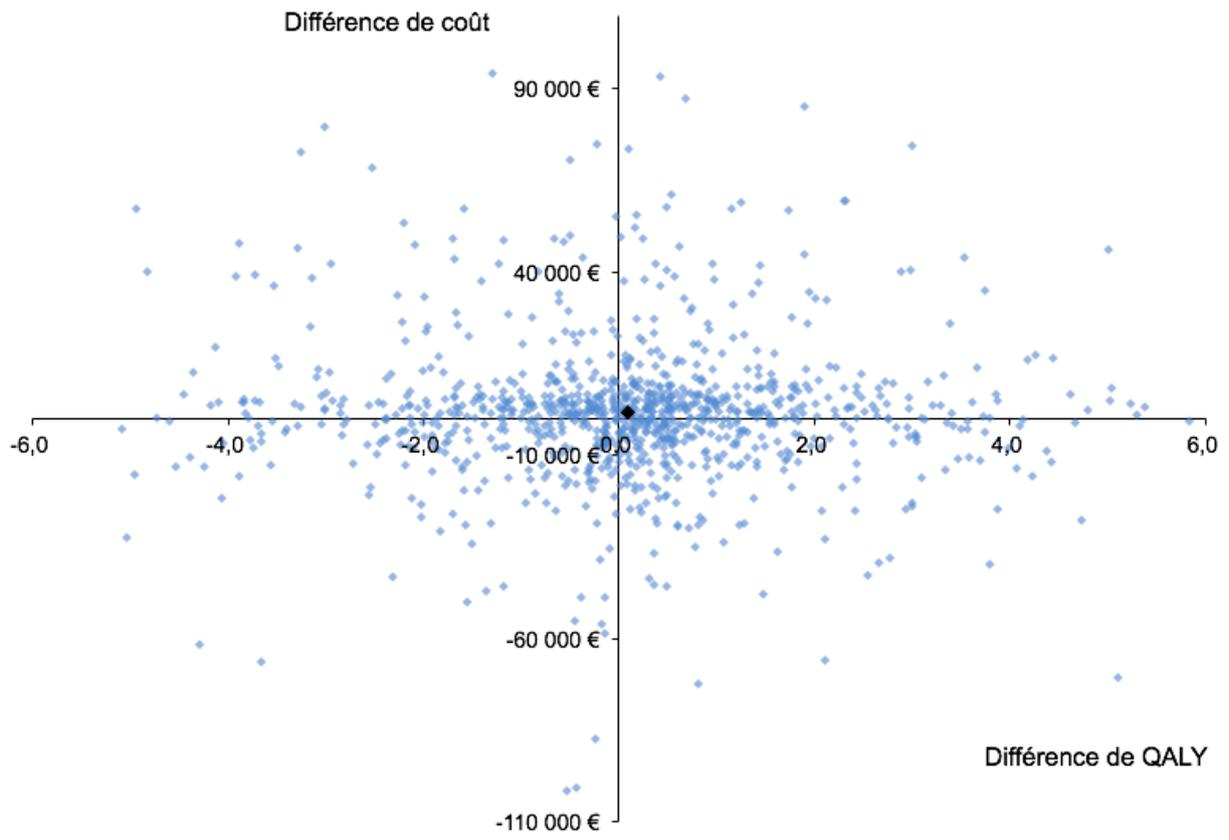


Figure 11. Plan coût-efficacité du scénario secondaire.

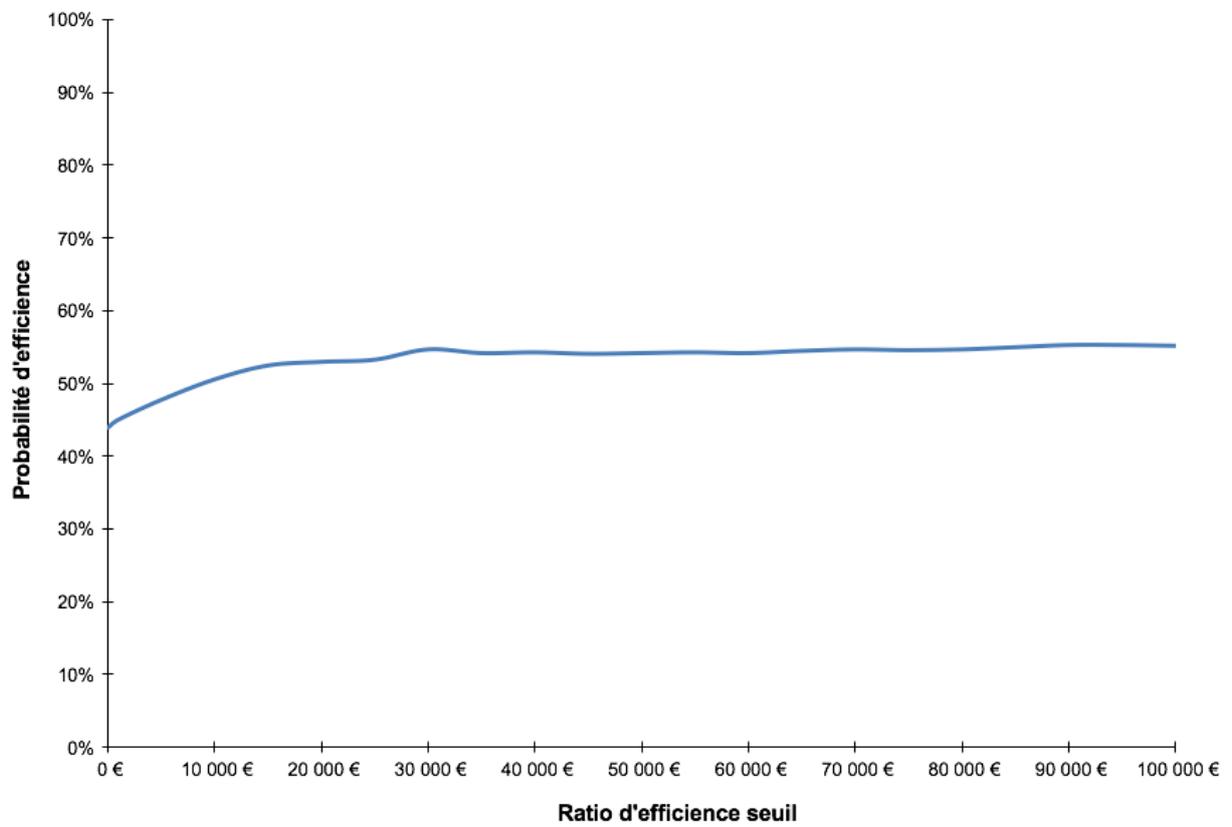


Figure 12. Courbe d'acceptabilité du scénario secondaire

8. Discussion

Notre modélisation a mis en évidence un coût pour l'HIFU focal à 10 ans plus élevé et des résultats en termes de QALYs moins élevés comparativement à la surveillance active. Le ratio différentiel coût résultat a été estimé à -544 €/QALY. Cette situation où la stratégie par surveillance active est dominante ne doit pas être considérée comme un résultat définitif mais comme une hypothèse à confirmer. En effet l'incertitude de notre modèle est très grande, comme le montre l'analyse de sensibilité probabiliste : les 1 000 itérations sont très dispersées avec une variabilité importante des différentiels de coût (de -94 000€ à +149 000€) et de résultat (de -5,9 à +5,3 QALYs).

Ces résultats, comme le montre l'analyse de sensibilité déterministe et l'analyse de scénario secondaire, sont très liés à quatre paramètres :

- le coût de la surveillance active ;
- le coût de l'HIFU focal (coût du traitement initial et coût du suivi) ;
- la probabilité de transiter vers les états métastase et décès pour les patients traités par HIFU focal.

Ces quatre paramètres sont discutés en §8.1.

8.1. Limites de l'étude

Le cancer de la prostate et sa prise en charge sont complexes. L'utilisation d'un modèle de décision impose une simplification. Nous avons par exemple considéré un seul et même état de santé pour la curiethérapie et la radiothérapie. Nous avons cependant justifié et argumenté l'ensemble de nos choix et, compte tenu du manque de données disponibles et notamment du manque de recul dans les études sur l'HIFU focal, l'utilisation d'un modèle de décision nous est apparue incontournable.

