



HAL
open science

Évolution des consommations de soins et des coûts de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules

Valentine Grumberg

► **To cite this version:**

Valentine Grumberg. Évolution des consommations de soins et des coûts de prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03012601

HAL Id: dumas-03012601

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03012601v1>

Submitted on 18 Nov 2020

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2020

EVOLUTION DES CONSOMMATIONS DE SOINS ET DES COÛTS DE PRISE EN
CHARGE DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Valentine GRUMBERG

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 06/11/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mme. Elise BELAIDI-CORSAT

Membres :

M. François-Emery COTTÉ – Directeur de thèse

M. Sylvain KOTZKI – Tuteur Universitaire

Mme. Meriem BOUSSAHOUA

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Michel SEVE

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2020 - 2021

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

| STATUT | NOM | PRENOM | LABORATOIRE |
|-----------------------|--------------------|-------------|--|
| MCF | ALDEBERT | DELPHINE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx |
| PU-PH | ALLENET | BENOIT | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS |
| PU | BAKRI | ABDELAZIZ | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS |
| MAST | BARDET | JEAN-DIDIER | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS |
| MCF | BATANDIER | CECILE | LBFA – INSERM U1055 |
| PU-PH | BEDOUCHE | PIERRICK | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS |
| MCF | BELAIDI-CORSAT | ELISE | HP2, Inserm U1042 |
| MAST | BELLET | BEATRICE | - |
| MCF | BOUCHERLE | BENJAMIN | DPM - UMR 5063 CNRS |
| PU | BOUMENDJEL | AHCENE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | BOURGOIN | SANDRINE | IAB – CRI INSERM U823 |
| MCF | BRETON | JEAN | LCIB – UMR E3 CEA |
| MCF | BRIANCON-MARJOLLET | ANNE | HP2 – INSERM U1042 |
| PU | BURMEISTER | WILHEM | UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS |
| MCU-PH | BUSSER | BENOIT | Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309 |
| Professeur Emérite | CALOP | JEAN | |
| MCF | CAVAILLES | PIERRE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS |
| MCU-PH | CHANOINE | SEBASTIEN | CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309 |
| MCF | CHOISNARD | LUC | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCU-PH | CHOVELON | BENOIT | DPM – UMR 5063 CNRS |
| PU-PH | CORNET | MURIEL | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx |
| Professeur Emérite | DANEL | VINCENT | - |
| PU | DECOUT | JEAN-LUC | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF Emérite | DELETRAZ-DELPORTE | MARTINE | LPSS – EAM 4129 LYON |
| MCF | DEMEILLERS | CHRISTINE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS |
| PU-PH | DROUET | CHRISTIAN | GREPI EA7408 |
| PU | DROUET | EMMANUEL | IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale |
| MCF | DURMORT | CLAIRE | IBS – UMR 5075 CEA CNRS |
| PU-PH | FAURE | PATRICE | HP2 – INSERM U1042 |

Mise à jour le 14/09/2020

| STATUT | NOM | PRENOM | LABORATOIRE |
|------------------------|-----------------|---------------|---|
| MCF | FAURE-JOYEUX | MARIE | HP2 – INSERM U1042 |
| PRCE | FITE | ANDREE | - |
| MCU-PH | GARNAUD | CECILE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX |
| PRAG | GAUCHARD | PIERRE-ALEXIS | - |
| MCU-PH | GERMI | RAPHAELE | IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale |
| MCF | GEZE | ANNABELLE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF Emérite | GILLY | CATHERINE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| PU | GODIN-RIBUOT | DIANE | HP2 – INSERM U1042 |
| Professeure Emérite | GRILLOT | RENEE | - |
| MCF Emérite | GROSSET | CATHERINE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | GUIEU | VALERIE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| AHU | HENNEBIQUE | AURELIE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX |
| MCF | HININGER-FAVIER | ISABELLE | LBFA – INSERM U1055 |
| MCF | KHALEF | NAWEL | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS |
| MCF | KOTZKI | SYLVAIN | HP2 – UMR S1042 |
| MCF | KRIVOBOK | SERGE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| AHU | LEENHARDT | JULIEN | INSERM – U1039 |
| PU | LENORMAND | JEAN-LUC | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX |
| PU | MARTIN | DONALD | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS |
| PRCE | MATTHYS | LAURENCE | - |
| CDD | MAZET | ROSELINE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | MELO DI LIMA | CHRISTELLE | LECA – UMR CNRS 5553 |
| AHU | MINOVES | MELANIE | HP2 – INSERM U1042 |
| PU | MOINARD | CHRISTOPHE | LBFA - INSERM U1055 |
| PU-PH | MOSSUZ | PASCAL | IAB – INSERM U1209 |
| MCF | MOUHAMADOU | BELLO | LECA – UMR 5553 CNRS |
| MCF | NICOLLE | EDWIGE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | OUKACINE | FARID | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | PERES | BASILE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | PEUCHMAUR | MARINE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| PU | PEYRIN | ERIC | DPM – UMR 5063 CNRS |
| AHU | PLUCHART | HELENE | TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, TheReX |
| PU | RACHIDI | WALID | LCIB – UMR E3 CEA |
| MCF | RAVELET | CORINNE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| PU | RIBUOT | CHRISTOPHE | HP2 – INSERM U1042 |
| PAST | RIEU | ISABELLE | - |
| Professeure Emérite | ROUSSEL | ANNE-MARIE | - |

Mise à jour le 14/09/2020

| STATUT | NOM | PRENOM | LABORATOIRE |
|---------------|--------------|----------|-------------------------|
| PU-PH | SEVE | MICHEL | LBFA – INSERM U1055 |
| MCF | SOUARD | FLORENCE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | SPANO | MONIQUE | IBS – UMR 5075 CEA CNRS |
| MCF | TARBOURIECH | NICOLAS | IBS – UMR 5075 CEA CNRS |
| MCF | VANHAVERBEKE | CECILE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | WARTHER | DAVID | DPM – UMR 5063 CNRS |
| PU Emerite | WOUESSIDJEW | DENIS | DPM – UMR 5063 CNRS |

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institute for Advanced Biosciences
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeur des Universités
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Énergie et la Santé
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR: Unité Mixte de Recherche
 UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 14/09/2020

Remerciements

Aux membres du jury,

A Elise Belaidi-Corsat, présidente du jury,

De me faire l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie pour ce que vous m'avez apportée pendant mes études et de continuer à me suivre en acceptant d'évaluer ce travail.

A François-Emery Cotté, directeur de thèse,

Je te remercie sincèrement pour ton accompagnement depuis deux ans et tout ce qui reste à venir. Je te suis reconnaissante de m'avoir fait confiance pour intégrer l'équipe et me former. Tu m'as permis de découvrir l'économie de la santé et de me développer professionnellement.

A Sylvain Kotzki, tuteur universitaire,

Je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner pour cette thèse et de toutes les discussions au préalable, un jury sans vous était inenvisageable. C'est un honneur de pouvoir finaliser mes études avec vous.

A Meriem Boussahoua, membre,

C'est un immense plaisir de te voir dans mon jury pour clôturer mes études de pharmacie. Je nous revois ces longues heures à la bibliothèque, tu m'as vu travailler et c'est en toute logique que je souhaitais que tu juges ce dernier travail.

Aux personnes qui m'ont accompagnée pour cette dernière année d'étude,

Un immense merci à toute l'équipe MESP de Bristol Myers Squibb.

Anne-Francoise, tu m'as intégrée dans une très belle équipe et m'a permis de me développer professionnellement pour accomplir mes projets. Je te suis sincèrement reconnaissante.

Hervé, un grand merci pour ton encadrement cette année. Je retiens ton aide précieuse pour m'améliorer dans mes présentations écrites et orales.

Sébastien, c'est un plaisir d'avoir pu travailler avec toi dans le cadre de notre projet commun. Quel bel accomplissement de finir sur une communication à l'ISPOR.

Bruno, ce fut un plaisir de travailler à tes côtés pendant ces deux dernières années.

Alejandra, c'était un plaisir de pouvoir évoluer pendant deux ans à tes côtés. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

Aïssata, je te remercie pour toutes discussions que nous avons pu avoir. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

A Isabelle Borget, je te suis très reconnaissante de m'avoir acceptée dans ton master et de tout ce que tu as fait pour nous malgré l'année riche en rebondissements.

Remerciements personnels,

A mes parents, sans qui, rien n'aurait été possible. Je vous remercie de m'avoir fait confiance et de votre soutien au cours de ces études !

A ma sœur, je te remercie de ta présence dans ma vie. Tu m'as inspirée et initiée à la recherche.

A toute ma famille, un grand merci pour votre accompagnement au cours de mes études.

A Fanny et Méli, 19 ans depuis notre rencontre et encore de belles années à venir.

A Léa, mon acolyte des années lycées. Il ne reste que les bons souvenirs.

A Yohan, pour toutes ces heures au téléphone.

A Pauline, Manon et Raphaël, heureusement que vous étiez là pour cette dernière année.

A Emilie, de Sanofi à aujourd'hui, il s'en sera passé des choses. Merci la détective.

A l'îlot, même s'il a bien changé depuis, je ne vous oublie pas. Merci pour ces moments passés ensemble.

A mes amies de pharma :

Cordélia, la première, présente depuis le début, tu as réussi à me faire aimer Grenoble et me faire devenir grenobloise ! Sans toi, je n'aurais sûrement pas réussi ces études.

Marion, la plus sucrée d'entre nous, tu nous auras inspiré les déclarations et la *one life* stratégie (et puis première partenaire de coinche...)

Emmanuelle, gros bébé, le coffre bien rempli de Jacko et les danses endiablées de Gwada laisseront de bons souvenirs (sans rancune pour les pétards...)

Aziza, drama queen, quel plaisir de te retrouver à Paris ! Arrêtes les tuto beauté et occupe-toi de tes pieds.

Virginie, n'arrête pas de parler de toi à la troisième personne en Suisse. Tu m'auras fait découvrir de belles émissions pendant notre colocation.

Lucie, nos midis n'auraient pas été les mêmes sans nos plats picard chez toi et tes expressions. Et dire qu'on croyait que tu étais fan de Johnny depuis toutes ces années...

Mouss, tu resteras la meilleure pour raconter mes anecdotes de vie mais pense à passer aux tiennes ! En claquettes/chaussettes ou mocassins/chaussettes et bob, tu es prête pour briller. Il est important de conclure par te remercier pour la chimie orga.

Et à tous les autres.

Table des matières

| | |
|---|----|
| REMERCIEMENTS | 5 |
| LISTE DES FIGURES | 10 |
| LISTE DES TABLEAUX | 11 |
| ABREVIATIONS | 12 |
| INTRODUCTION | 13 |
| PARTIE 1 – ETAT DES LIEUX : LE CANCER DU POUMON ET LES DONNEES DE VIE REELLE | 16 |
| 1. Généralités sur le cancer du poumon | 16 |
| 1.1. Epidémiologie en France..... | 16 |
| 1.2. Physiopathologie et prise en charge | 17 |
| 1.3. Evolution de la prise en charge | 29 |
| 1.4. Fardeau économique du cancer du poumon | 31 |
| 2. Place des données de vie réelle en France | 34 |
| 2.1. Définitions..... | 34 |
| 2.2. L'évolution des bases médico-administratives en France | 36 |
| 2.3. Les données disponibles dans le SNDS | 43 |
| 2.4. Accès ponctuel aux données du SNDS | 46 |
| 2.5. Intérêts et limites du SNDS..... | 48 |
| PARTIE 2 - METHODE & RESULTATS | 50 |
| 1. Objectifs | 50 |
| 2. Méthode | 50 |
| 2.1. Sources de données | 51 |
| 2.2. Critères d'inclusion | 51 |
| 2.3. Schéma de l'étude | 52 |
| 2.4. Données recueillies | 53 |
| 2.5. Analyses statistiques | 56 |
| 3. Résultats | 57 |
| 3.1 Caractéristiques de la cohorte | 57 |
| 3.2. Analyse trimestrielle de la cohorte globale | 64 |
| 3.3 Analyse annuelle de la cohorte globale..... | 75 |
| 3.4 Analyse de la sous-population traitée au moins 6 mois | 82 |
| PARTIE 3 - DISCUSSION | 90 |
| 3.1 Caractéristiques de la cohorte | 90 |