Nous n'avons pas pris en compte de variation possible des paramètres au cours du temps. Les probabilités de transition ont été extraites sur un certain nombre d'années puis rapportées à une probabilité de transition annuelle. Nous pouvons supposer que les probabilités de transition de notre modèle, notamment la probabilité de décéder ou d'être traité, augmentent au cours du temps. Cela aurait pour conséquence de surestimer les probabilités de transiter dans les premiers cycles et de les sous-estimer

dans les derniers cycles, le poids des premiers cycles étant plus important compte tenu de l'actualisation. Le résultat final comparatif ne devrait cependant pas ou peu être influencé par ces choix dans la mesure où le problème est le même pour les deux stratégies comparées.

L'analyse de sensibilité déterministe montre que les deux paramètres générant le plus d'incertitude sont le coût de la surveillance active et le coût de l'HIFU.

Le coût de l'HIFU a été estimé par le forfait innovation, actuellement réservé à la thérapie par HIFU globale. Ce choix nous semble être une bonne estimation car la durée d'intervention HIFU est identique qu'elle soit focalisée ou globale. Mais nous ne pouvons pas exclure le choix d'un tarif différent par l'Assurance Maladie. Pour le coût de suivi des patients traités par HIFU focal nous avons fait l'hypothèse qu'il était identique au coût de suivi des patients traités par prostatectomie. Cette hypothèse est sans doute conservatrice, les effets secondaires indésirables liés à la thérapie HIFU focale étant moins nombreux que ceux liés à la prostatectomie.

Le coût de la surveillance active a été estimé à partir de l'article de Molinier *et al.* La méthode de calcul intègre les éventuels coûts de traitements secondaires dans les 5 années suivant l'initiation de la surveillance active, ainsi son coût (et également celui de la prostatectomie et de la radiothérapie) pourrait être légèrement surestimé. Néanmoins Molinier *et al.* montrent que l'estimation des coûts cumulés de la surveillance active au cours du temps est linéaire ce qui nous laisse penser que l'impact d'éventuels traitements secondaires est minime.

Dans l'article de Molinier *et al.*, les coûts étaient disponibles pour 3 sous-groupes de patients : cancer localisé, régional et métastatique. Au sein du groupe de patients atteints de cancer de la prostate localisé, les résultats n'étaient pas stratifiés par niveaux de risque. Toutefois, il est peu probable que, dans cette étude, la surveillance active ait été proposée à des patients atteints d'un cancer localisé à risque de progression élevé.

Le groupe surveillance active était constitué à la fois de patients pris en charge par surveillance active et par abstention-surveillance. Les coûts de ces deux stratégies sont différents, cependant nous pouvons raisonnablement penser que la majorité des patients atteints d'un cancer localisé étaient traités par surveillance active.

Nous pouvons donc penser que les coûts de la surveillance active rapportés dans l'étude de Moliner *et al.* dans le groupe cancer localisé sont représentatifs de ceux des patients de risque faible et intermédiaire pris en compte dans notre étude.

Les probabilités de transition ont été estimées à partir de revues de littérature. Pour l'HIFU focal, parmi les 189 références identifiées, seules trois ont été utilisées pour valoriser les probabilités de transition. Cette perte importante peut s'expliquer par la méthode de recherche initiale, volontairement sensible et peu spécifique mais également par le nombre peu important d'articles originaux. En effet, très peu d'articles contenaient des résultats originaux et, quand c'était le cas, ils étaient rarement exploitables, la durée de suivi des différentes études étant très courte. Pour les articles contenant des données originales mais inexploitable l'exemple le plus classique était l'utilisation du critère de jugement « rechute biochimique » et l'absence d'information sur des éventuels traitements secondaires.

Les probabilités de transiter vers les états de métastase et décès étaient plus élevées pour les patients du groupe HIFU focal que pour les patients du groupe surveillance active. L'analyse de scénario secondaire et l'analyse de sensibilité déterministe montrent que le rôle de ces paramètres dans le modèle est important. Cette probabilité supérieure pour le groupe HIFU peut éventuellement s'expliquer par le fait que les patients des 3 articles utilisés pour l'HIFU focal étaient à risque plus important que les patients des articles utilisés pour la surveillance active. Initialement, nous avons appliqué le critère d'exclusion « moins de 50% de patients à risque faible » pour les deux revues de littérature : HIFU focal et surveillance active. Nous avons dû, par manque de données, abaisser ce seuil à 40% pour la revue de l'HIFU focal. En tout, 60 patients (36%) étaient à risque intermédiaire pour l'HIFU focal et 1 058 patients (11%) pour la surveillance active. Ce manque de comparabilité des groupes s'explique par l'absence totale d'essai clinique randomisé comparant l'HIFU focal à la surveillance active dans le cancer de prostate. Cette augmentation des probabilités de décéder ou de développer des métastases pour les patients peut également s'expliquer par le caractère focal de la thérapie, des lésions pouvant, malgré les avancées considérables de l'imagerie, ne pas être détectées initialement.

Dans les trois articles utilisés pour valoriser les probabilités de transition du groupe HIFU focal, c'est le dispositif Ablatherm® qui est utilisé. Ce dispositif est moins précis

que Focal One®, dispositif mis sur le marché en 2013. Il est possible que l'utilisation du Focal One® permette d'obtenir de meilleurs résultats que l'ancien dispositif et cela n'est pas pris en compte dans notre modèle. Dans l'article de Rischmann *et al.* tous les cancers cliniquement significatifs en situation de récurrence du côté traité étaient à l'apex. Or avec Ablatherm® ils travaillaient avec une marge de sécurité de 4mm, qui semble importante, les patients pouvaient donc être sous traités en particulier quand le cancer était localisé à l'apex. Enfin l'Ablatherm® ne permettait pas de traiter au-delà de 24 mm en situation antérieure et pourtant 19% des cancers de prostate sont dans cette situation.

L'analyse de sensibilité univariée, pour une variation de 0,05 des utilités des états initiaux surveillance active et HIFU, montre une variation importante des RDCR. Les utilités de notre modèle sont issues de l'article de Stewart *et al.* qui valorisait différents états de santé du cancer de la prostate par méthode de révélation des préférences. L'utilité des individus de l'état initial surveillance active de notre modèle correspond au stade « 20% chance of spread » de Stewart *et al.* qui se rapprochait le plus de la surveillance active. Le recul sur la surveillance active est désormais important et il est clair que le risque de dissémination du cancer pour les patients en surveillance active est faible, la survie spécifique à 10 ans étant supérieure à 95% (18). Ainsi l'utilité de l'état surveillance active de notre modèle est probablement sous-estimée.

Aucune donnée n'était disponible pour valoriser l'utilité des individus traités par HIFU focal. Nous avons fait l'hypothèse qu'elle était identique à celle des individus traités par surveillance active. L'HIFU focal, bien que mini invasif, peut tout de même engendrer des effets indésirables. La surveillance active peut pour sa part avoir un impact psychologique non négligeable sur les patients, qui continuent à vivre avec un cancer (14). Nous pouvons raisonnablement penser que les utilités des individus traités par surveillance active et par HIFU focal sont proches ou égales.

L'horizon temporel de 10 ans peut sembler court au regard de l'évolution du cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire et faible. Néanmoins, nous n'avons pas souhaité nous projeter sur un horizon temporel plus lointain, en effet cela n'aurait fait qu'augmenter l'incertitude de nos résultats.

8.2. Points forts de l'étude

A notre connaissance, il s'agit de la première analyse médico-économique comparant la surveillance active à l'HIFU en thérapie focale.

Les recommandations des bonnes pratiques de la HAS et de l'ISPOR ont été respectées pour l'ensemble des choix méthodologiques structurant notre analyse médico-économique, notamment la méthode d'évaluation, la perspective, la population cible, l'horizon temporel, l'actualisation et le choix des distributions des paramètres pour l'analyse de sensibilité probabiliste.

La transparence est un point fort de cette étude : les motifs d'élimination de chaque article ont été colligés pour les revues de littérature. Les tableaux d'extraction sont disponibles sur demande ainsi que les fichiers du modèle de Markov.

Pour alimenter le modèle, deux revues de littératures poussées ont été conduites : elles permettent un véritable état des lieux des connaissances actuelles concernant le traitement focal par HIFU et la surveillance active. Elles ont été conduites par deux méthodologistes en insu l'un de l'autre selon des critères clairs et reproductibles. De nombreuses données ont également été recueillies sur le devenir des patients traités par prostatectomie et radiothérapie. En tout, près de 500 résumés et près de 200 textes intégraux ont été analysés.

Les coûts issus de l'article de Molinier *et al.* sont valorisés à partir de données de registres français. Ils sont exhaustifs pour les coûts directs selon la perspective de l'Assurance Maladie. Nous tenions à ce choix méthodologique, dans un contexte international où les coûts de stratégies identiques peuvent être très variables.