| | |
|--|------------|
| 3.2 Les critères de jugement..... | 96 |
| 3.3 Analyses des résultats et comparaison avec la littérature..... | 98 |
| 3.4 Forces et limites de l'étude | 107 |
| CONCLUSION..... | 110 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 112 |
| ANNEXES..... | 118 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 - 8ème classification TNM du cancer du poumon (Source : Institut national du cancer) | 19 |
| Figure 2 - 8ème édition de la classification TNM du cancer du poumon version française et stades associés (Source : Institut national du cancer) | 20 |
| Figure 3 - Liste des analyses de biologie moléculaire pour le CBNPC de stade avancé (source : Référentiels AURA) | 22 |
| Figure 4 - Arbre décisionnel pour les carcinomes épidermoïdes de stade IV (Source : Référentiels AURA) | 24 |
| Figure 5 : Arbre décisionnel pour les carcinomes non épidermoïdes de stade IV (Source : Référentiels AURA) | 26 |
| Figure 6 - Arbre décisionnel des traitements de deuxième ligne du CBNPC (Source : Référentiels AURA) | 29 |
| Figure 7 - Evolution des systèmes d'information (Source : Assurance Maladie) | 38 |
| Figure 8 - Portail SNDS (source : SNDS) | 43 |
| Figure 9 - Procédure d'accès aux données du SDNS | 47 |
| Figure 10 - Schéma de l'étude | 52 |
| Figure 11 - Courbe de survie globale | 61 |
| Figure 12 - Evolution de la proportion de patients hospitalisés | 66 |
| Figure 13 - Evolution du nombre de séances par patient en ambulatoire | 67 |
| Figure 14 - Décomposition des séances ambulatoires | 68 |
| Figure 15 - Evolution du nombre de séjours en hospitalisation complète par patient | 69 |
| Figure 16 - Evolution du nombre de jours cumulés d'hospitalisation par patient | 70 |
| Figure 17 - Evolution du nombre de jours cumulés d'hospitalisation par patient selon le type d'hospitalisation | 71 |
| Figure 18 - Synthèse des coûts moyens par patient par poste de coût | 72 |
| Figure 19 - Comparaison du coût moyen par patient entre la méthode classique et la méthode de Bang et Tsiatis | 75 |
| Figure 20 - Proportion de patients ayant recours à un séjour hospitalier par année | 76 |
| Figure 21 - Evolution du nombre de séances ambulatoires par patient | 77 |
| Figure 22 - Décomposition annuelle des séances ambulatoires | 78 |
| Figure 23 - Décomposition des jours cumulés d'hospitalisations | 79 |
| Figure 24 - Description des coûts au cours du suivi | 81 |
| Figure 25 - Détail des postes de coûts des séjours hospitaliers | 82 |
| Figure 26 - Proportion de la sous-population ayant recours à un séjour hospitalier | 84 |
| Figure 27 - Evolution du nombre moyen de séances par patient dans la sous-population | 85 |
| Figure 28 - Détail de l'évolution du nombre de séances par patient dans la sous-population | 86 |
| Figure 29 - Détail du nombre moyen de jours cumulés d'hospitalisations dans la sous-population | 87 |
| Figure 30 - Evolution des coûts totaux de la sous-population | 88 |
| Figure 31 - Détail des postes de coûts de la sous-population | 89 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau I - Caractéristiques sociodémographiques de la cohorte UNIVOC..... | 58 |
| Tableau II - Caractéristiques du CBNPC et comorbidités | 60 |
| Tableau III - Caractéristiques sociodémographiques cohorte patients traités au moins 6 mois.. | 63 |
| Tableau IV - Evolution du nombre de patients à risque et de séjours hospitaliers..... | 65 |
| Tableau V - Synthèse des coûts moyens par patient | 73 |
| Tableau VI - Evolution des coûts moyens par patient - Méthode de Bang et Tsiatis | 74 |
| Tableau VII - Nombre de patients à risque par année | 75 |
| Tableau VIII - Evolution du nombre de séjours hospitaliers | 76 |
| Tableau IX - Description des hospitalisations..... | 79 |
| Tableau X - Comparaison statistique des coûts..... | 81 |
| Tableau XI - Evolution du nombre de séjours de la sous-population | 83 |
| Tableau XII - Evolution du nombre d'hospitalisations et du nombre de jours cumulés par patient dans la sous-population | 86 |

Abréviations

| | |
|---------|--|
| ACE | Actes et consultations externes |
| ALD | Affections longue durée |
| ALK | Anaplastic lymphoma kinase |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| ATIH | Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation |
| ATU | Autorisation temporaire d'utilisation |
| AURA | Auvergne Rhône Alpes |
| BCMD | Base de Causes Médicales de Décès |
| CBNPC | Cancer bronchique non à petites cellules |
| CBPC | Cancer bronchique à petites cellules |
| CépiDC | Centre d'épidémiologie sur les Causes Médicales de Décès |
| CH | Centre Hospitalier |
| CHU | Centre Hospitalier Universitaire |
| CLCC | Centre de Lutte contre le cancer |
| CNAM | Caisse nationale d'assurance maladie |
| CNIL | Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés |
| CSBM | Consommations de soins et de biens médicaux |
| CT | Commission de la Transparence |
| DVR | Données en vie réelle |
| EGB | Echantillon général des bénéficiaires |
| EGFR | Epidermal Growth Factor |
| HAD | Hospitalisation à domicile |
| HAS | Haute autorité de santé |
| HDH | Health Data Hub |
| IASLC | International Association for the Study of Lung Cancer |
| IHC | Immunohistochimie |
| ICI | Inhibiteur de point de contrôle de l'immunité |
| ISPOR | <i>International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> |
| JO | Journal officiel |
| MCO | Médecine, Chirurgie, Obstétrique |
| ONDAM | Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie |
| PD-L1 | Programmed death-ligand 1 |
| PS | <i>Performance status</i> |
| PRO | <i>Patient reported outcomes</i> |
| RCP | Réunion de concertation pluridisciplinaire |
| RIM-P | Recueil d'information médicalisée en psychiatrie |
| ROS1 | Proto-oncogene 1 |
| SNIIRAM | Système National Inter Régimes d'Assurance Maladie |
| SSR | Soins de suite et réadaptation |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) |

Introduction

Les maladies transmissibles ont longtemps été la principale cause de décès dans le monde. L'émergence des antibiotiques, des antiviraux et l'évolution des habitudes de vie ont permis la diminution de cette cause de décès particulièrement dans les pays développés. Aujourd'hui, les maladies non transmissibles sont la principale cause de décès et la part associée aux cancers est en augmentation.

En Europe, chez l'homme, les cinq principales localisations de cancers en termes d'incidence sont la prostate (21,8%), le poumon (15,1%), le colon et le rectum (13,2%), la vessie (7,5%) et la tête et le cou comprenant les lèvres, la bouche et le pharynx (4,3%). Les principaux cancers en matière de mortalité sont légèrement différents. Le cancer du poumon est en première position (24,8%), suivi du cancer colorectal (12,0%), du cancer de la prostate (10,0%), du pancréas (6,0%) et le cancer de l'estomac (6,7%). Chez la femme, les cancers les plus fréquents sont : le sein (26,2%), le colorectal (12,3%), le poumon (8,5%), l'utérus (6,6%) et le mélanome (3,9%). Concernant la mortalité, le cancer du sein conserve sa première position (16,2%) mais le cancer du poumon (14,2%) passe devant le cancer colorectal (13,2%). Ce dernier est suivi du cancer du pancréas (7,4%) et du cancer des ovaires (5,2%).¹

De manière générale, l'incidence et la mortalité par cancer est en augmentation dans le monde. L'explication est complexe mais est en partie causée par la croissance de la population mondiale, le vieillissement de celle-ci ainsi que l'évolution des habitudes de vie.² Cependant, ces dernières années, le taux de mortalité des cancers a diminué.³ A titre d'exemple, en France, le nombre de décès a augmenté de 6% chez l'homme et 26% chez la femme entre 1990 et 2018 tandis que le taux de mortalité a diminué de 1,8% par

¹ Ferlay et al., « Cancer Incidence and Mortality Patterns in Europe ».

² Bray et al., « Global Cancer Statistics 2018 ».

³ Carioli et al., « European Cancer Mortality Predictions for the Year 2020 with a Focus on Prostate Cancer ».

an chez l'homme et de 0,8% chez la femme.⁴ La diminution du taux de mortalité par cancer s'explique par la prévention et la lutte des facteurs de risque, l'amélioration des techniques diagnostiques et la mise sur le marché de nouveaux traitements. En effet, durant de nombreuses années, le traitement des cancers était conventionnel et se faisait par chimiothérapie. Dernièrement, le développement de la médecine de précision avec notamment l'émergence des thérapies ciblées et des immunothérapies a permis l'amélioration de la survie des patients atteints de cancers métastatiques notamment dans le cancer du poumon. L'émergence de ces innovations génère néanmoins une augmentation des dépenses de prise en charge.

En France, les dépenses annuelles remboursées par l'Assurance Maladie sont définies par l'Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie (ONDAM). Il est composé des objectifs de dépenses relatifs à la maladie, les accidents du travail, la vieillesse et la famille. La catégorie maladie représente approximativement la moitié des dépenses. Cependant, l'ONDAM maladie ne présente que trois quarts des dépenses totales de santé puisqu'il ne s'intéresse qu'aux dépenses de santé remboursées par l'assurance maladie. L'indicateur sur la consommation de soins et de biens médicaux (CSBM) permet d'évaluer les dépenses engagées de la Sécurité Sociale mais également les dépenses de l'Etat, des collectivités locales, des complémentaires et des ménages. La CSBM se décompose en cinq catégories : la consommation de soins hospitaliers, la consommation de soins de ville, la consommation de médicaments en ambulatoire, la consommation d'autres biens médicaux et la consommation de transport sanitaire. La Sécurité Sociale est le principal financeur de la CSBM et sa part dans le financement augmente continuellement en raison en particulier de l'accroissement du nombre de patients concernés par l'exonération du ticket modérateur.^{5,6} Cette exonération est réalisée pour les patients atteints d'affections longue durée (ALD).⁷ Il existe aujourd'hui trente ALD dont les cancers font partie.

⁴ Institut National du Cancer, « Rapport - Volume 1 - Tumeurs solides - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - juillet 2019 - Ref : RATSINCENAT19 ».

⁵ « Projet de loi de financement de la sécurité sociale 2020 - Dossier de presse ».

⁶ « Projet de loi de financement de la sécurité sociale 2020 - Annexe 7 ».

⁷ INSEE, « Dépenses de santé – Tableaux de l'économie française | Insee ».

Les dépenses totales liées aux cancers sont en augmentation tout comme les dépenses moyennes par patient. En 2016, les cancers représentaient le groupe de pathologies entraînant la plus grande dépense moyenne par patient. Une analyse particulière a été portée sur les trois cancers les plus fréquents en France pour chaque sexe soit le cancer du sein, de la prostate, du colon et du poumon. Le cancer du poumon, bien qu'il soit le plus faible en effectif, correspond au cancer entraînant le plus de dépenses par patient. Les hospitalisations correspondent au poste de coût le plus important. La place des soins et des médicaments dispensés en ville est minoritaire dans la dépense totale par patient. Au sein des hospitalisations, la part des médicaments de la liste en sus est en baisse entre 2012 et 2016 suite aux baisses de prix de certains médicaments. Cependant, lors de ces analyses, les immunothérapies n'étaient pas prises en compte.⁸ Depuis l'arrivée de ces traitements, peu de données sont disponibles sur les postes de consommation de soins et les coûts de la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules en France. Une interrogation particulière se pose concernant l'impact des immunothérapies sur les dépenses de santé mais également sur la possible modification des postes de consommation de soins.

Ce projet retrace une étude réalisée à partir du système national des données de santé afin d'évaluer les postes de consommation de soins, les coûts et leurs évolutions pendant trois années de suivi dans le cancer du poumon. La première partie présentera un état des lieux du cancer du poumon à travers l'épidémiologie et la prise en charge en France. De plus, les données de vie réelle seront définies et les bases de données disponibles en France seront exposées. La deuxième partie sera consacrée aux objectifs, la méthodologie et les résultats de l'étude menée. Enfin, la troisième partie permettra de discuter les résultats obtenus et de les mettre en perspective avec les informations disponibles dans la littérature.

⁸ Assurance Maladie, « Rapport charges et produits (2019) ».

Partie 1 – Etat des lieux : le cancer du poumon et les données de vie réelle

1. Généralités sur le cancer du poumon

1.1. Epidémiologie en France

Le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme et le troisième chez la femme en France. En 2018, 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués en France métropolitaine. Il s'agit d'un cancer avec un mauvais pronostic qui conduit à approximativement à 33 000 décès par an. Il représente la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme de décès pour cancer. Il s'agit d'un cancer à prédominance masculine puisque 67% des nouveaux cas en 2018 étaient des hommes. Cependant, depuis 1990, l'écart d'incidence entre les deux sexes diminue avec une forte augmentation chez la femme et une stabilisation chez l'homme.

Les âges médians de diagnostic sont relativement similaires chez la femme et l'homme, 65 et 67 ans respectivement.⁴

Le cancer du poumon est souvent diagnostiqué tardivement avec une estimation de 40 à 55% au stade IV, c'est-à-dire métastatique. Plus le diagnostic est tardif, plus le pronostic est mauvais. Lors d'un diagnostic au stade métastatique, la survie à 5 ans est estimée à moins de 4% alors qu'elle est de plus de 50% au stade localisé.⁹

De manière générale, il est estimé que 41% des cancers pourraient être évités. Ce pourcentage est très dépendant de la localisation de la tumeur mais le cancer du poumon est l'un des plus dépendants des facteurs de risques modifiables c'est-à-dire lié au mode de vie ou à l'environnement. Aussi, l'association d'un cancer du poumon avec un facteur de risque modifiable est de 93% chez l'homme et 73,9% chez la femme. Cette part de comportement est fortement liée au tabagisme, actif ou passif.¹⁰

⁹ Institut National du Cancer, « Guide du parcours de soins - Cancers broncho-pulmonaires ».

¹⁰ Institut National du Cancer, « Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019) - Ref : ETKAFR19 ».

Ce cancer est particulièrement marqué par un gradient socio-économique. De nombreuses études ont montré que les personnes avec un indice de défavorisation sociale plus important seraient plus touchées par le cancer du poumon et un retard d'accès aux soins. Ce retard d'accès se traduit notamment par des différences de survie.¹¹⁻¹²

1.2. Physiopathologie et prise en charge

La prise en charge des cancers bronchiques dépend de plusieurs facteurs :

- Le patient : son âge, son statut de performance ECOG PS correspondant à son état général, de ses comorbidités, de sa situation sociale ;
- La pathologie : le stade de la maladie et le type histologique.

1.2.a Histologie

Les cancers du poumon sont classés en fonction de l'origine des cellules des bronches dont ils sont issus. La classification est fonction de l'aspect des cellules étudiées lors d'un examen anatomopathologique. Les deux principaux sont :

- Le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) qui représente 15% des cancers du poumon,
- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) qui représente 85% des cancers du poumon.¹³

Le CBNPC possède majoritairement trois sous-types histologiques¹⁴:

- L'adénocarcinome,
- Le carcinome épidermoïde représentant 25 à 30% des CBNPC,
- Le carcinome à grandes cellules.

¹¹ Chouaïd et al., « Survival Inequalities in Patients with Lung Cancer in France ».

¹² Baysson, « Environnement socio-économique et incidence des cancers en France - Publications de référence.pdf ».

¹³ Couraud et al., « Cancer bronchique non à petites cellules 15ème édition - Référentiels Auvergne Rhône-Alpes ».

¹⁴ Institut National du Cancer, « Les traitements des cancers du poumon - Ref : GUIPOUMON17 ».

L'histologie du cancer du poumon a des conséquences sur l'évolution et le pronostic de la maladie, les molécules prescrites et la réponse aux traitements. Seule la prise en charge du CBNPC sera décrite dans ce travail.

1.2.b Les stades de la maladie

Le stade de la maladie est défini grâce à la classification internationale TNM. Elle se base sur trois critères. La taille de la tumeur primaire correspondant à la lettre T, l'atteinte éventuelle de ganglions lymphatiques correspondant au N et la présence éventuelle de métastases correspondant au M. La dernière actualisation proposée par l'*International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) International Staging Project* a été publiée en janvier 2016.¹⁵ La version française de la 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon a été adaptée dans le référentiel Auvergne-Rhône-Alpes du cancer bronchique non à petites cellules.

¹⁵ Goldstraw et al., « The IASLC Lung Cancer Staging Project ».

| | | |
|------------------|---|---|
| | Tx | Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques. |
| | T0 | Absence de tumeur identifiable. |
| | Tis | Carcinome <i>in situ</i> . |
| T - Tumeur | T1 | Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches). |
| | T1a(mi) | Adénocarcinome minimalement-invasif |
| | T1a | ≤ 1 cm |
| | T1b | > 1 cm et ≤ 2 cm |
| | T1c | > 2 cm et ≤ 3 cm |
| | T2 | Tumeur de plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins , avec quelconque des éléments suivants : -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire) |
| | T2a | > 3 cm mais ≤ 4 cm |
| | T2b | > 4 cm mais ≤ 5 cm |
| | T3 | Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins , ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde. |
| | T4 | Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon. |
| N - Adénopathies | Nx | Envahissement locorégional inconnu. |
| | N0 | Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux. |
| | N1 | Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe. |
| | N2 | Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux |
| N3 | Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales. | |
| Métastases | M0 | Pas de métastase à distance. |
| | M1 | Existence de métastases : |
| | M1a | Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne |
| | M1b | 1 seule métastase dans un seul site métastatique |
| M1c | Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints | |

Figure 1 - 8ème classification TNM du cancer du poumon (Source : Institut national du cancer)

CLASSIFICATION PAR STADE

| | | | |
|--------------------------|---------------|-------------------|-------------|
| Carcinome occulte | Tx N0 M0 | Stade IIIA | T1,2 N2, M0 |
| Stade 0 | Tis N0 M0 | | T3 N1 M0 |
| Stade IA-1 | T1a(mi) N0 M0 | | T4 N0,1 M0 |
| | T1a N0 M0 | Stade IIIB | T1,2 N3 M0 |
| Stade IA-2 | T1b N0 M0 | | T3,4 N2 M0 |
| Stade IA-3 | T1c N0 M0 | Stade IIIC | T3,4 N 3 M0 |
| Stade IB | T2a N0 M0 | Stade IV-A | Tout M1a |
| Stade IIA | T2b N0 M0 | | Tout M1b |
| Stade IIB | T1,2 N1 M0 | Stade IV-B | Tout M1c |
| | T3 N0 M0 | | |

| | N0 | N1 | N2 | N3 | M1a-b Tout N | M1c Tout N |
|-----|------|------|------|------|-----------------|---------------|
| T1a | IA-1 | IIB | IIIA | IIIB | IV-A | IV-B |
| T1b | IA-2 | IIB | IIIA | IIIB | IV-A | IV-B |
| T1c | IA-3 | IIB | IIIA | IIIB | IV-A | IV-B |
| T2a | IB | IIB | IIIA | IIIB | IV-A | IV-B |
| T2b | IIA | IIB | IIIA | IIIB | IV-A | IV-B |
| T3 | IIB | IIIA | IIIB | IIIC | IV-A | IV-B |
| T4 | IIIA | IIIA | IIIB | IIIC | IV-A | IV-B |

Figure 2 - 8ème édition de la classification TNM du cancer du poumon version française et stades associés (Source : Institut national du cancer)

Les informations obtenues lors de l'examen anatomopathologique et de l'imagerie permettent de choisir la prise en charge la plus adaptée et en accord avec les dernières recommandations.

1.2.c La prise en charge du CBNPC métastatique

Les dernières recommandations de prise en charge du CBNPC sont issues des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique 16^{ème} édition, publiés en 2020.¹⁶

1.2.c.1 Traitement de 1^{ère} ligne des stades IV

Lors du diagnostic, qu'il soit au stade IIIA non résécable ou IV, une recherche d'altérations moléculaires doit être systématiquement réalisée chez les patients atteints de CBNPC non épidermoïde ou les patients atteints de CBNPC épidermoïde non-fumeurs à un stade avancé.

¹⁶ Couraud, « Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique ».

Ces altérations correspondent à des anomalies moléculaires des cellules tumorales et sont recherchées sur du tissu après une biopsie ou sur de l'ADN tumoral circulant. Chez les patients non-fumeurs correspondant à une consommation de moins de cent cigarettes au cours de la vie, et présentant une forte séquence d'altération moléculaire, il est recommandé d'avoir une analyse exhaustive de biologie moléculaire avant l'instauration du traitement. Les principales altérations moléculaires possédant une prise en charge thérapeutique spécifique sont l'*epidermal growth factor* (EGFR), l'*anaplastic lymphoma kinase* (ALK) et le réarrangement *Proto-Oncogene 1, Receptor tyrosine kinase* (ROS1). En 2017, il est estimé que 13,0% des patients sont porteurs d'une mutation EGFR, 2,6% sont porteurs d'une translocation ALK et 1,5% sont porteurs d'un réarrangement ROS1.¹⁷

Lorsque ces mutations sont détectées, les traitements de référence sont des thérapies ciblées appelées inhibiteurs de tyrosine kinase. Ces thérapies permettent d'inhiber de façon sélective l'activité des protéines ciblées qui sont impliquées dans le développement tumoral. Il existe d'autres addictions oncogéniques qui n'ont actuellement pas de traitement homologué.

Lors du diagnostic d'un CBNPC à un stade avancé, il est également recommandé de rechercher l'expression du *Programmed cell Death ligand1* (PD-L1). Le résultat permettra de savoir si le patient sera éligible ou non à une prise en charge par inhibiteur de point de contrôle immunitaire (ICI), anti-PD1 ou anti-PD-L1.

Les recommandations AURA proposent une liste minimale d'analyses de biologie moléculaire à réaliser avant l'instauration d'une première ligne ou deuxième ligne de traitement. Ainsi, avant l'instauration de la première ligne et lors du diagnostic initial, la recherche du PD-L1, de l'EGFR, des fusions ALK, du ROS 1 et du *Kristen rat sarcoma viral* (KRAS) est recommandée. Les résultats permettent d'adapter au mieux la prise en charge médicamenteuse des patients.

Ce panel est présenté dans la Figure 3 :

¹⁷ Institut National du Cancer, « Activité détaillée de génétique somatique dans le cancer du poumon en 2017 ».

| | Avant L1 | Avant L2 |
|------------|-----------|----------|
| PDL1 | IHC | |
| EGFR | | |
| KRAS | | |
| BRAF | | |
| HER2 | | |
| MET ex14 | | |
| Autres MET | | |
| ALK | IHC | |
| ROS1 | | |
| RET | si dispo | si dispo |
| NTRK | | |
| NRG1 | | si dispo |
| RB1 | IHC / TNE | |
| STK11 | TNE | |
| TP53 | TNE | |

Légende

- Avoir le résultat systématiquement
- En option
- IHC Immuno-Histochimie
- Technique habituelle/disponible si vide
- TNE En cas de Tumeur Neuro-endocrine (hors CBPC)

Figure 3 - Liste des analyses de biologie moléculaire pour le CBNPC de stade avancé (source : Référentiels AURA)

- Carcinome épidermoïde

Lorsqu'un patient n'est pas éligible à un traitement par thérapie ciblée, les résultats de l'expression du PD-L1 sont étudiés. Le PD-L1 est le ligand de la molécule de co-stimulation PD-L1 exprimé à la surface des lymphocytes T.

Chez les patients ayant une forte expression du PD-L1, soit supérieure ou égale à 50%, et avec un bon score de performance ECOG PS, le traitement de référence est Keytruda® (pembrolizumab) en monothérapie toutes les trois semaines. Cette prise en charge est également envisageable chez les patients avec un score ECOG PS égal à 2 après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Pembrolizumab a récemment été évalué par la Commission de la Transparence (CT) - instance scientifique chargée de donner un avis aux ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale sur la prise en charge des médicaments - afin d'obtenir un remboursement dans le traitement en première ligne des patients adultes atteints de CBNPC épidermoïde en association au carboplatine et au paclitaxel ou nab-paclitaxel. Les conclusions de la CT étaient favorables au remboursement de cette association mais le remboursement n'est pas encore disponible.¹⁸ Ce traitement deviendra le traitement de référence des patients avec un bon score de performance peu importe le niveau d'expression du PD-L1.

¹⁸ Haute Autorité de Santé, « Avis de la Commission de Transparence - Keytruda épidermoïde ».

En attendant le remboursement de l'association et pour les patients ayant une contre-indication à une prise en charge par pembrolizumab, les associations de chimiothérapie restent le traitement de référence. Aucun protocole n'a démontré une supériorité par rapport aux autres. Cependant, certaines bithérapies sont plus efficaces que les monothérapies et aussi efficaces mais moins toxiques que des trithérapies. Ainsi, le choix de la chimiothérapie est dépendant du score de performance et de l'âge du patient.

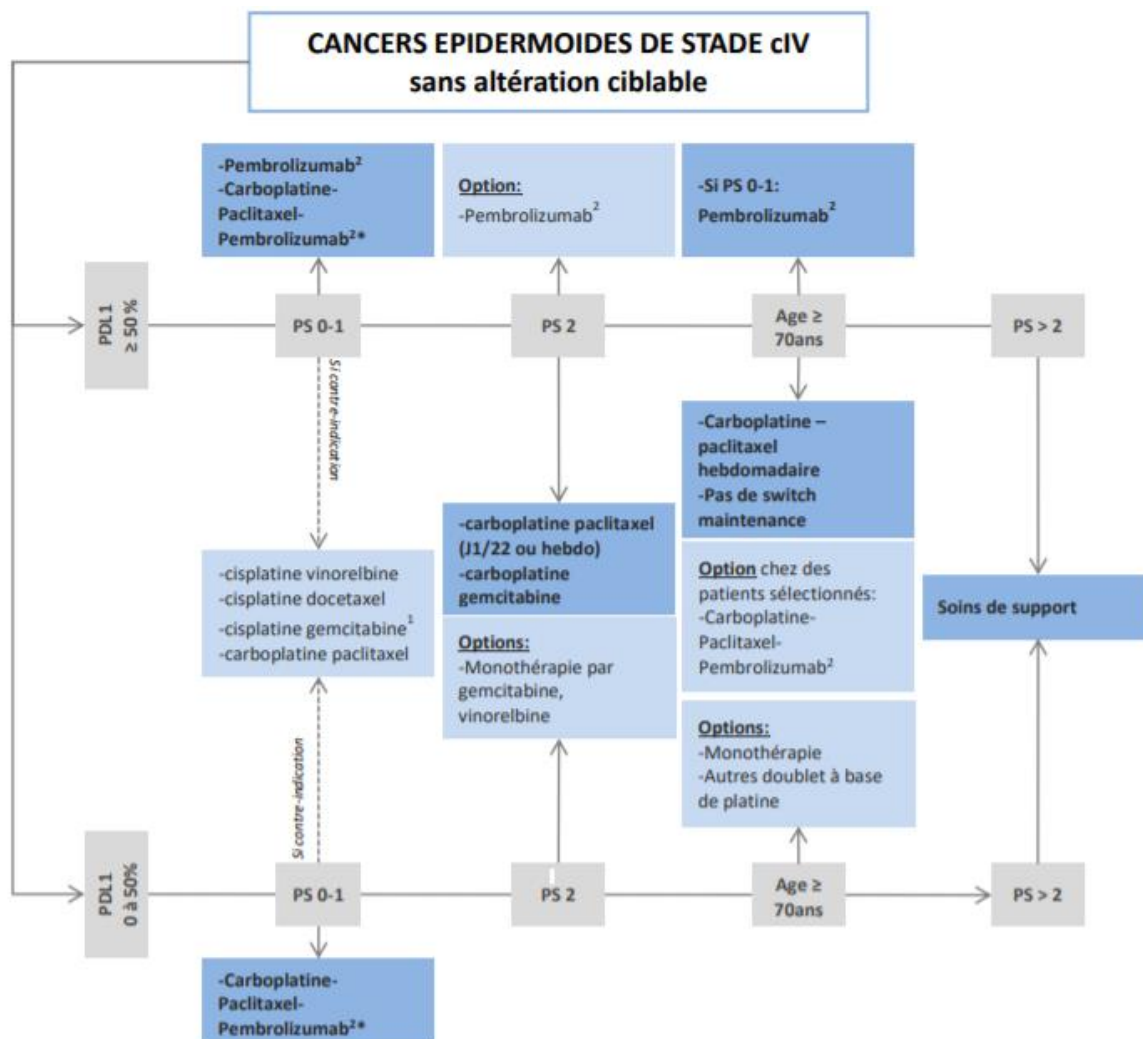
Les patients ayant un bon état général, soit un score ECOG PS 0-1, et âgés de moins de 70 ans sont éligibles aux sels de platine (cisplatine ou carboplatine) en association avec la gemcitabine, la vinorelbine, le docetaxel ou le paclitaxel. Les patients ayant un score ECOG PS dégradé et équivalent à 2, pourront être traités par association de carboplatine et paclitaxel ou gemcitabine ou alors par monothérapie indépendamment de leur âge. Les patients âgés de 70 ans et plus pourront avoir une prise en charge adaptée.

Le traitement est maintenu ou adapté en fonction de la tolérance, de la réponse du patient et de la tolérance. A la fin des cycles de traitement recommandés, il est possible de continuer la prise en charge avec des traitements de maintenance. Ces traitements ont pour objectif de consolider l'effet de la chimiothérapie chez les patients répondeurs ou stables.¹⁹ Les traitements de maintenance seront maintenus jusqu'à progression ou toxicité.