9. Conclusion et perspectives

Après ce travail d'analyse et de synthèse approfondie de la littérature, et contrairement à notre hypothèse initiale, il semble que la surveillance active est à la fois moins coûteuse et plus efficace que l'HIFU dans la prise en charge des cancers de prostate localisés de risque faible à intermédiaire dans la classification de d'Amico.

Ces résultats, bien qu'étonnants, sont plausibles. En effet, les patients en surveillance active sont surveillés régulièrement et une éventuelle progression du cancer est repérée et prise en charge de manière précoce. La majorité des patients restent en surveillance active et ils ne subissent donc pas les effets secondaires des différents traitements qui peuvent avoir un impact très important sur leur qualité de vie. Leur qualité de vie est alors quasi identique à celle des individus du même âge non atteints de cancer de la prostate, la plupart ne présentant pas de signes cliniques ou symptômes avant leur décès.

La surveillance active repose principalement sur des examens cliniques réguliers, des dosages de PSA répétés et des contrôles histologiques par biopsies. Les coûts associés à ces différents examens restent relativement faibles pour le payeur, l'Assurance Maladie.

Néanmoins, les résultats de notre étude sont associés à une forte incertitude et nous ne pouvons en aucun cas conclure formellement à une domination de la surveillance active sur le traitement par HIFU.

Pour diminuer cette incertitude il est nécessaire de continuer à alimenter le modèle par une veille bibliographique active. Nous pourrions aussi envisager une évaluation de l'efficacité de l'ensemble des thérapies focales (cryothérapie, laser, HIFU...) comparé à la surveillance active. Cela augmenterait les données du groupe thérapie focale mais regrouper différentes thérapies dans un même groupe ne permettrait pas de conclure à l'efficacité de chaque thérapie séparément.

Pour diminuer l'incertitude, la meilleure solution reste la mise en place d'un essai clinique évaluant la surveillance active contre la thérapie focale par HIFU. En nous fondant sur les résultats de notre modèle de décision (estimations centrales et écart type des coûts et QALY dans chaque groupe) et pour un ratio coût-utilité seuil de

20 000 €/QALY, une taille d'étude de 400 individus par groupe a pu être calculée avec le Package R EBASS (<https://cran.r-project.org/package=EBASS>) (59). Suite à une randomisation initiale, les patients pourraient être suivis 1 à 2 ans puis un suivi à plus long terme pourrait être mis en place en utilisant les données du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM). En effet, les traitements supplémentaires éventuellement nécessaires au cours du suivi requièrent une hospitalisation (prostatectomie, radiothérapie, curiethérapie...) ou sont dispensés en ambulatoire (hormonothérapie) et sont tous remboursés par l'Assurance Maladie. Il en est de même pour les actes diagnostiques (PSA, biopsies). Dans ce contexte, l'utilisation des données déjà collectées dans le cadre du Système National des Données de Santé (qui intègre aussi les causes de décès) permettrait un suivi à long terme et de qualité des consommations de soins. Un suivi clinique *a minima* (recueil des scores d'utilité possible par téléphone par exemple) permettrait de recueillir des données complémentaires utiles à l'analyse médico-économique.

Les thérapies focales restent un sujet majeur dans le cancer de prostate de risque faible à intermédiaire. Ces perspectives de travail et leurs modalités de financement doivent être discutées et approfondies. Nous espérons que les résultats de cette thèse aideront à leur mise en œuvre.

Références

1. Les cancers en France, édition 2016, collection Les Données, INCa
2. Les cancers en France, édition 2015, collection Les Données, INCa
3. Rozet F et al. Prise en charge des tumeurs de la prostate à faible risque évolutif. *Prog Urol.* 2015, 25,1, 1-10
4. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol.* juin 2014;65(6):1046-55.
5. HAS. Rapport d'évaluation technologique Destruction par ultrasons focalisés de haute intensité par voie rectale d'un adénocarcinome localisé de la prostate. 2010 Dec
6. Assurance Maladie, Collège de Médecine Générale, INCa. La première prescription du psa chez l'homme asymptomatique. 2016 Mar
7. Les cancers en France, édition 2014, collection Les Données, INCa
8. Rozet F et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Prog Urol.* 2016
9. Mottet N et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate-Cancer. 2016
10. Salomon L et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Prog Urol.* 2013
11. Sennfält K, Carlsson P, Thorfinn J, Frisk J, Henriksson M, Varenhorst E. Technological changes in the management of prostate cancer result in increased healthcare costs--a retrospective study in a defined Swedish population. *Scand J Urol Nephrol.* 2003;37(3):226-31.
12. HAS. Guide Méthodologique Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2011 Oct
13. Roberts M et al. Conceptualizing a Model: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2. *Med Decis Making.* 2012. 32(5): p. 678-89
14. Xu J, Neale AV et al. Patient perspective on watchful waiting/active surveillance for localized prostate cancer. *J Am Board Fam Med JABFM.* déc 2012;25(6):763-70.
15. HAS. Guide ALD Cancer de la Prostate. 2012 Jan
16. NICE. Clinical Guideline, Prostate Cancer : diagnosis and treatment. 2014 Jan
17. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ.* déc 2006;15(12):1295-310.

18. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 13 2016;375(15):1415-24.
19. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, Fuks Z, Zhang Z, Yamada Y, et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2010;28(9):1508-13.
20. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. sept 1986;7(3):177-88.
21. Arrêté du 7 mai 2014 relatif à la prise en charge au titre de l'article L. 165-1-1 du code de la sécurité sociale de la destruction par ultrasons focalisés de haute intensité par voie rectale d'un adénocarcinome localisé de la prostate | Legifrance [Internet]
22. Molinier L, Castelli C, Bauvin E, Rebillard X, Soulié M, Daurès J-P, et al. Cost study of the clinical management of prostate cancer in France: results on the basis of population-based data. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. août 2011;12(4):363-71.
23. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2012;16(41):1-313.
24. Naimark DMJ, Kabboul NN, Krahn MD. The half-cycle correction revisited: redemption of a kludge. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. oct 2013;33(7):961-70.
25. El Fegoun AB, Barret E, Prapotnich D, Soon S, Cathelineau X, et al. Focal therapy with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer in the elderly. A feasibility study with 10 years follow-up. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. avr 2011;37(2):213-219-222.
26. Van Velthoven R, Aoun F, Marcelis Q, Albisinni S, Zanaty M, Lemort M, et al. A prospective clinical trial of HIFU hemiablation for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. mars 2016;19(1):79-83.
27. Rischmann P, Gelet A, Riche B, Villers A, Pasticier G, Bondil P, et al. Focal High Intensity Focused Ultrasound of Unilateral Localized Prostate Cancer: A Prospective Multicentric Hemiablation Study of 111 Patients. *Eur Urol*. févr 2017;71(2):267-73.
28. Bul M, van den Bergh RCN, Zhu X, Rannikko A, Vasarainen H, Bangma CH, et al. Outcomes of initially expectantly managed patients with low or intermediate risk screen-detected localized prostate cancer. *BJU Int*. déc 2012;110(11):1672-7.

29. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol.* avr 2013;63(4):597-603.
30. Eggener SE, Mueller A, Berglund RK, Ayyathurai R, Soloway C, Soloway MS, et al. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol.* janv 2013;189(1 Suppl):S19-25; discussion S25.
31. Forde JC, Daly PJ, White S, Morrin M, Smyth GP, O'Neill BDP, et al. A single centre experience of active surveillance as management strategy for low-risk prostate cancer in Ireland. *Ir J Med Sci.* sept 2014;183(3):377-82.
32. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol.* janv 2013;63(1):101-7.
33. Hernández V, Blázquez C, de la Peña E, Pérez-Fernández E, Díaz FJ, Llorente C. Active surveillance in low-risk prostate cancer. Patient acceptance and results. *Actas Urol Esp Engl Ed.* 1 oct 2013;37(9):533-7.
34. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-Term Follow-Up of a Large Active Surveillance Cohort of Patients With Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 20 janv 2015;33(3):272-7.
35. Loeb S, Folkvaljon Y, Makarov DV, Bratt O, et al. Five-year nationwide follow-up study of active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol.* févr 2015;67(2):233-8.
36. Miocinovic R, Jones JS, Pujara AC, Klein EA, Stephenson AJ. Acceptance and durability of surveillance as a management choice in men with screen-detected, low-risk prostate cancer: improved outcomes with stringent enrollment criteria. *Urology.* avr 2011;77(4):980-4.
37. Preston MA, Feldman AS, Coen JJ, McDougal WS, Smith MR, Paly JJ, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer: Need for intervention and survival at 10 years. *Urol Oncol.* sept 2015;33(9):383.e9-16.
38. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol.* déc 2010;58(6):831-5.
39. Thompson JE, Hayen A, Landau A, Haynes A-M, Kalapara A, Ischia J, et al. Medium-term oncological outcomes for extended vs saturation biopsy and transrectal vs transperineal biopsy in active surveillance for prostate cancer. *BJU Int.* juin 2015;115(6):884-91.
40. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 20 oct 2015;33(30):3379-85.

41. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2011;29(16):2185-90.
42. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 20 août 2008;100(16):1144-54.
43. Chade DC, Shariat SF, Cronin AM, Savage CJ, Karnes RJ, Blute ML, et al. Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multi-institutional collaboration. *Eur Urol*. août 2011;60(2):205-10.
44. Curtis A, Ondracek RP, Murekeyisoni C, Kauffman E, Mohler J, Marshall J. Tobacco use and outcome in radical prostatectomy patients. *Cancer Med*. avr 2017;6(4):857-64.
45. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 1 avr 2014;15(4):464-73.
46. Freedland SJ, Choeurng V, Howard L, De Hoedt A, du Plessis M, Yousefi K, et al. Utilization of a Genomic Classifier for Prediction of Metastasis Following Salvage Radiation Therapy after Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. oct 2016;70(4):588-96.
47. Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, Makarov DV, Bratt O, Garmo H, et al. Immediate versus delayed prostatectomy: Nationwide population-based study (.). *Scand J Urol*. août 2016;50(4):246-54.
48. Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, Carducci MA, Partin AW, Eisenberger MA, et al. The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. *J Urol*. janv 2008;179(1):156-161-162.
49. Paparel P, Cronin AM, Savage C, Scardino PT, Eastham JA. Oncologic outcome and patterns of recurrence after salvage radical prostatectomy. *Eur Urol*. févr 2009;55(2):404-10.
50. Ploussard G, Agamy MA, Alenda O, Allory Y, Mouracade P, Vordos D, et al. Impact of positive surgical margins on prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in adjuvant treatment-naïve patients. *BJU Int*. juin 2011;107(11):1748-54.
51. Satkunasivam R, Kulkarni GS, Zlotta AR, Kalnin R, Trachtenberg J, Fleshner NE, et al. Pathological, oncologic and functional outcomes of radical prostatectomy following active surveillance. *J Urol*. juill 2013;190(1):91-5.
52. Taguchi S, Fukuhara H, Shiraishi K, et al. Radical Prostatectomy versus External Beam Radiotherapy for cT1-4N0M0 Prostate Cancer: Comparison of Patient Outcomes Including Mortality. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141123.

53. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 19 juill 2012;367(3):203-13.
54. Zhigang Z, Wenlu S. External beam radiotherapy (EBRT) suppressed prostate stem cell antigen (PSCA) mRNA expression in clinically localized prostate cancer. *The Prostate*. 1 mai 2007;67(6):653-60.
55. Peacock M, Quirt J, James Morris W, So A, Sing CK, Pickles T, et al. Population-based 10-year event-free survival after radical prostatectomy for patients with prostate cancer in British Columbia. *Can Urol Assoc J*. 2015;9(11-12):409-13.
56. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, Fuks Z, Zhang Z, Yamada Y, et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2010;28(9):1508-13.
57. Buron C, Le Vu B, Cosset J-M, Pommier P, Peiffert D, Delannes M, et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2007;67(3):812-22.
58. Stewart ST, Lenert L, Bhatnagar V, Kaplan RM. Utilities for prostate cancer health states in men aged 60 and older. *Med Care*. avr 2005;43(4):347-55.
59. Bader C, Donadel M, Maillard A, Benard A. A Method Based on the Remaining Value of Perfect Information for the Sample Size Calculation in Randomized Trial-Based Cost-Effectiveness Analyses. *Value Health*. 1 nov 2015;18(7):A719-20.

Liste des figures

Figure 1. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer de la prostate de 1980 à 2012 en France métropolitaine.....	10
Figure 2. Prise en charge d'un patient par HIFU (dispositif Focal One®)	12
Figure 3. Plan coût-efficacité : explication des quadrants	35
Figure 4. Représentation graphique du modèle de Markov de notre analyse.....	39
Figure 5. Diagramme de flux de la sélection des articles du traitement par HIFU	42
Figure 6. Diagramme de flux de la sélection des articles du traitement par surveillance active	46
Figure 7. Diagramme de flux de la sélection des articles complémentaires (post traitement)	51
Figure 8. Plan coût-efficacité du scénario principal	61
Figure 9. Courbe d'acceptabilité du scénario principal.....	61
Figure 10. Analyse de sensibilité univariée - variation du RDCR.....	63
Figure 11. Plan coût-efficacité du scénario secondaire.....	65
Figure 12. Courbe d'acceptabilité du scénario secondaire.....	65

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification de d'Amico.....	9
Tableau 2. Résumé des choix méthodologiques structurant notre analyse médico-économique.....	19
Tableau 3. Critères d'inclusion, caractéristiques des patients et résultats des articles de l'HIFU focal.....	44
Tableau 4. Critères d'inclusion, caractéristiques des patients et résultats des articles de la surveillance active	48
Tableau 5. Probabilités de transition : estimations centrales et distributions	52
Tableau 6. Coûts et utilités : estimations centrales et distributions.....	59
Tableau 7. Estimation centrale des coûts, QALYs et de leurs différentiels : scénario principal	60
Tableau 8. Estimation centrale des coûts, QALYs et de leurs différentiels : scénario secondaire.....	64

Liste des annexes

Annexe 1. Typologie des modèles de décision d'après Brennan et al.	81
Annexe 2. Algorithme de recherche construit par PubMed pour la stratégie de recherche des articles du traitement par HIFU focal	82
Annexe 3. Algorithme de recherche construit par PubMed pour la stratégie de recherche des articles du traitement par surveillance active.....	82
Annexe 4. Modèle de Markov avec représentation des états tunnels.....	83
Annexe 5. Diagramme de flux de l'analyse des revues de littérature pour l'HIFU	84
Annexe 6. Diagramme de flux de l'analyse des revues de littérature pour la surveillance active	85
Annexe 7. Calcul d'un suivi en personne-année (PA) à partir d'une courbe de survie	86
Annexe 8. Exemple d'extraction et calcul de probabilité de transition.....	88
Annexe 9. Graphiques en forêt des méta-analyses réalisées pour les probabilités de transition	90

Annexes

Annexe 1. Typologie des modèles de décision d'après Brennan et al.

			Modèles de cohorte / agrégés		Modèles individus-centrés	
			Déterministes	Stochastiques	Stochastiques	
Prise en compte du temps	Implicite		Sans interactions	Arbre de décision	Arbre de décision (simulation Monte Carlo 2 nd ordre)	Arbre de décision (simulation Monte Carlo 1 ^{er} et 2 nd ordres)
	Explicite	Discret		Modèle de Markov	Modèle de Markov (simulation Monte Carlo 2 nd ordre)	Modèle de Markov (simulation Monte Carlo 1 ^{er} et 2 nd ordres)
		Continu	Avec interactions	Modèles dynamiques (systèmes d'équations différentielles)	Chaîne de Markov à temps discret (CMTD)	Micro simulations
	Chaîne de Markov à temps continu (CMTC)				Modèles à événements discrets	

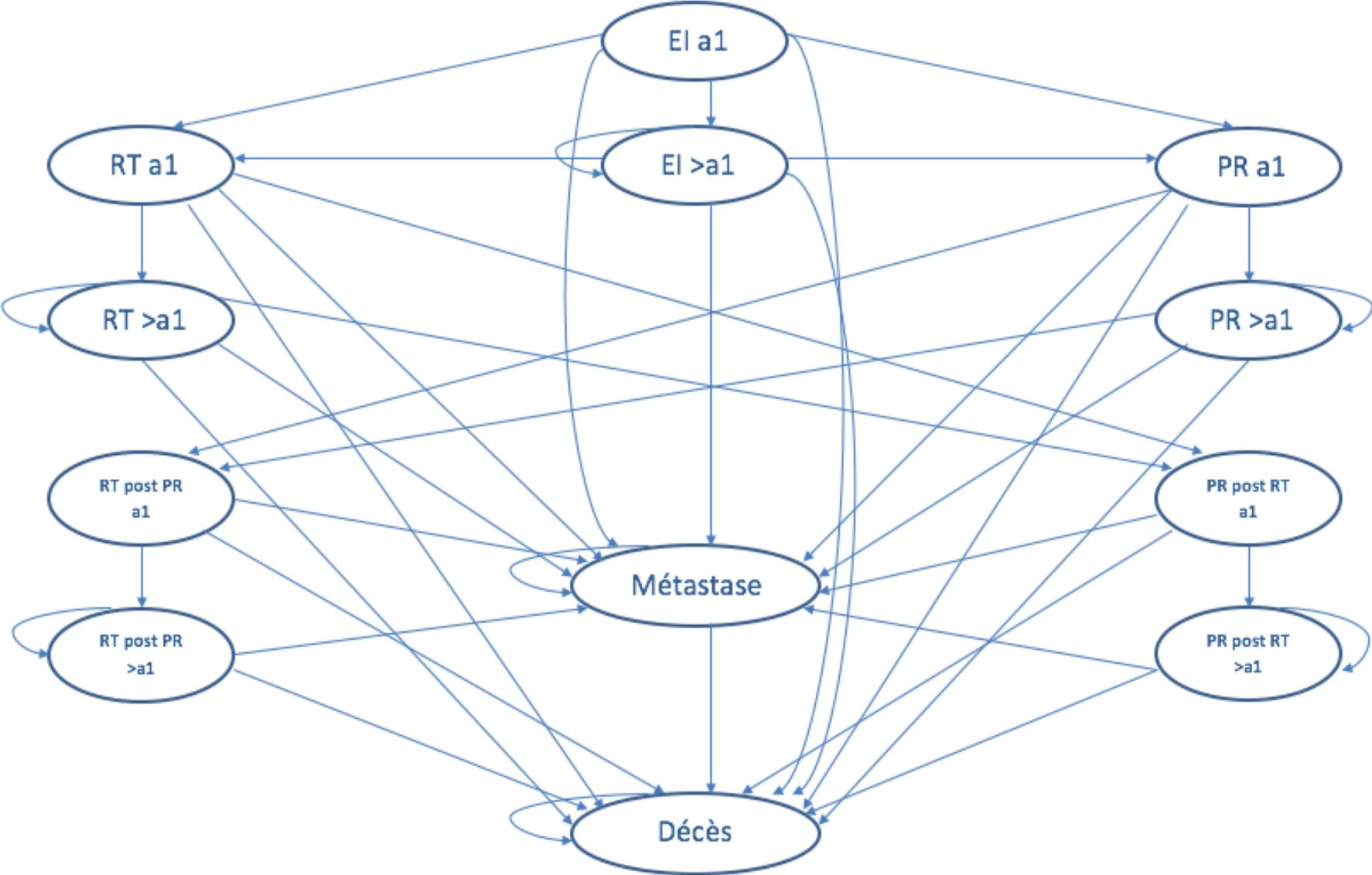
Annexe 2. Algorithme de recherche construit par PubMed pour la stratégie de recherche des articles du traitement par HIFU focal

((("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields]) OR ("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields])) AND ((focal[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) OR focal[All Fields])) AND (("high-intensity focused ultrasound ablation"[MeSH Terms] OR ("high-intensity"[All Fields] AND "focused"[All Fields] AND "ultrasound"[All Fields] AND "ablation"[All Fields]) OR "high-intensity focused ultrasound ablation"[All Fields] OR "hifu"[All Fields]) OR (High-intensity[All Fields] AND focused[All Fields] AND ("diagnostic imaging"[Subheading] OR ("diagnostic"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "diagnostic imaging"[All Fields] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonics"[MeSH Terms] OR "ultrasonics"[All Fields])) OR (ablatherm[All Fields] OR ablathermie[All Fields] OR ablathermr[All Fields] OR ablathermtrade[All Fields] OR ablathermy[All Fields]))

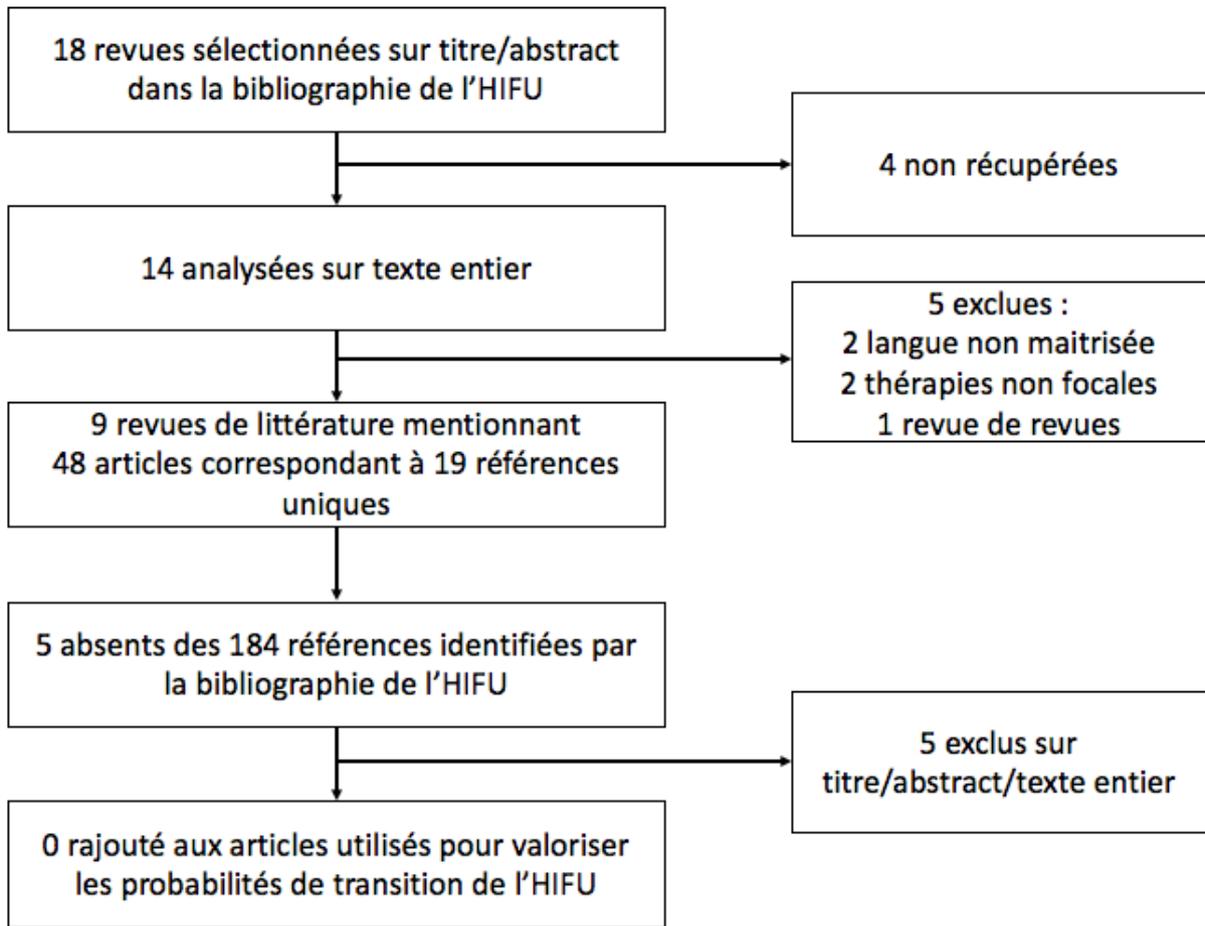
Annexe 3. Algorithme de recherche construit par PubMed pour la stratégie de recherche des articles du traitement par surveillance active

("Watchful Waiting"[Mesh] OR "active surveillance"[All Fields]) AND "Prostatic Neoplasms"[Mesh] AND (d'amico[All Fields] OR low-risk[All Fields] OR intermediate[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Journal Article[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Pragmatic Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND (English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang]))