Pour les patients avec un score ECOG PS >2, seuls les soins de support sont recommandés. Les soins de support permettent de répondre aux besoins des patients comme la douleur, la fatigue ou les problèmes nutritionnels. Ils sont utilisés pour améliorer la qualité de vie du patient.

L'arbre de décision de la prise en charge des patients atteints d'un CBNPC épidermoïde de stade IV et sans altération moléculaire est présenté dans la Figure 4 :

¹⁹ Institut National du Cancer, « Cancer du poumon non à petites cellules - Recommandations professionnelles ».



1. Suivie d'une maintenance de continuation après 4 cycles de platine jusqu'à progression ou toxicité inacceptable (en option pour gemcitabine)
 2. Poursuivie jusqu'à progression, toxicité inacceptable, ou 35 cycles
- *Lorsque cette association sera disponible

Figure 4 - Arbre décisionnel pour les carcinomes épidermoïdes de stade IV (Source : Référentiels AURA)

- Carcinome non épidermoïde

De la même manière que dans la prise en charge du carcinome épidermoïde, lorsque le patient n'est pas éligible à une thérapie ciblée, le choix du traitement est fonction de l'expression du PD-L1.

Pembrolizumab est également pris en charge chez les patients avec une expression du PD-L1 supérieure ou égale à 50% avec un score ECOG PS de 0 ou 1. Après une discussion en RCP, il est possible de le prescrire à des patients avec un score de performance détérioré.

Pembrolizumab est également recommandé en association à la chimiothérapie composée de pemetrexed et de sel de platine indépendamment de l'expression du PD-L1. Cette association est prise en charge par la sécurité sociale depuis le 14 novembre 2019.²⁰

Un autre ICI, Tecentriq® (atezolizumab), est pris en charge en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine en première ligne du CBNPC non épidermoïde métastatique sans restriction sur le niveau d'expression du PD-L1. Cette association a été évaluée par la Haute Autorité de Santé (HAS)²¹ mais sa prise en charge au journal officiel (JO) n'est pas encore parue. Les recommandations 2020 évoque l'association mais précise qu'atezolizumab n'est pas inscrit au remboursement dans cette indication.

Lorsque les patients possèdent une contre-indication au pembrolizumab ou à une des molécules de chimiothérapie associée au pembrolizumab, les associations de chimiothérapies sont les thérapies de référence comme dans le CBNPC épidermoïde. Le choix des molécules dépendra de résultat du score de performance et de l'âge des patients.

Les patients possédant un score ECOG PS de 0 ou 1 pourront être pris en charge par des associations de platine et pemetrexed ou vinorelbine ou docetaxel ou paclitaxel ou gemcitabine. Il sera également possible d'associer à ces combinaisons le bevacizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

Les traitements recommandés pour les patients avec un score de performance de 2 sont les associations à base de carboplatine avec paclitaxel ou pemetrexed ou gemcitabine. Des adaptations de ces prises en charge sont possibles selon l'état du patient avec notamment l'adjonction de bevacizumab ou alors un traitement uniquement par monothérapie.

La prise en charge des patients de plus de 70 ans est composée d'une association de carboplatine et paclitaxel administrée hebdomadairement. Une adaptation de ce traitement est possible selon le patient avec une monothérapie seule, adjonction de bevacizumab ou une autre combinaison à base de platine.

²⁰ Legifrance, Arrêté du 14 novembre 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

²¹ Haute Autorité de Santé, « Avis de la Commission de Transparence - Tecentriq ».

Chez les patients ayant un score de performance inférieur ou égal à deux et indépendamment de l'âge il est possible après les cycles de chimiothérapies recommandés de poursuivre la prise en charge avec une maintenance par pemetrexed ou bevacizumab.

Les patients ayant un score de performance supérieur à deux seront pris en charge avec des soins de support.

L'arbre de décision de la prise en charge des patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde de stade IV et sans altération moléculaire est présenté dans la Figure 5 :

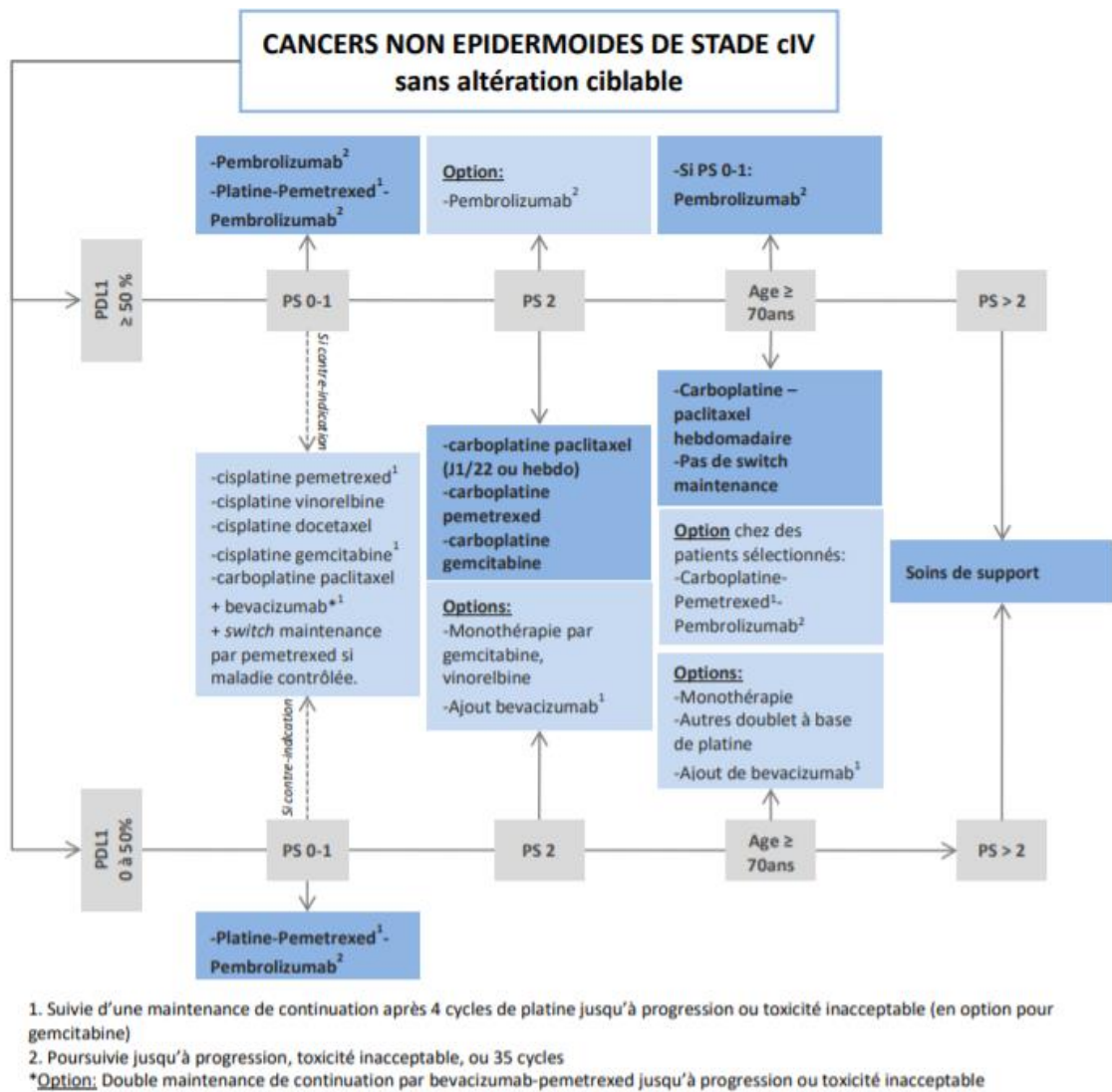


Figure 5 : Arbre décisionnel pour les carcinomes non épidermoïdes de stade IV (Source : Référentiels AURA)

Lorsque les patients atteints d'un CBNPC épidermoïde ou non épidermoïde progressent lors de la première ligne de traitement ou suite à l'arrêt du traitement, il est possible de leur proposer une deuxième ligne.

1.2.c.2 Traitement de 2^{ème} ligne des stades IV

Le choix du traitement de deuxième ligne est fait en fonction de l'état du patient, de l'histologie, du traitement reçu en première ligne et de l'âge du patient. Contrairement à la première ligne où le nombre de cycle est défini, en deuxième ligne le traitement sera prolongé en fonction de l'efficacité et la tolérance et donc évalué de façon individuelle.

Les patients dont l'état se serait dégradé suite à la première ligne et aurait un score ECOG PS supérieur à 2 doivent être traités à l'aide de soins de support.

Chez les patients ayant un score ECOG PS compris entre 0 et 2, la prise en charge est dépendante de la ligne de traitement reçue au préalable.

En effet, les patients ayant reçus une immunothérapie en monothérapie au préalable peuvent être traités en fonction de leur histologie par les mêmes protocoles de chimiothérapies que ceux utilisés en première ligne.

Lorsque la première ligne était composée d'une association de chimiothérapie et d'immunothérapie, le traitement repose sur une monothérapie de chimiothérapie par docétaxel. Chez les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde un traitement par pemetrexed ou par association de paclitaxel et bevacizumab est possible. L'utilisation de toute autre molécule doit être validée en RCP.

Chez les patients traités par chimiothérapie seule en première ligne et ne possédant pas de contre-indication, une prise en charge par immunothérapie est possible. Trois immunothérapies sont disponibles en deuxième ligne en France :

- Opdivo[®] (nivolumab), est remboursé depuis décembre 2016 dans le CBNPC épidermoïde²² et depuis mars 2017 chez les patients avec un score ECOG PS

²² Legifrance, Arrêté du 22 décembre 2016 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

compris entre 0 et 1 dans CBNPC non épidermoïde²³. Il n'y a pas de restriction sur le niveau d'expression du PD-L1 ;

- Keytruda[®] (pembrolizumab), remboursé chez les patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique avec un niveau d'expression du PD-L1 supérieur ou égal à 1% depuis mai 2017 ²⁴ ;
- Tecentriq[®] (atezolizumab), remboursé chez les patients atteints d'un CBNPC depuis février 2019 sans restriction liée au niveau d'expression du PD-L1.²⁵

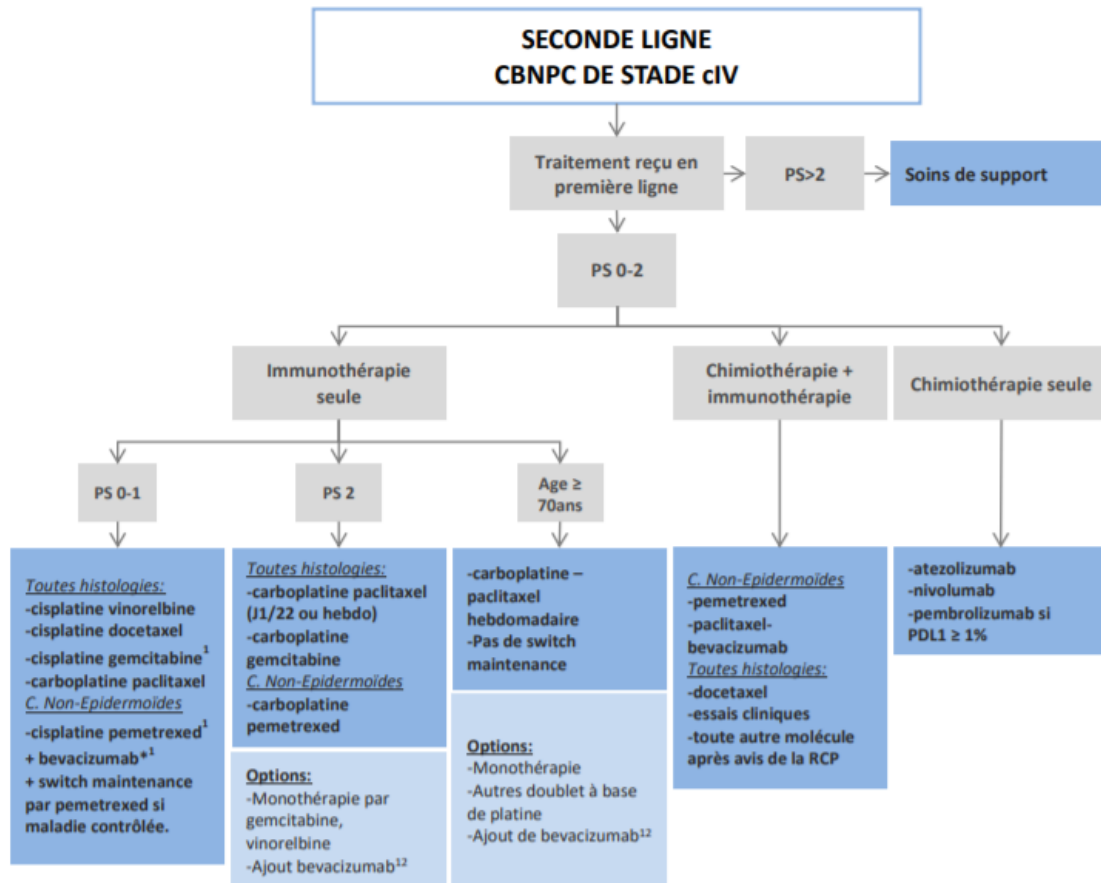
Selon les recommandations AURA, il n'y a pas d'argument scientifique solide pour privilégier une immunothérapie par rapport à une autre.

L'arbre de décision de prise en charge de deuxième ligne est présenté dans la Figure 6

²³ Legifrance, Arrêté du 3 mars 2017 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

²⁴ Legifrance, « Arrêté du 10 mai 2017 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale ».

²⁵ Legifrance, « Arrêté du 13 février 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale ».



1. Suivie d'une maintenance de continuation après 4 cycles de platine jusqu'à progression ou toxicité inacceptable (en option pour gemcitabine)
2. Uniquement dans les non-épidermoïdes
- ***Option:** Double maintenance de continuation par bevacizumab-pemetrexed jusqu'à progression ou toxicité inacceptable

Figure 6 - Arbre décisionnel des traitements de deuxième ligne du CBNPC (Source : Référentiels AURA)

1.3. Evolution de la prise en charge

Le traitement du cancer bronchique a longtemps été conventionnel soit avec l'utilisation de chimiothérapie standard. La commercialisation du bevacizumab²⁶ puis du pemetrexed²⁷⁻²⁸, ont permis une amélioration de la survie sans progression, de la réponse objective et de la survie globale des patients atteints de CBNPC non épidermoïde.

²⁶ Reck et al., « Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer ».

²⁷ Scagliotti et al., « Treatment-by-Histology Interaction Analyses in Three Phase III Trials Show Superiority of Pemetrexed in Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer ».

²⁸ Tomasini et al., « Pemetrexed for advanced stage nonsquamous non-small cell lung cancer ».

Au début des années 2000, les premières thérapies ciblées, inhibiteurs de protéine kinase, ont été commercialisées dans la prise en charge du traitement de la deuxième ligne et des lignes ultérieures du cancer du poumon puis en première ligne de traitement. Ces thérapies destinées aux patients avec des mutations EGFR, translocations ALK ou ROS1 ont permis une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale.²⁹⁻³⁰⁻³¹ Seule une minorité de patients est concernée par l'accès à ces molécules puisque moins de 20% des CBNPC ont des mutations avec des traitements disponibles.¹⁷

La première immunothérapie à avoir obtenue une autorisation de mise sur le marché (AMM) est Opdivo® (nivolumab) en 2015 dans le traitement du CBNPC épidermoïde³² localement avancé ou métastatique à partir de la deuxième ligne et a obtenu la même AMM dans le CBNPC non épidermoïde³³ en 2016 en démontrant l'amélioration de la survie globale et de la qualité de vie en comparaison à la chimiothérapie. Des données de suivi à quatre et cinq ans ont été publiées et démontrent le gain de survie dans le groupe nivolumab comparativement au groupe docétaxel. En effet, la survie à quatre ans des patients traités par nivolumab dans les essais cliniques Checkmate 017 et 057 était de 14% alors qu'elle n'était que de 5% chez les patients traités par docétaxel.³⁴ Keytruda® et Tecentriq® sont également indiqués dans le CBNPC après traitement(s) antérieur(s).

Dernièrement, les immunothérapies Keytruda® et Tecentriq® ont obtenu des AMM en première ligne du CBNPC métastatique en monothérapie ou en association avec chimiothérapie. L'arrivée de ces thérapies en première ligne a permis de faire évoluer les recommandations de première ligne mais également de changer la prise en charge de deuxième ligne.¹⁶⁻³⁵⁻³⁶ D'après les dernières recommandations AURA, les immunothérapies en deuxième ligne sont restreintes aux patients n'en ayant pas eu en

²⁹ Hamard et al., « Actualités sur les thérapies ciblées dans les cancers bronchiques non à petites cellules, hors immunothérapie ».

³⁰ Veillon, Greillier, et Mazières, « Actualités concernant les thérapies ciblées en oncologie thoracique en 201 ».

³¹ Tiotiu et al., « Stratégies thérapeutiques dans le cancer bronchique non à petites cellules ALK positif de stade IV ».

³² Brahmer et al., « Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer ».

³³ Borghaei et al., « Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer ».

³⁴ Antonia et al., « Four-Year Survival with Nivolumab in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer ».

³⁵ Pérol et al., « Les CBNPC de Stades Avancés Hors Addiction Oncogénique ».

³⁶ Souquet, « Traitements de deuxième ligne et ultérieure des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules sans addiction oncogénique ».

première ligne. Il existe actuellement une réflexion sur la réintroduction des immunothérapies chez les patients en ayant déjà reçu au préalable. Lorsque la question se pose pour un patient, le choix de réintroduction sera effectué en RCP.

L'arrivée des immunothérapies dans la prise en charge du CBNPC a entraîné une amélioration certaine de la survie³⁷⁻³⁸ des patients ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie.³⁹

Le paradigme de prise en charge du CBNPC a donc changé ces dernières années d'un point de vue de nature des traitements mais également de durée de prise en charge des patients.

1.4. Fardeau économique du cancer du poumon

De nombreuses études traitent des conséquences et du poids économique des différentes pathologies. Les études de type « *Cost of Illness* » permettent de décrire le fardeau économique de pathologie pour la société. Celles-ci évaluent la prise en charge médicamenteuse mais également l'ensemble des coûts liés à la pathologie. De nombreuses études publiées sur le coût de la prise en charge du CBNPC s'accordent sur l'aspect onéreux de celle-ci.⁴⁰⁻⁴¹

Au-delà de la nature onéreuse du CBNPC, certaines publications ont étudié la variabilité des coûts dans les différents stades de la maladie et selon les profils des patients. Le coût de prise en charge des patients jeunes et de ceux atteints d'un CBNPC au stade métastatique seraient plus importants.⁴²⁻⁴³ L'article Verleger et al. s'intéressait aux coûts et facteurs influençant le coût de prise en charge des patients atteints de CBNPC par au moins deux lignes de traitements avant l'arrivée des immunothérapies. Il a été montré que

³⁷ Gandhi et al., « Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer ».

³⁸ Socinski et al., « Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC ».

³⁹ Chouaid, Rousseau-Bussac, et Monnet, « Qualité de vie des patients atteints de cancer du poumon traités par immunothérapie ».

⁴⁰ Molinier et al., « Cost of Lung Cancer ».

⁴¹ Chouaid et al., « En France, le coût annuel moyen du traitement d'un cancer bronchique se situe entre 20 000 et 27 000 euros ».

⁴² McGuire et al., « Treatment Cost of Non-Small Cell Lung Cancer in Three European Countries ».

⁴³ Andreas et al., « Economic Burden of Resected (Stage IB-III A) Non-Small Cell Lung Cancer in France, Germany and the United Kingdom ».

l'histologie non épidermoïde était plus onéreuse. En effet, les traitements par pemetrexed ou bevacizumab, médicaments onéreux, ne sont indiqués que pour l'histologie non épidermoïde. Par ailleurs, la première ligne de traitement serait celle avec le coût le plus élevé selon leurs résultats.⁴⁴ Une autre étude dont l'objectif était d'évaluer la relation entre le type histologique, les stades de diagnostic et les coûts moyens de prise en charge du CBNPC vient corroborer ses données puisque selon les résultats, la première ligne thérapeutique représente entre 33 et 45% du coût de la prise en charge.⁴⁵ Une précédente étude estimait que la première ligne représentait entre 32 et 58,5% de la prise en charge.⁴⁶

Une étude s'est intéressée à la problématique de la prise en charge de la fin de vie des patients atteints de CBNPC. La prise en charge des patients semble s'intensifier sur la dernière année de vie avec notamment un passage fréquent en soins palliatifs. La dépense moyenne de la dernière année était de 43 329 euros et était plus importante chez les patients avec un passage en soins palliatifs.⁴⁷

De nombreuses recherches ont été réalisées sur le coût de la prise en charge du cancer du poumon mais peu de données comprenant les dernières innovations thérapeutiques (thérapies ciblées et immunothérapies) sont disponibles. Or, les coûts de prise en charge du cancer du poumon sont en augmentation constante et les traitements semblent être une part majeure de la dépense.⁴⁸ Le taux de croissance annuel des dépenses en santé est en augmentation et les cancers constituent un des premiers groupes de pathologies chroniques que ce soit en effectif de patients ou en volume de dépense. La découverte de nombreuses anomalies moléculaires a permis d'améliorer la réponse des patients aux traitements et nous a fait rentrer dans une aire de médecine personnalisée.⁴⁹ Le cancer du poumon de par son incidence importante, l'importance des anomalies moléculaires et la

⁴⁴ Verleger et al., « Costs and Cost Drivers Associated with Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Who Received Two or More Lines of Therapy in Europe ».

⁴⁵ Vergnenègre et al., « Les composantes du coût des stratégies de prise en charge du cancer du poumon en France ».

⁴⁶ Vergnenègre et al., « The Cost of Lung Cancer Management in France from the Payor's Perspective ».

⁴⁷ Tanguy-Melac et al., « Intensity of Care, Expenditure, Place and Cause of Death People with Lung Cancer in the Year before Their Death ».

⁴⁸ Vergnenègre et Chouaïd, « Review of Economic Analyses of Treatment for Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) ».

⁴⁹ Chouaïd, Borget, et Vergnenègre, « Aspects médico-économiques de la prise en charge des cancers du poumon non à petites cellules ».

prise en charge avec des molécules onéreuses est l'un des cancers concernés par cette croissance de la dépense.⁵⁰

Dans ce contexte de mise sur le marché de nombreuses molécules onéreuses et d'un cadre économique contraint, l'évaluation médico-économique s'est mise en place pour évaluer l'efficacité des médicaments dans la stratégie thérapeutique. Cependant, celle-ci est réalisée sur des essais cliniques et par conséquent, sur des durées limitées. Des études sur le type de consommation de soins, les coûts et la survie des patients sont nécessaires pour comprendre les conséquences à long terme des innovations thérapeutiques.

Le CBNPC est une maladie de mauvais pronostic surtout lorsqu'il est diagnostiqué à un stade tardif. Cette pathologie, fortement liée aux habitudes de vie et à l'environnement, est en croissance depuis de nombreuses années. L'arrivée récente d'innovations thérapeutiques a contribué à une augmentation de la durée de vie et de la qualité de vie des patients mais celles-ci ont un coût important. La prise en charge du CBNPC non épidermoïde a longtemps été particulièrement onéreuse par rapport aux autres types histologiques, mais les nouveaux traitements étant indiqués dans les deux indications, la différence de coûts tend à diminuer. L'ensemble de ces facteurs ont participé à une augmentation du coût par patient mais également du coût global de la pathologie.

⁵⁰ Tuppin et al., « Poids humain et économique des cancers en France en 2014, les données du Sniiram ».

2. Place des données de vie réelle en France

2.1. Définitions

En 2007, le groupe de travail de l'ISPOR (*International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) a défini les données de vie réelle (DVR) comme toutes données collectées hors essais cliniques randomisés et utilisées dans la prise de décision.⁵¹ Leur travail décrit trois manières de classer les DRV, selon le type de donnée collectée, les sources et la puissance des résultats.

Le groupe de travail de l'ISPOR propose trois catégories de DRV en fonction du type de données : cliniques, économiques et les *patient-reported outcomes* (PRO) correspondant aux données rapportées par les patients.

Les données cliniques comprennent l'ensemble des données relatives à la morbidité ou à la mortalité. Les résultats cliniques comprennent les mesures à long terme mais également les mesures de substitution. Les données économiques sont présentées comme toute estimation des consommations de soins liées au traitement ou non et les coûts associés. Ainsi, les coûts directs et indirects à la prise en charge sont étudiés. Les PRO correspondent à l'ensemble des informations rapportées par les patients sur leur état de santé telles que la qualité de vie, les symptômes associés de la prise du traitement, la satisfaction de la prise en charge ou encore l'observance.

L'analyse réalisée par le groupe a, par ailleurs, permis de classer les sources de DRV en six catégories :

- Les données supplémentaires des essais cliniques randomisés.

Cette source permet de recueillir des données non cliniques comme les consommations de soins, les coûts ou les données de qualité de vie.

- Les larges essais également appelés essais cliniques pragmatiques.

Il s'agit d'essais prospectifs et randomisés réalisés sur une population plus large que les essais cliniques et donc plus proches de la prise en charge en vraie vie. Ces essais sont

⁵¹ Garrison et al., « Using Real-World Data for Coverage and Payment Decisions ».

souvent réalisés pour obtenir des informations utiles pour les autorités de santé et pas uniquement des données cliniques.

- Les registres

Les registres sont des cohortes prospectives, observationnelles étudiant des patients ayant une pathologie particulière ou prenant un traitement donné. Ces registres peuvent collecter des données cliniques, économiques ou des données rapportées par les patients. Ces cohortes permettent d'étudier les paramètres sur un nombre important de patients en condition d'utilisation de vie courante.

- Les données administratives

Ces données sont issues de bases de données administratives. Il s'agit d'une collecte de données en temps-réel ou rétrospective. Les bases de données peuvent contenir des informations cliniques ou économiques. Les bases de données peuvent être chaînées avec des cohortes pour obtenir des données PRO. Cette source permet un accès à une quantité de données importantes mais de nombreuses limites y sont associées telles que la protection des données ou la qualité des données (erreurs de codage, données manquantes).

- Les enquêtes patient / enquête de santé

Ces enquêtes permettent l'obtention de données sur l'état de santé, le bien-être, les consommations de soins, les séquences de traitement ou les dépenses de santé à l'échelle de la population générale. La collecte des informations peut être réalisée chez des patients, des médecins ou dans la population générale.

- Les revues de dossiers médicaux et dossiers informatisés

Les dossiers médicaux et les dossiers informatisés des patients sont une large ressource de données pour chaque patient. La limite de cette source porte sur la protection des données.

En 2017 un rapport intitulé « *Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé* » a été publié en France, à la

demande de la ministre de la santé Marisol Touraine.⁵² Dans ce rapport, les DVR ou données de vraie vie sont définies comme « des données sans intervention sur les modalités usuelles de prise en charge des malades ». Il s'agit de données collectées au cours de la prise en charge habituelle du patient, définie comme pratique courante et non au cours d'essais cliniques. Comme expliqué dans le rapport, « *De telles données peuvent provenir de multiples sources : elles peuvent être extraites des dossiers informatisés de patients, ou constituer un sous-produit des informations utilisées pour le remboursement des soins ; elles peuvent être collectées de manière spécifique, par exemple dans le cadre de procédures de pharmacovigilance, ou pour constituer des registres ou des cohortes, ou plus ponctuellement dans le cadre d'études ad hoc ; elles peuvent également provenir du web, des réseaux sociaux, des objets connectés, etc* ». Dans l'étude sur le médicament ou le dispositif médical, ces données permettent de confirmer ou d'infirmer les résultats des essais cliniques en termes d'efficacité, de tolérance ou de qualité de vie dans la population exposée à la thérapie évaluée. Ces données peuvent également apporter de nombreuses informations sur les conditions d'utilisation et de prescription, des données économiques ou encore des données épidémiologiques.