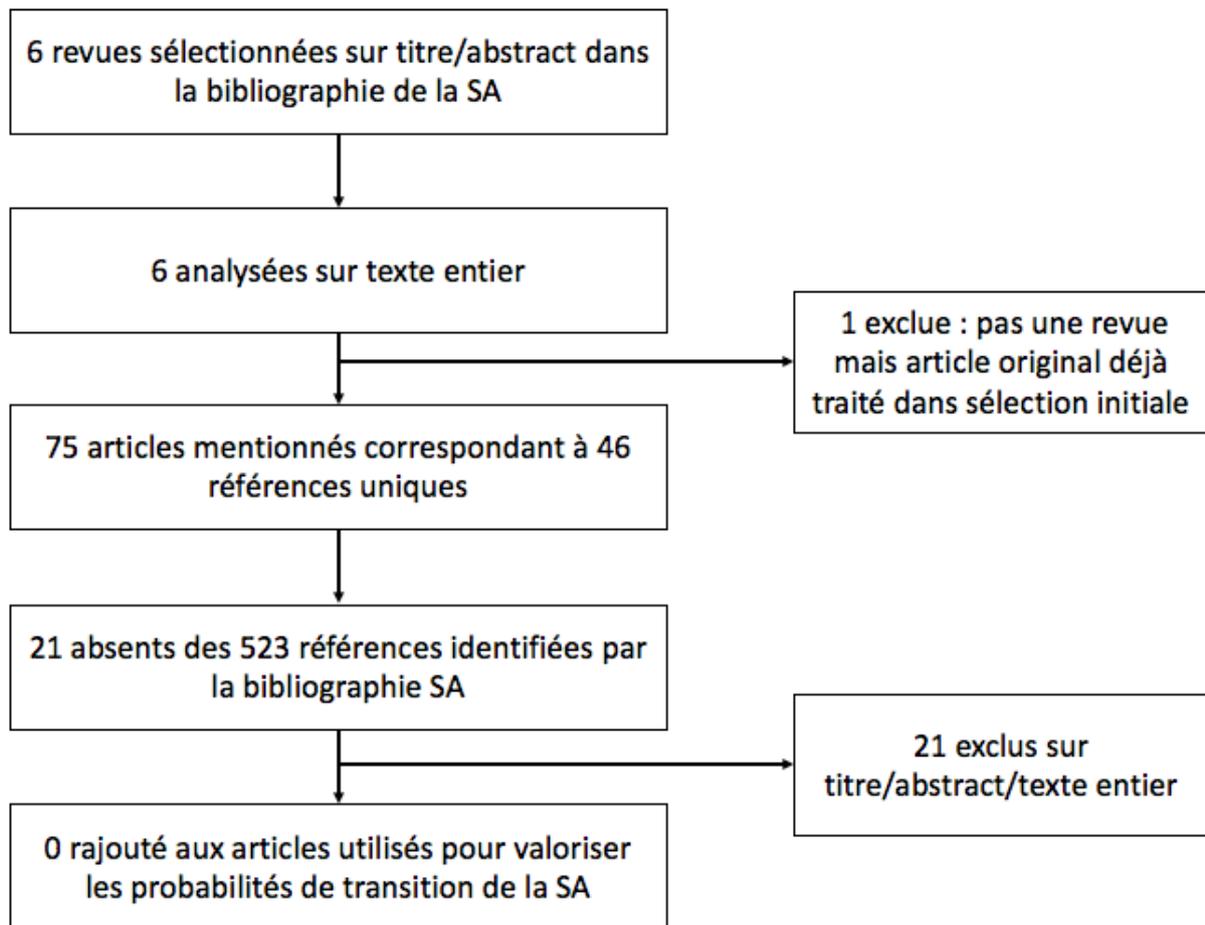
Annexe 4. Modèle de Markov avec représentation des états tunnels



Annexe 5. Diagramme de flux de l'analyse des revues de littérature pour l'HIFU



Annexe 6. Diagramme de flux de l'analyse des revues de littérature pour la surveillance active



Annexe 7. Calcul d'un suivi en personne-année (PA) à partir d'une courbe de survie

Exemple à partir de l'article de Klotz et al. « Long-Term Follow-Up of a Large Active Surveillance Cohort of Patients With Prostate Cancer » utilisé pour valoriser les probabilités de transition des patients du groupe surveillance active vers les états radiothérapie et prostatectomie (34).

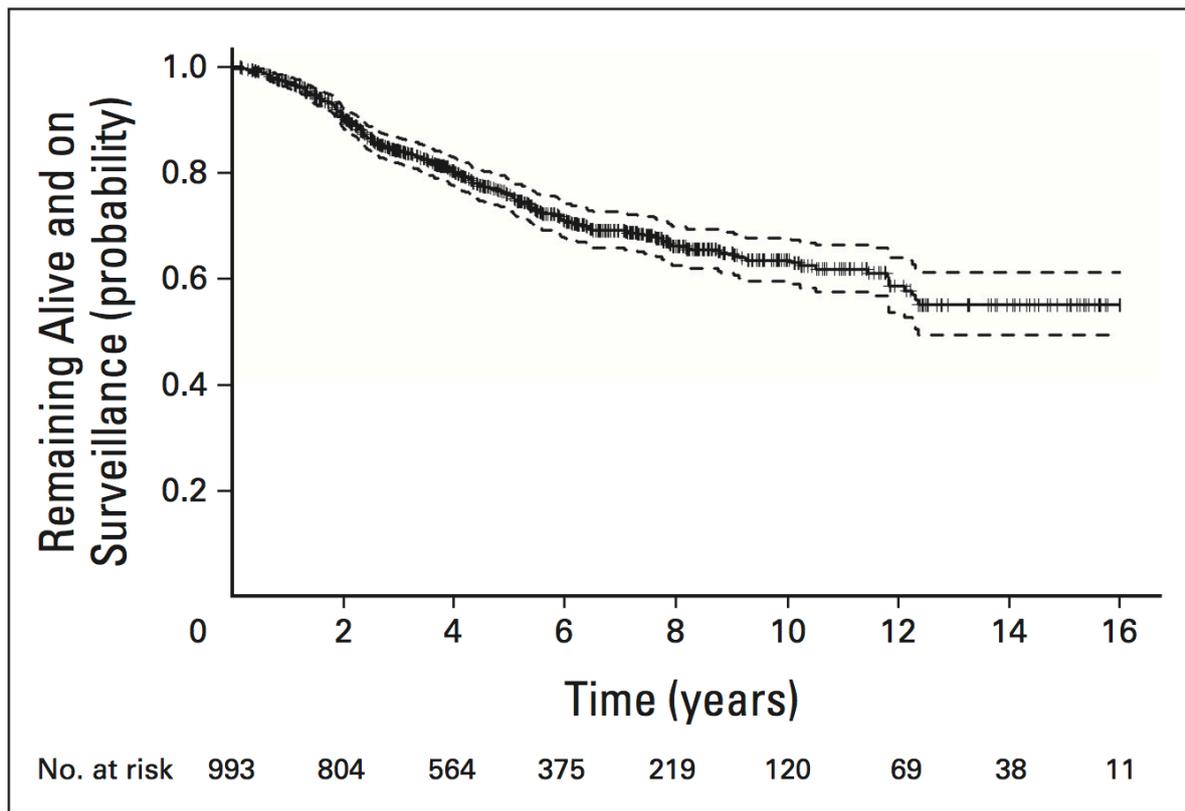


Fig 3. Time to intervention with 95% CIs in all patients.

A partir de la courbe de suivi et du nombre de patients à risque le tableau suivant est construit :

	a	b	c	d
1	993	189	1	189
2	804	240	3	720
3	564	189	5	945
4	375	156	7	1092
5	219	99	9	891
6	120	51	11	561
7	69	31	13	403
8	38	27	15	405
9	11	11	16	176

La colonne « a » correspond au nombre de patients à risque à chaque temps. La colonne b correspond au différentiel de patients à risque entre t+1 et t. La colonne c correspond à $(t+1 + t)/2$.

La colonne d est le produit de c par b. Ainsi, $993 - 804 = 189$ patients étaient à risque à t0 et ne sont plus à risque à t2ans. On considère que ces 189 patients ont été suivis en moyenne 1 an. $804 - 564 = 240$ patients étaient à risque à t2ans et ne sont plus à risque à t4ans. On considère que ces 240 patients ont été suivis en moyenne $(4+2)/2 = 3$ ans.

Le suivi en patients années est finalement obtenu en sommant les résultats de la colonne d. Dans cet exemple il est de 5382 patients-année.

Annexe 8. Exemple d'extraction et calcul de probabilité de transition

Article de Rischmann et al. « Focal High Intensity Focused Ultrasound of Unilateral Localized Prostate Cancer: A Prospective Multicentric Hemiblention Study of 111 Patients » (27).

Extraction de la **population de l'étude** : N = 111

Between November 2009 and August 2014, **111 patients were included** at 10 centers. Demographics and preoperative data are presented in [Table 1](#).

Extraction de la **durée moyenne de suivi** : S = 30,4 mois = 2,53 ans

The mean follow-up was 30.4 mo (SD 14.1), with 71% followed-up longer than 24 mo. Mean PSA nadir was 1.9 ng/ml (SD 1.5), median time to nadir was 5.7 mo (Q1–Q3: 2.8–9.9). Mean PSA at 6 mo, 12 mo, and 24 mo were 2.3 (SD 1.7) ng/ml, 2.5 (SD 2.1) ng/ml, and 2.3 (SD 1.7) ng/ml, respectively. At 2 yr, the mean PSA level decrease was 63% compared with baseline.