Le rapport rappelle que les DVR, bien qu'elles ne puissent remplacer les essais cliniques randomisés pour la mise sur le marché de produits de santé sont un excellent complément d'information et permettent de suivre les produits de santé et leurs utilisations à long terme.

2.2. L'évolution des bases médico-administratives en France

2.2.a La création des bases de données médico-administratives

La loi de financement du 23 décembre 1998 a permis la création du Système National Inter Régimes d'Assurance Maladie (SNIIRAM). Les bases de remboursement de l'Assurance Maladie regroupe la majeure partie de la population française. Le SNIIRAM permet ainsi de suivre la globalité des dépenses, tous régimes confondus.

⁵² Bégaud, Polton, et Von Lenep, « Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé ».

Les objectifs du SNIIRAM, définis en 2002 par l'article L161-28-1⁵³ du code de la sécurité sociale sont les suivants :

- Améliorer la qualité des soins,
- Contribuer à une meilleure gestion de l'Assurance Maladie,
- Contribuer à une meilleure gestion des politiques de santé,
- Transmettre aux prestataires de soins les informations pertinentes relatives à leurs activités, à leurs recettes et, s'il y a lieu, à leurs prescriptions.

En 2004, avec la parution de la loi n°2004-801, l'Institut des Données de Santé (IDS) a été créé pour assurer la cohérence et la qualité des systèmes d'informations utilisés pour la gestion du risque maladie. La création de cet institut a permis de favoriser la connaissance du système de santé grâce aux recherches réalisées sur les systèmes d'information mais également de faciliter l'accès aux données du SNIIRAM et de conseiller les acteurs dans la gestion des données.

Le SNIIRAM s'est développé au cours du temps. La constitution de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) en 2005 a été la première évolution notable. Cet échantillon est le résultat d'un sondage sur une part des assurés avec un accès facilité aux chercheurs. En 2007, le chaînage avec les données hospitalières à l'aide du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) est mis en place et complété en 2009 des dates de décès, des médicaments hors GHS et des consultations externes. Le chaînage avec les données hospitalières est devenu pleinement opérationnel en 2010 avec les dates exactes de séjour.⁵⁴

⁵³ Legifrance, Code de la sécurité sociale - Article L161-28-1.

⁵⁴ Alla, « Le Sniiram, un outil pour la recherche et la santé publique ».

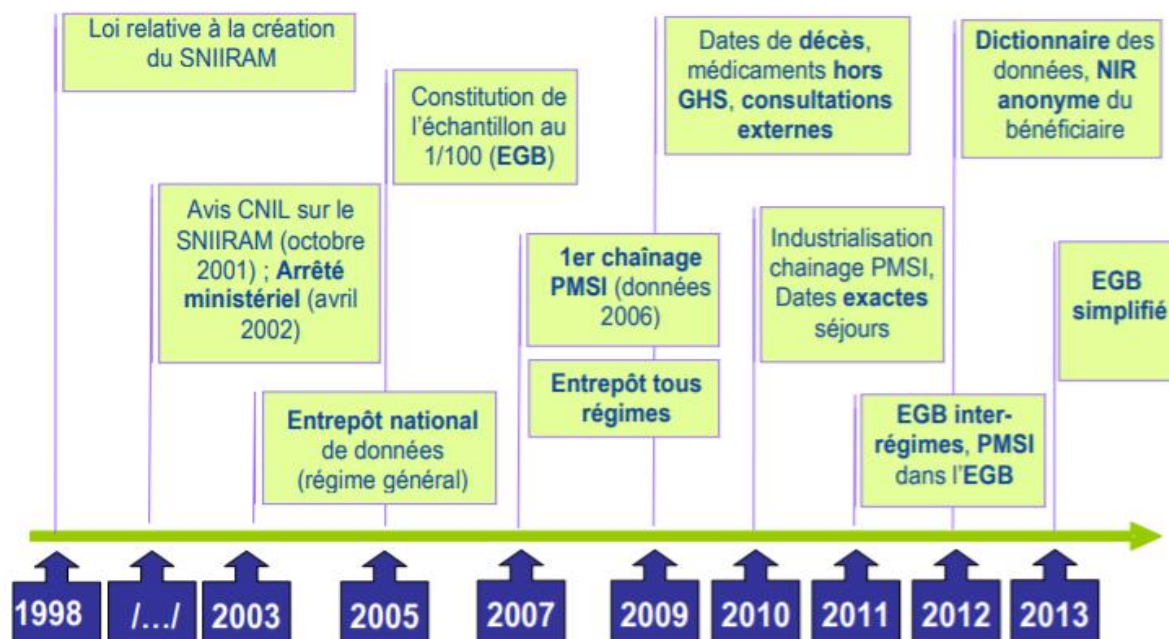


Figure 7 - Evolution des systèmes d'information (Source : Assurance Maladie)

La création du SNIIRAM et l'accès aux bases données et leur utilisation par les chercheurs ont fait de la France un des pays pionniers à réaliser des recherches sur des données médico-administratives.

2.2.b La loi de Modernisation du système de Santé

En 2013, le rapport BRAS expose les difficultés juridiques et pratiques d'accès aux bases SNIIRAM et PMSI. En effet, au-delà des problématiques liées à la protection des données, la complexité d'accès aux bases et les contraintes juridiques rendent les projets de recherche limités sur les bases médico-administratives. Le rapport propose des solutions pour une meilleure utilisation des systèmes d'informations. De plus, il recommande de restreindre l'accès aux données en fonction de risque de ré-identification des patients. Les données ne présentant aucun risque pourraient être rendues publiques ou communicables. Le rapport expose également des solutions économiques qui

permettraient d'améliorer la gestion des systèmes d'information grâce à des services de mise à disposition et de mise en forme des données.⁵⁵

En 2016, la loi de modernisation de notre système de santé est votée. L'un de ses objectifs concerne la création des conditions d'un accès ouvert aux données de santé décrit dans l'article 193 de la loi n°2016-41.⁵⁶ Afin d'ouvrir l'accès aux données de santé, trois mesures majeures ont été mises en place :

- La création du Système National des Données de Santé (SNDS),
- La substitution de l'Institut des Données de Santé par l'Institut National des Données de Santé (INDS),
- La définition des modalités du numéro d'inscription au répertoire national d'identification des personnes physiques.

Le SNDS rassemble l'ensemble des bases médico-administratives existantes (SNIIRAM, PMSI, les causes de décès et des données liées au handicap) et a pour objectif l'amélioration des connaissances en matière de prise en charge médicale et d'élargir le champ des recherches dans le domaine de la santé. Aussi, il participe à étudier l'offre et les parcours de soins dans le milieu médico-social, à mettre en œuvre les politiques de santé et de protection sociale, à connaître les dépenses de santé sur le territoire, à étudier les activités des professionnels, à réaliser une veille sanitaire et à la recherche, aux études, à l'évaluation et à l'innovation dans le domaine de la santé.

Afin de s'assurer de la confidentialité des données disponibles, un processus de pseudonymisation systématique est réalisé. Un code spécifique est attribué à l'ensemble des informations d'un individu et permet qu'aucune information permettant d'identifier l'identité de l'individu ne soit disponible.

L'accès aux données de santé est maîtrisé comme recommandé dans le rapport BRAS. En effet, une partie des données du SNDS sont en libre accès puisqu'elles sont anonymes et qu'aucune identification des individus n'est possible. L'autre partie comprend des données agrégées ou semi-agrégées adaptées selon les recherches, les études ou les évaluations et nécessite un accès. Un accès permanent, défini à l'article R. 1461-6, est autorisé à certains services publics ou organismes publics pour l'exercice de leurs

⁵⁵ Bras, « RAPPORT SUR LA GOUVERNANCE ET L'UTILISATION DES DONNÉES DE SANTÉ ».

⁵⁶ Legifrance, Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé - Article 193.

missions. La liste de ces organismes est fixée par décret. Un accès ponctuel peut être fourni à tout organisme après autorisation préalable de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) à des fins de recherche, d'étude ou d'évaluation d'intérêt public dans le domaine de la santé.

L'INDS, groupement d'intérêt public, a été officialisé en avril 2017 par arrêté ministériel⁵⁷. Il est constitué de représentants de l'Etat, des organismes représentant les malades et les usagers du système de santé, des producteurs des données de santé et des utilisateurs publics et privés des données de santé ainsi que des organismes de recherche en santé. L'INDS devient l'acteur central de la mise à disposition des données auprès de l'ensemble des acteurs et il est chargé :

- De veiller à la qualité des données de santé et aux conditions générales de leur mise à disposition, garantissant leur sécurité et facilitant leur utilisation dans le respect de la [loi n° 78-17 du 6 janvier 1978](#) relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ;
- D'assurer le secrétariat unique mentionné à l'article 54 de la même loi ;
- D'émettre un avis sur le caractère d'intérêt public que présente une recherche, une étude ou une évaluation, dans les conditions prévues au même article 54 ;
- De faciliter la mise à disposition d'échantillons ou de jeux de données agrégées mentionnés au V dudit article 54, dans des conditions préalablement homologuées par la Commission nationale de l'informatique et des libertés ;
- De contribuer à l'expression des besoins en matière de données anonymes et de résultats statistiques, en vue de leur mise à la disposition du public.

La France dispose ainsi d'une plateforme nationale qui possède une couverture exhaustive de la population et des consommations de soins. Il s'agit d'un atout majeur pour la recherche en santé.

⁵⁷ Legifrance, Arrêté du 20 avril 2017 portant approbation d'un avenant à la convention constitutive du groupement d'intérêt public « Institut des données de santé » portant création du groupement d'intérêt public « Institut national des données de santé ».

2.2.c Le Health Data Hub

Le rapport Villani⁵⁸ s'est intéressé à la stratégie nationale et européenne en matière d'intelligence artificielle. Dans celui-ci, un intérêt particulier est porté sur la santé. Le rapport décrit la France comme un pays pionnier il y a vingt ans avec la création du SNIIRAM et explique la nécessité d'investir massivement dans les capacités de recherche et d'innovation en matière d'intelligence artificielle appliquée à la santé pour conserver cette position.

Suite à la remise du rapport Villani en 2018, le gouvernement s'est engagé à la création d'une "Plateforme des Données de Santé" également appelé "*Health Data Hub*" (HDH). La mission de préfiguration de cette plateforme a été confiée à trois experts qui ont fourni une feuille de route pour la mise en œuvre opérationnelle du projet et des recommandations sous la forme d'un rapport.⁵⁹ La création de la plateforme a été officielle avec la publication au JO le 29 novembre 2019.⁶⁰ Le *Health Data Hub* se substitue à l'INDS et permettra notamment d'élargir le périmètre du SNDS à des données cliniques.

Les missions annoncées de la plateforme sont les suivantes :

- Réunir, organiser et mettre à disposition les données du SNDS, leur documentation et les programmes facilitant leur exploitation. Lorsque c'est pertinent au regard de la demande des utilisateurs, elle peut élargir son périmètre à certaines données contextuelles. Elle contribue à la sensibilisation des acteurs aux risques liés à l'exploitation de telles données ; elle propose, en lien avec les acteurs concernés, des formations. Elle promeut l'innovation dans l'utilisation des données de santé, par exemple par la mise en relation des acteurs, la diffusion d'outils, l'organisation d'événements. Elle peut participer pour son propre compte à certains de ses partenariats, notamment des grands projets européens ;
- Informer les patients, de promouvoir et de faciliter leurs droits, en particulier concernant les droits d'opposition ;

⁵⁸ Villani, « Donner un sens à l'intelligence artificielle pour une stratégie nationale et européenne ».

⁵⁹ Cuggia, Polton, et Wainrib, « Health Data Hub - Mission de préfiguration ».

⁶⁰ Legifrance, « Arrêté du 29 novembre 2019 portant approbation d'un avenant à la convention constitutive du groupement d'intérêt public « Institut national des données de santé » portant création du groupement d'intérêt public « Plateforme des données de santé » ».

- Assurer le secrétariat unique aux fichiers et aux libertés et se prononcer sur l'intérêt public dans la période transitoire précédant la mise en place du nouveau comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé ;
- Assurer le secrétariat du comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé ;
- Contribuer à l'élaboration, par la Commission nationale de l'informatique et des libertés, de référentiels et de méthodologies de référence ;
- Procéder, pour le compte d'un tiers et à la demande de ce dernier, à des opérations nécessaires à la réalisation d'un traitement de données issues du SNDS pour lequel ce tiers a obtenu une autorisation (y compris lorsque le traitement n'implique pas les seules données du système national des données de santé : ces traitements pouvant aller jusqu'à l'enrichissement par des données complémentaires des entrepôts de la Plateforme) ;
- Contribuer à diffuser les normes de standardisation pour l'échange et l'exploitation des données de santé, en tenant compte des standards européens et internationaux ;
- Accompagner, notamment financièrement, les porteurs de projets sélectionnés dans le cadre d'appels à projets lancés à son initiative et les producteurs de données associés aux projets retenus.

Par ailleurs, un rapport devra être transmis chaque année au Parlement.

Le *Health Data Hub* semble être une réelle opportunité d'obtenir une plateforme unique comprenant les données médico-administratives déjà disponibles sur le SNDS mais également des données cliniques.

2.3. Les données disponibles dans le SNDS

Le SNDS comprend des données sur les soins remboursés en ville ou à l'hôpital et des données patients réparties dans les différentes bases médico-administratives.

L'ensemble des informations disponibles dans le SNDS sont synthétisées dans la Figure 8:

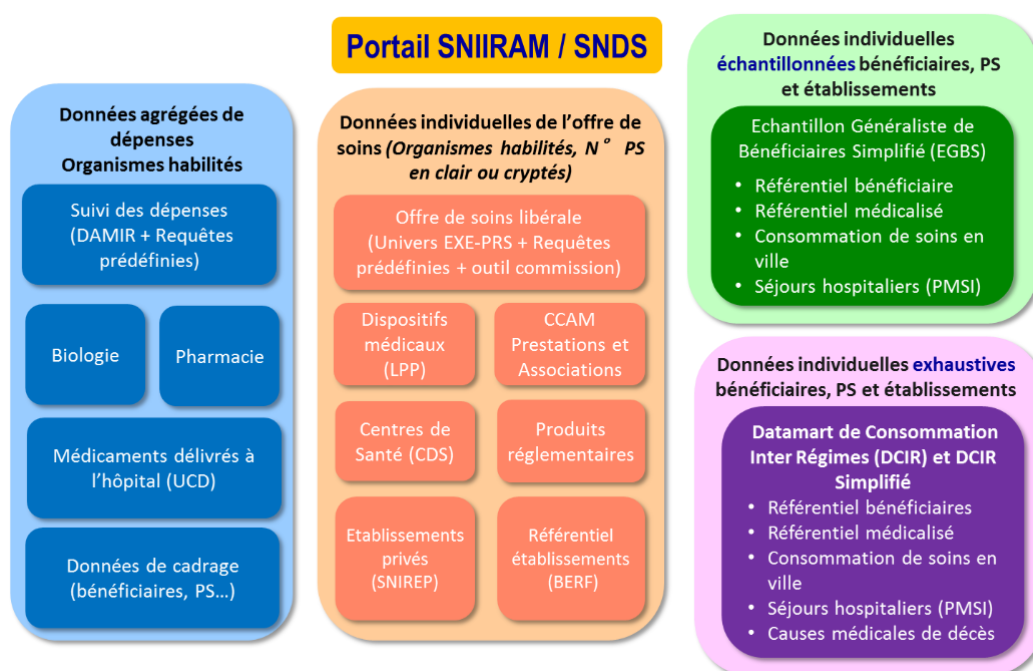


Figure 8 - Portail SNDS (source : SNDS)

2.3.a Le SNIIRAM

Le SNIIRAM est la plus ancienne base médico-administrative française et son administration est confiée à la caisse nationale d'assurance maladie (CNAM). A l'origine, cette base couvrait uniquement le régime général d'Assurance maladie mais depuis 2009, les trois principaux régimes de l'Assurance Maladie (régime général, mutuelle sociale agricole et régime social des indépendants) et de seize autres régimes spéciaux sont couverts. En 2016, le SNIIRAM couvrait l'équivalent de 98% de la population ce qui

permet d'évaluer les consommations de soins et le remboursement de la majorité des assurés et ayants droits⁶¹.

Le SNIIRAM est une base administrative exhaustive regroupant des informations administratives sur les patients et les professionnels médicaux et des informations médicales.

Les informations administratives relatives au patient sont l'âge, le sexe, le lieu de résidence (commune et département), la notion d'accès à la couverture maladie universelle (CMU), et la date de décès.

Les informations administratives relatives aux professionnels de santé sont l'âge, le sexe, le lieu d'exercice, la spécialité et le mode d'exercice.

Concernant les consommations de soins en ville, le SNIIRAM possède toutes les prestations remboursées, c'est-à-dire les médicaments, les actes et techniques, les dispositifs médicaux et les prélèvements biologiques accompagnés du codage détaillé, les dates de soin et les montants remboursés par l'Assurance Maladie et ceux payés par les patients. La base possède également les informations relatives aux diagnostics d'Affection Longue Durée (ALD), maladie professionnelle et arrêt maladie lorsqu'il est supérieur à six mois.

Concernant les consommations de soins en établissements de santé, le SNIIRAM possède les données des séjours facturés directement à l'Assurance Maladie (cliniques privées) et l'ensemble des données des établissements sanitaires grâce aux données du PMSI. Les actes et les consultations externes sont également disponibles.

Le SNIIRAM possède par ailleurs, un échantillon général des bénéficiaires (EGB) représentant 1/97^{ème} des bénéficiaires de l'Assurance Maladie ayant consommé ou non des prestations. Cet échantillon anonyme résulte d'un sondage sur le numéro de sécurité sociale et est représentatif population française en termes d'âge et de sexe. Il s'agit d'une base dynamique qui est mise à jour trimestriellement avec de nouveaux bénéficiaires. Les informations contenues sont des données sociodémographiques et médicales des bénéficiaires ainsi que les prestations qu'ils ont perçues. Les données disponibles permettent de retracer le parcours des patients avec l'étude de leurs consommations en

⁶¹ Cour des comptes, « Les données personnelles de santé gérées par l'assurance maladie ».

ville, de leurs consommations hospitalières grâce au chaînage avec le PMSI et les dates et causes de décès. Les analyses sur l'EGB apportent de nombreuses réponses sur les comportements sanitaires de la population et permettent l'extrapolation des consommations et dépenses de santé.

2.3.b Le PMSI

Le PMSI, géré par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH), permet d'analyser l'activité médicale des établissements hospitaliers.

Il regroupe le recueil d'informations médicales et administratives de tout séjour au sein des établissements de santé publics ou privés qu'il s'agisse des hospitalisations en médecine, chirurgie et obstétrique (MCO), en soins de suite et réadaptation (SSR) en psychiatrie (RIM-P) ou des hospitalisations à domicile (HAD).

Les informations des séjours sont recueillies par chaque établissement, elles sont anonymisées au sein des Agence Régionale de Santé (ARS) et centralisées au niveau national. Ainsi, les informations sont disponibles sous la forme d'un résumé standardisé anonymisé. Au sein de celui-ci, il existe des données administratives telles que le sexe, l'âge, le lieu de résidence, la date et le mode d'entrée et de sortie. Des données médicales sont également disponibles telles que le diagnostic ou les actes médicaux réalisés. Les établissements doivent également fournir des informations sur les consultations et les actes externes (ACE) et la consommation de certains médicaments ou dispositifs médicaux. Il est ainsi possible de coupler les informations de chaque séjour avec les données du fichier complémentaire des consommations de médicaments et dispositifs médicaux facturables en sus correspondant à des produits de santé onéreux. Ces informations sont disponibles depuis 2008 pour les établissements publics ou établissements de santé privé d'intérêt collectif et depuis 2010 pour les établissements privés. Les informations des médicaments avec une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) sont disponibles depuis 2014.

Il est possible de valoriser les données à partir des tarifs officiels pour obtenir la perspective de l'Assurance Maladie ou à partir de l'échelle nationale de coût à méthodologie commune (ENCC) pour une perspective collective.

2.3.c Base de Causes Médicales de Décès

Le Centre d'épidémiologie sur les Causes Médicales de Décès (CépiDC) de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) est chargé de la gestion de la Base de Causes Médicales de Décès (BCDM). Depuis 1968, il élabore en collaboration avec l'INSEE la statistique nationale des causes médicales de décès annuellement. L'étude des causes de décès permet notamment d'identifier et de quantifier les causes de décès sur lesquels il est possible d'effectuer de la prévention pour diminuer la mortalité évitable. Conformément aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le certificat de décès comprend les maladies ou affections morbides à l'origine du décès ainsi que d'autres facteurs ayant pu y contribuer. Des données sociodémographiques sont également disponibles dans la base.

2.4. Accès ponctuel aux données du SNDS

La loi permet un accès aux données du SNDS, pour tout acteur public ou privé, pour des projets d'intérêt public à des fins de recherche, d'étude et d'évaluation dans le domaine de la santé. Il existe trois grands types d'accès⁶² :

- La procédure standard : constitue la procédure la plus fréquente. Afin d'obtenir l'accès, le responsable de traitement (demandeur) doit réaliser un protocole et compléter un dossier avant de déposer sa demande au *Health Data Hub*. Une fois la validation du dossier réalisée, il est ensuite transmis sous sept jours ouvrés au Comité Ethique et Scientifique pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la santé (CESREES). Ce comité émet un avis positif ou des réserves sur la méthodologie scientifique et le recours aux données à caractère personnel sous un mois. La CNIL donne ensuite une autorisation sur le projet dans un délai de deux mois, renouvelable une fois, après l'avis de CESREES. A la suite de l'autorisation CNIL, une convention est signée et l'accès aux données du SNDS est possible sous deux mois.

⁶² Système National des Données de Santé, « Comment accéder au SNDS ? »

- La procédure simplifiée d'accès à l'EGB depuis avril 2018. L'éligibilité à cette procédure nécessite de remplir cinq conditions : une finalité d'intérêt public, une pertinence scientifique, une durée d'étude inférieure ou égale à deux ans, l'absence de croisement de variables sensibles et l'accès via une plateforme CNAM uniquement. Cet accès simplifié permet de raccourcir les délais d'accès aux données.
- Les méthodologies de référence. Depuis juillet 2018, les procédures MR005 et MR006 permettent un accès au PMSI simplifié. Ces procédures ne nécessitent pas d'autorisation CNIL ou d'avis CESREES ce qui permet d'accélérer l'accès aux données du PMSI. Le responsable de traitement doit cependant adresser une déclaration de conformité du projet à la méthodologie de référence. La MR-005 s'applique lorsque le responsable de traitement est un établissement de santé ou une fédération et permet de traiter des données du PMSI ou du résumé de passage aux urgences. La MR-006 est possible aux personnes produisant ou commercialisant des produits de santé pour le traitement des données du PMSI. L'extraction des données doit être faite par l'intermédiaire d'une solution sécurisée.

Les données des analyses sont ensuite publiées. Les différentes procédures d'accès aux données du SNDS sont détaillées dans la Figure 9.

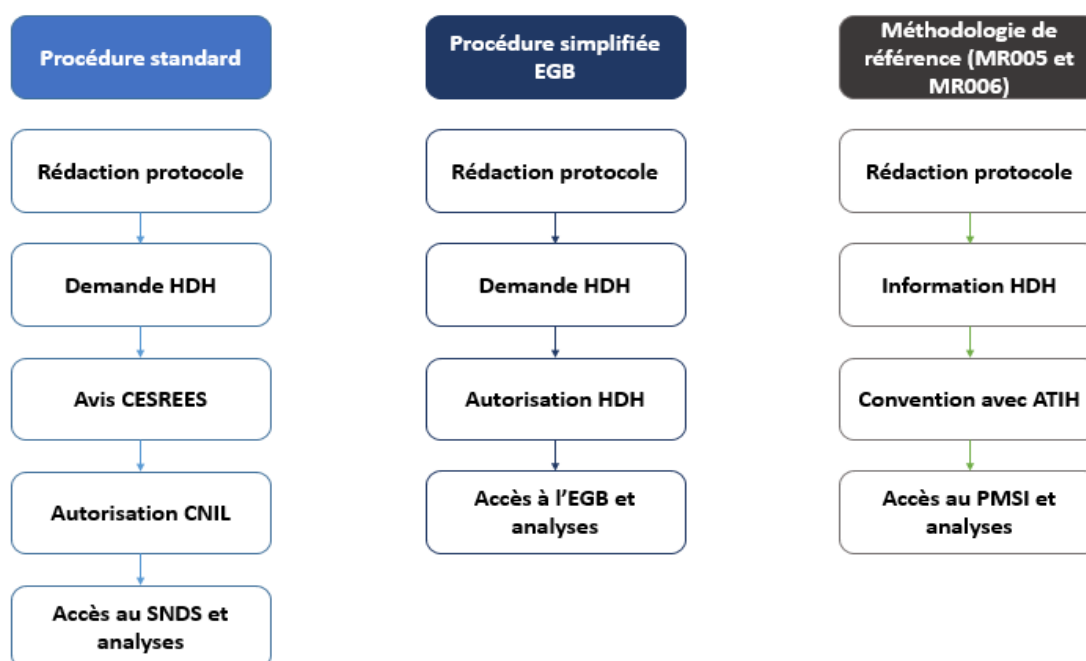


Figure 9 - Procédure d'accès aux données du SNDS

2.5. Intérêts et limites du SNDS

Le SNDS est une source de données particulièrement intéressante pour l'étude des données de vie réelle. En effet, cette base contient des informations sur l'ensemble de la population française couverte par l'Assurance Maladie. Les études réalisées sur ces données possèdent ainsi une population de taille importante et une représentativité certaine. Cette base de données permet par ailleurs d'étudier avec précision l'ensemble des soins remboursés en ville et à l'hôpital. Ainsi, elle permet de faire des études variées puisqu'elle possède des informations sur les patients (âge, sexe), les consommations de médicaments et dispositifs médicaux, les hospitalisations, les tests d'imagerie ou de biologie, les consultations et les transports médicaux. Les données sont intégrées dans la base en utilisant les nomenclatures nationales ou internationales ce qui permet une standardisation des données et une possible comparaison avec les pays étrangers. Enfin, grâce à la pseudonymisation, il n'est pas possible d'identifier les patients ce qui permet d'éviter des études qui ne possèderaient pas un intérêt public.

Le SNDS possède toutefois des limites puisque certaines données n'y sont pas répertoriées. Une limite majeure pour de nombreuses études s'explique par l'absence de données cliniques. En effet, les résultats d'examens cliniques ou d'analyses biologiques mais également le diagnostic motivant une consultation ne sont pas disponibles. De plus, aucune information sur la qualité de vie des patients n'est présente sur le SNDS. Lors d'analyse sur les données de chirurgie, il est primordial de prendre en compte que la durée des procédures chirurgicales n'est pas renseignée tout comme la latéralité des procédures chirurgicales. Par ailleurs, il n'est pas possible d'étudier les médicaments administrés durant un séjour en établissement de santé, seule l'étude des molécules onéreuses ou en ATU est possible. Enfin, le SNDS ne dispose pas d'information sur les médicaments en vente libre ou les prestations non remboursées par l'assurance maladie.

Les données de vie réelle sont un complément d'information important qui permettent à l'ensemble de la communauté scientifiques et aux autorités d'étudier les pathologies, leurs prises en charge et d'évaluer l'efficacité en vraie vie des traitements. De plus, elles offrent la possibilité d'étudier les consommations de soins et la qualité de vie des patients.