Calcul du **suivi en personne-année** :

$$PA = S \times N = 111 \times 2,53 = 281,2 \text{ personnes-année}$$

Extraction des **incidences** :

- 6 prostatectomies radicales (nPR)
- 3 radiothérapie (nRT)

Second line treatments were 16 AS, **six radical prostatectomies, three EBRT**, nine second HIFU treatments (seven focal HIFU and two radical HIFU [with one due to rising PSA without control biopsy]). Four patients had a third line treatment (two EBRT, one radical prostatectomy, and one androgen deprivation therapy; [Fig. 1](#)). The radical treatment-free survival rate at 2 yr was 89% (95% CI: 81–94; [Fig. 2](#)).

- 2 décès

Fourteen patients underwent Clavien Grade III adverse events: 11 Grade IIIa and three Grade IIIb (chronic urine retention leading to TURP). Complications are detailed in [Table 3](#). **Two patients died from other causes**: pancreatic and ethmoidal bone cancers.

Concernant ces deux décès, il n'est pas précisé dans l'article s'ils sont survenus avant ou après un éventuel traitement secondaire. Cette incidence n'est donc pas exploitable.

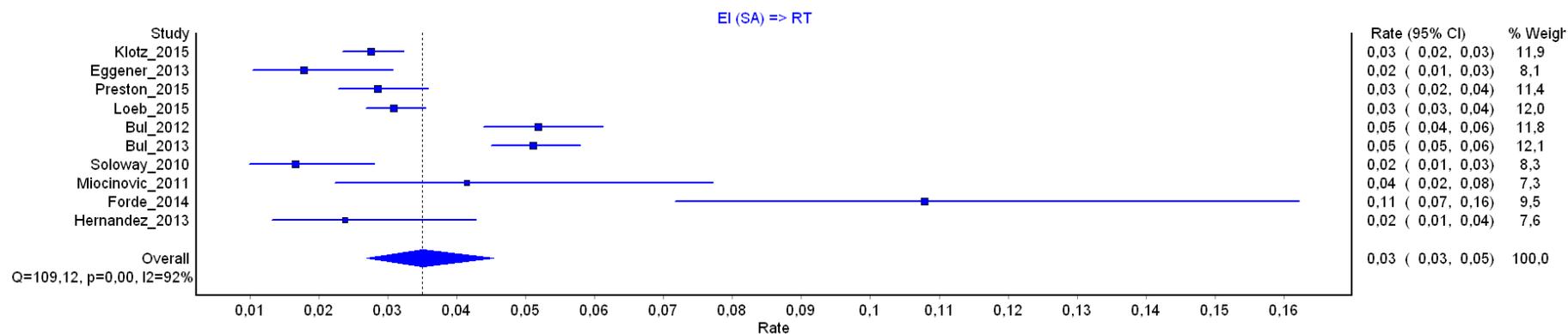
La **probabilité de transition annuelle** de l'état initial HIFU vers prostatectomie radicale est valorisable uniquement dans cet article. Ainsi elle est obtenue directement à partir du **taux d'incidence** (TI) annuel, sans méta analyse.

$$TI = \frac{n(PR)}{PA} = \frac{6}{281,2} = 0,0213371$$

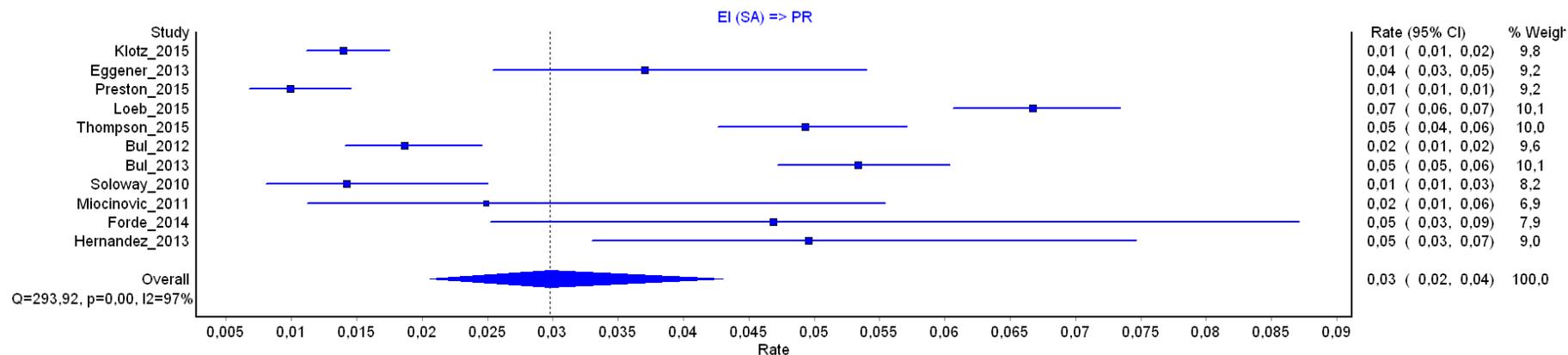
$$P (EI HIFU \text{ vers } PR) = 1 - e^{-TI} = 1 - e^{-0,0213371} = 0,02111$$

Annexe 9. Graphiques en forêt des méta-analyses réalisées pour les probabilités de transition

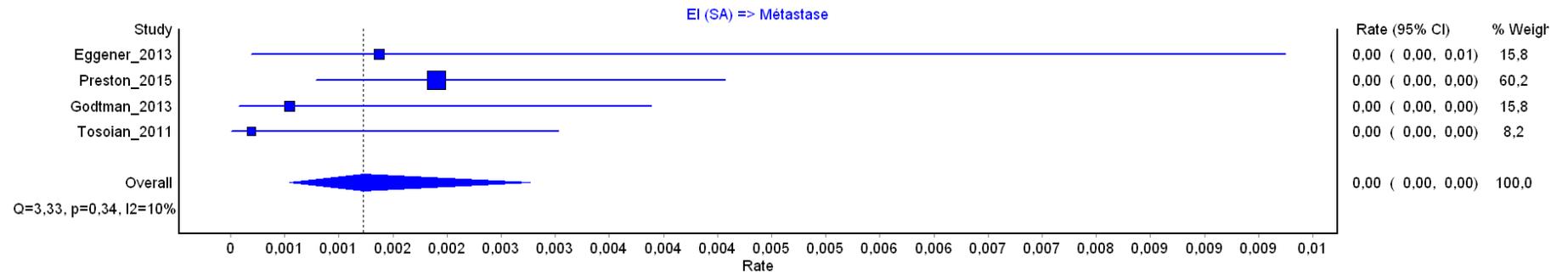
- État initial (surveillance Active) vers radiothérapie



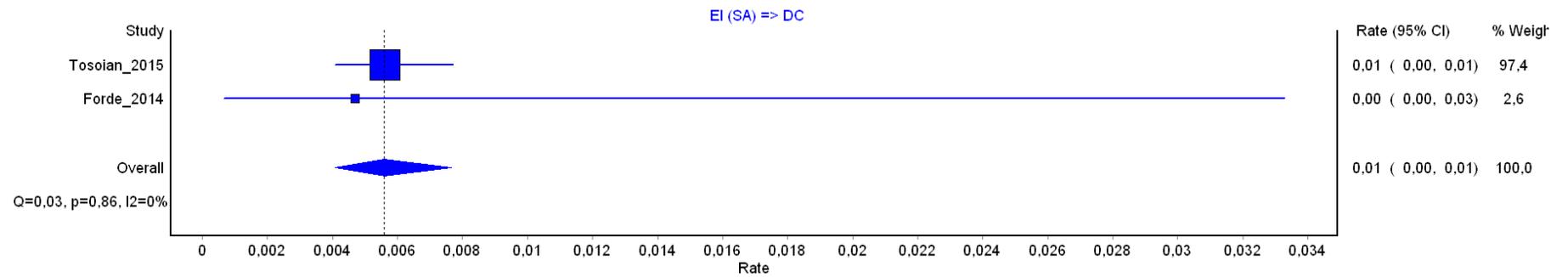
- État initial (surveillance active) vers prostatectomie



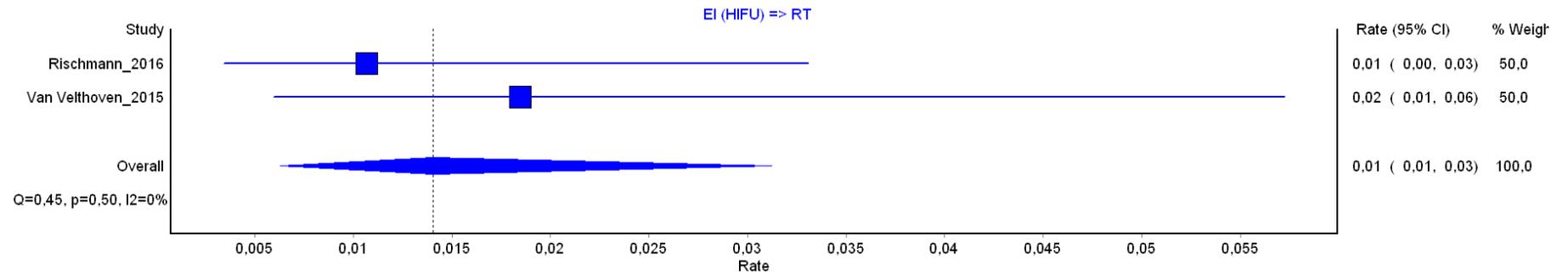
- État initial (surveillance active) vers métastase



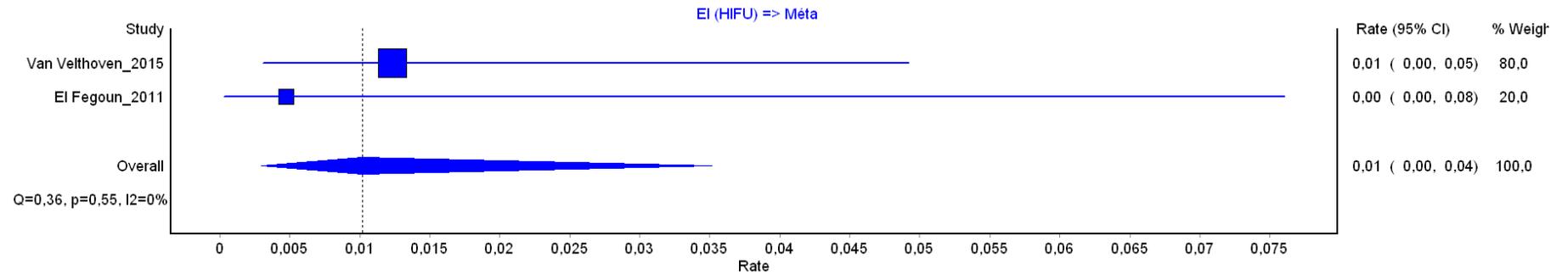
- État initial (surveillance active) vers décès



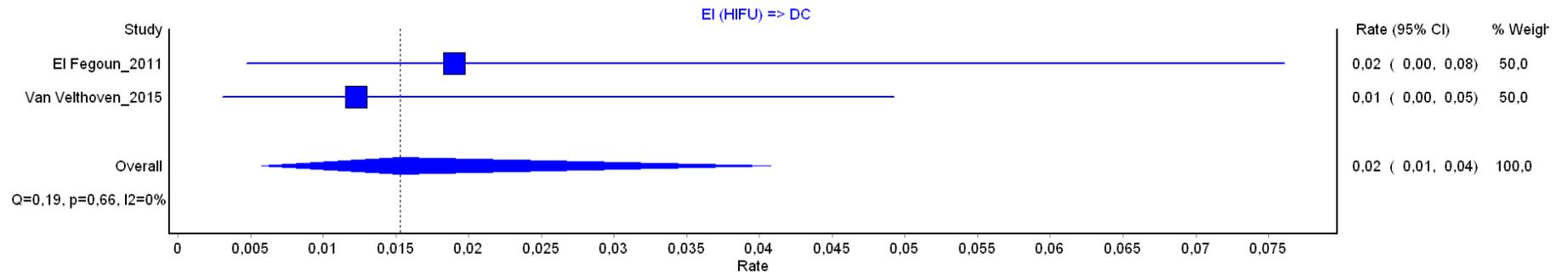
- État initial (HIFU) vers radiothérapie



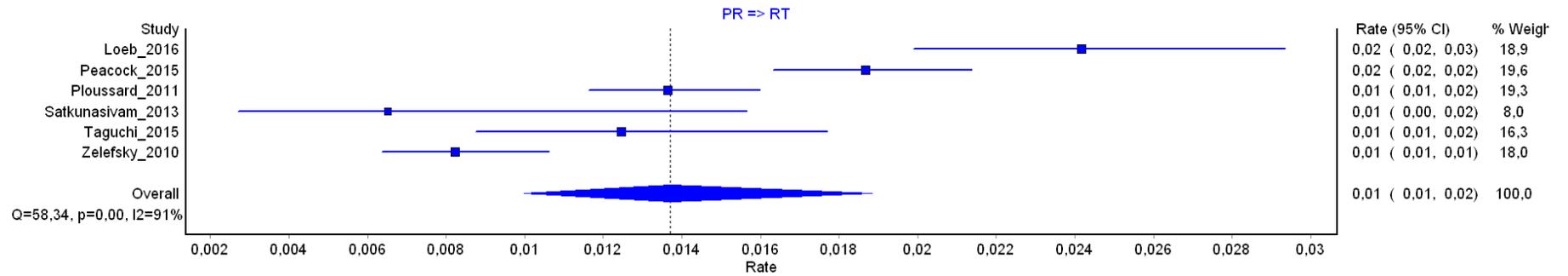
- État initial (HIFU) vers métastase



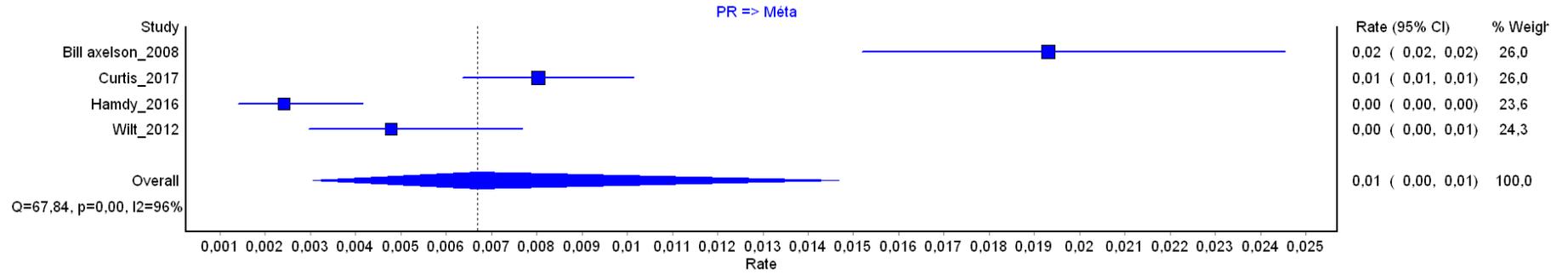
- État initial (HIFU) vers décès



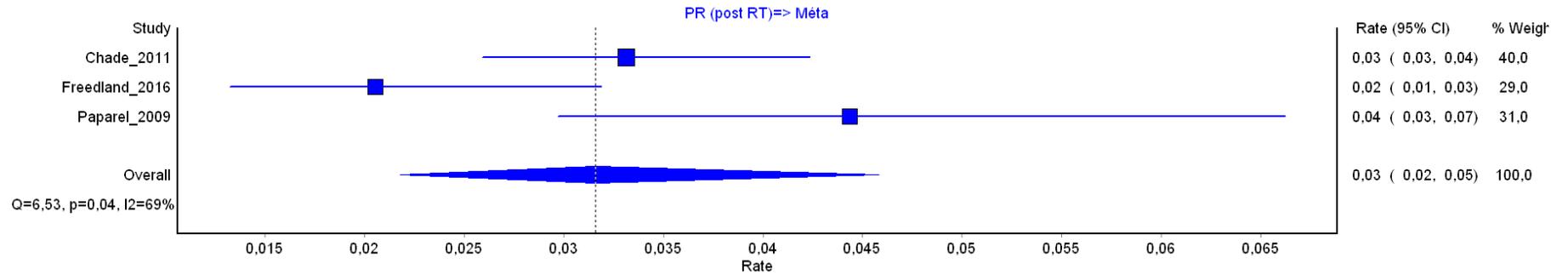
- Prostatectomie vers radiothérapie



- Prostatectomie vers métastase



- Prostatectomie (post radiothérapie) vers radiothérapie



- Radiothérapie vers métastase