La France est impliquée depuis de nombreuses années dans l'utilisation des données de vie réelle et possède un outil représentatif de la population grâce au SNDS. Cette base de données est une source riche qui nous apporte des informations sur les patients, leurs caractéristiques sociodémographiques et des informations liées au décès ; des données sur les prescripteurs et les établissements de santé ; des informations sur les consommations de soins et les prestations de villes ou les soins en établissement mais également des informations de coûts. A l'inauguration du *Health Data Hub*, certaines données comme les motifs de consultations médicales et paramédicales, les médicaments ne possédant pas de tarifications spéciales à l'hôpital, les résultats d'examen clinique ou paraclinique ou les spécialités médicales à l'hôpital sont encore manquantes. Le SNDS reste cependant un outil primordial pour la recherche et permet d'étudier les consommations de soins et les coûts associés en France.

Partie 2 - Méthode & Résultats

Les immunothérapies ont permis une amélioration de la prise en charge du cancer bronchique avec un gain de survie. Cependant, il existe peu de données disponibles sur les consommations de soins des patients traités par ces traitements et sur l'évolution de ces consommations au cours du traitement. Le SNDS nous permet d'obtenir des informations exhaustives sur la prise en charge de ces patients. Nivolumab est pris en charge dans le traitement de deuxième ligne du CBNPC au stade avancé en France depuis 2015 grâce au système d'ATU. Nous avons donc un recul suffisant pour étudier l'évolution des consommations et des coûts des patients ayant initié nivolumab.

1. Objectifs

L'objectif principal de ce travail est d'étudier et de décrire l'évolution trimestrielle des consommations de soins et des coûts des patients ayant initié nivolumab dans le CBNPC au stade avancé entre 2015 et 2016.

L'objectif secondaire de ce travail consiste en l'analyse annuelle des consommations de soins et des coûts associés des patients ayant initié nivolumab entre 2015 et 2016.

Une analyse de sensibilité s'intéressera à la description des consommations de soins et des coûts annuels de la sous-population de patients traités au moins six mois par nivolumab et d'explorer les caractéristiques de ces patients.

2. Méthode

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, rétrospective, sur l'analyse des consommations de soins et des coûts des patients ayant initié nivolumab au cours de la période d'ATU et post-ATU (2015-2016). L'étude a été menée à partir de l'utilisation des données du PMSI.

2.1. Sources de données

Les données utilisées dans ce travail sont issues du PMSI et plus particulièrement les branches MCO, HAD et SSR.

Au sein du PMSI MCO, les informations sociodémographiques des patients ont été étudiées ainsi que les informations de prise en charge en séjours ou séances. Ces informations ont été couplées aux données disponibles du FICHCOMP et les ACE.

Au sein du PMSI HAD et SSR, les informations de prise en charge en séjours ou en séances ainsi que les potentiels décès à l'hôpital ont été étudiés.

Les ressources consommées, extraites des données du PMSI MCO et HAD ont été valorisées du point de vue de l'Assurance Maladie, à partir des tarifs officiels, ou du point de vue de la collectivité (selon les coûts de production hospitaliers) à partir de l'Echelle Nationale de Coût à méthodologie Commune (ENCC). LE PMSI SSR n'a pas pu être valorisé puisque le passage de la dotation globale à la tarification à l'acte ne s'est fait qu'en 2017.

L'accès aux données a été possible grâce à la procédure MR-006.

2.2. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion de ce travail étaient les suivants :

- Tous patients traités par nivolumab entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2016
- Avec un séjour hospitalier pour cancer bronchique, identifié grâce au code ICD-10 du cancer bronchique (C34*) en diagnostic principal, diagnostic relié et / ou diagnostic associé significatif entre le 1^{er} janvier 2015 et 31 décembre 2016.

2.3. Schéma de l'étude

La période de l'étude s'est étendue entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2018, dernier suivi disponible à la date de l'analyse. Les inclusions ont été réalisées entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2016. Les patients ont été suivis à partir de leur première injection de nivolumab jusqu'au 31 décembre 2018 ou au décès le cas échéant. Hormis les perdus de vue, la période de suivi des patients est de trois ans minimum ce qui permet d'évaluer l'évolution des consommations de soins sur une longue période.

Les données de consommations de soins et de coûts ont été collectées à partir de l'inclusion des patients et jusqu'à la fin de l'étude ou au décès du patient.

Les données de caractéristiques des patients ont été collectées entre le 1^{er} janvier 2011 et l'inclusion du patient.

Le schéma de l'étude est présenté dans la Figure 10.

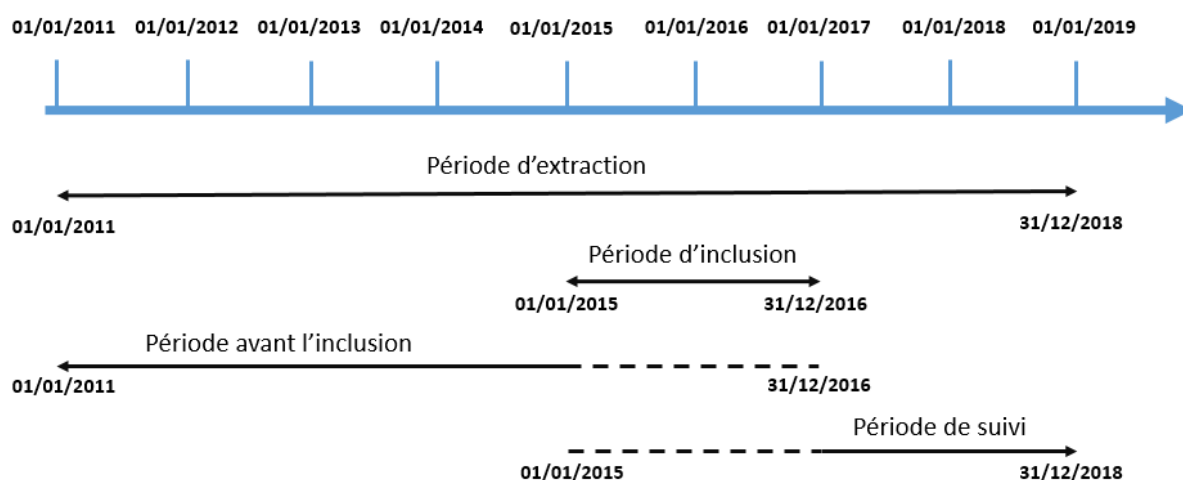


Figure 10 - Schéma de l'étude

2.4. Données recueillies

2.4.a Caractéristiques sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques des patients ont été collectées dans la période précédant l'inclusion. Les paramètres étudiés étaient le sexe, l'âge, les établissements de prise en charge et l'indice de défavorisation sociale.

L'âge et le sexe sont ceux observés à l'inclusion. Les patients étaient classés selon différentes classes d'âge : [49 ans et moins], [50 - 54 ans], [55 - 59 ans], [60 - 64 ans], [65 - 69 ans], [70 - 74 ans], [75 - 79 ans], [\geq 80 ans]. La distribution d'âge de la cohorte était également rapportée.

Le type d'établissements de prise en charge des patients a été recueilli : centre hospitalier (CH), centre hospitalier universitaire (CHU), centre de lutte contre le cancer (CLCC) et autres (cliniques privées, établissements privés à but non lucratif hors CLCC, établissement de soins de suite et réadaptation, établissements de soins de longue durée, établissements de soins de courte durée ou pluridisciplinaire).

L'indice de défavorisation sociale a été calculé en fonction de taux de chômage, du revenu médian, du pourcentage de diplômés de l'enseignement secondaire dans la population adulte et du pourcentage d'ouvriers dans la population des municipalités de vie des patients.⁶³ A partir des résultats obtenus, quatre catégories ont été déterminées : les plus défavorisés, défavorisés, privilégiés et les plus privilégiés. Les patients pour lesquels l'information n'était pas disponible étaient mis dans la catégorie non classés. Les paramètres de distribution de la cohorte étaient également étudiés.

⁶³ Rey et al., « Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001 ».

2.4.b Caractéristiques du CBNPC

Les données en lien avec le CBNPC ont été étudiées : l'histologie du cancer bronchique (épidermoïde et non épidermoïde), l'ancienneté du cancer du poumon et les autres traitements antérieurs pour la prise en charge du cancer bronchique.

La date de diagnostic n'est pas renseignée dans le SNDS. Ce paramètre a été estimé par l'intervalle entre la première hospitalisation pour CBNPC et la date de la première injection de nivolumab. Il a ainsi été possible d'étudier l'ancienneté du cancer du poumon. Celui-ci a été défini par classes : [1 an et moins],] 1 - 5 ans [et [≥ 5 ans]. La distribution de l'historique de cancer du poumon a également été étudiée.

Les traitements antérieurs à l'inclusion pour la prise en charge du cancer bronchique étaient également répertoriés : chirurgie curative, radiothérapie et chimiothérapie.

L'histologie était déterminée grâce à l'utilisation de bevacizumab et ou pemetrexed dans les traitements précédents. En effet, ces deux traitements sont utilisés uniquement chez les patients ayant un CBNPC non épidermoïde. Les codes d'Unités Communes de Dispensation (UCD) utilisés pour le bevacizumab étaient le 9261104, 9261110 et le 9876544 et ceux pour le pemetrexed étaient le 9261771 et le 9311670.

Par ailleurs, les comorbidités ont été recensées sur l'ensemble de la période précédant l'inclusion. Les comorbidités d'intérêt avec les codes de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) associées étaient les suivantes :

- Hypertension (I10*),
- Diabète (E10*, E11*, E12*, E13*, E14*),
- Insuffisance rénale (N17*, N18*),
- Maladies pulmonaires obstructives chroniques (J44*, J961+0), J96100, J96110, J96190),
- Insuffisance pulmonaire (J960*, J961* avec exclusion des codes J961+0, J96100, J96110, J96190, J969*),
- Autres maladies chroniques pulmonaires (J* avec exclusion des codes J44*, J960*, J961*, J969*),
- Métastases cérébrales (C793*),

- Maladies auto-immunes (D898*, K754*, K743*, K830*, K900*, M321*, M341*, M342*, M359*, M069*, M609*),
- Dénutrition (E40*, E41*, E42*, E43*, E44*, E45*, E46*),
- Démence ou maladies dégénérative (F00*, F01*, F02*, F03*, F023*, F051*, G20*, G30*).

2.4.c Consommations de soins et coûts associés au CBNPC

Les données de consommations de soins et de coûts ont été recueillies.

Cette analyse s'est intéressée à la prise en charge ambulatoire à l'hôpital (i.e. hospitalisations pour lesquelles le patient ne reste pas à l'hôpital la nuit) et aux hospitalisations complètes.

Les données relatives aux consommations de soins ambulatoires sont :

- Les hospitalisations de jours,
- Les passages aux urgences qu'ils soient suivis ou non d'hospitalisation,
- Les consultations.

L'ensemble des hospitalisations MCO, HAD et SSR ont été étudiées. Pour les hospitalisations MCO, trois catégories sont présentées :

- Les hospitalisations avec une prise en charge en soins intensifs ou réanimation,
- Les hospitalisations en soins palliatifs,
- Les autres hospitalisations MCO.

Pour étudier la prise en charge hospitalière en ambulatoire, les variables d'intérêt étaient :

- Le nombre de séjours au total et par sous-catégorie
- Le nombre de patients concernés par ces séjours au total et par sous-catégorie

Pour étudier les hospitalisations, les variables d'intérêt étaient :

- Le nombre de séjours au total et par sous-catégorie
- Le nombre de patients concernés par ces séjours au total et par sous-catégorie
- Le nombre de jours cumulés d'hospitalisation par patient au total et par sous-catégorie

Le nombre de patients à risque, représenté par le nombre de patients toujours en vie et avec au moins une consommation, était relevé à chaque intervalle de temps d'intérêt (de façon trimestrielle et annuelle).

Les catégories de coûts étudiées n'étaient pas exactement totalement transposables à celles des consommations de soins. Les catégories étaient semblables pour l'analyse des soins ambulatoires mais, concernant les hospitalisations, les hospitalisations MCO ont été regroupées et les consommations de soins en SSR n'ont pas pu être valorisées. Par ailleurs, une catégorie a été ajoutée pour l'analyse du coût des traitements de la liste en sus. Finalement trois grandes catégories ont été créées : soins ambulatoires, hospitalisations complètes, traitements liste en sus.

2.5. Analyses statistiques

Les données présentées sur les caractéristiques des patients sont principalement descriptives.

La survie globale des patients a été évaluée à partir de la date d'inclusion des patients grâce à une courbe de Kaplan Meier. Le résultat présenté correspond à la durée de survie des patients traités par nivolumab en deuxième ligne et plus dans la prise en charge du CBNPC.

Les données de consommations de soins dans l'analyse trimestrielle sont également descriptives et une analyse de tendance est réalisée à l'aide du test de Mann-Kendall. Dans l'analyse annuelle, une analyse comparative des données entre l'année 1 et l'année 2 ainsi qu'entre l'année 1 et l'année 3 est réalisée à l'aide d'un test de Student.

Concernant l'analyse des coûts, compte tenu du nombre important de censures au cours du suivi, un risque de sous-estimation du coût moyen par patient existe. Afin de pallier à cette limite, une analyse utilisant la méthode d'ajustement de Bang et Tsiatis⁶⁴ a été réalisée. Cette méthode permet d'étudier les coûts de l'ensemble des patients inclus au début de la période et de définir une probabilité de censure au cours de chaque intervalle de temps. Finalement, un coût pondéré au risque d'être censuré est calculé pour les patients. Les analyses statistiques sont exécutées avec le logiciel R version 3.6.1. L'analyse de la sous-population des patients traités plus de six mois est uniquement descriptive.

⁶⁴ Morelle et al., « Méthodes d'analyse et de traitement des données de coût ».

3. Résultats

3.1 Caractéristiques de la cohorte

3.1.a Caractéristiques de la cohorte globale

3.1.a.1 Caractéristiques sociodémographiques

La population d'étude comprenait 10 452 patients à l'inclusion. Parmi eux, 3050 ont été inclus en 2015 et 7402 en 2016. La majorité des patients de la cohorte étaient des hommes. En effet, elle comprenait 71% d'hommes et 29% de femmes. L'âge moyen de la cohorte était de 63,8 ans avec un écart-type de 9,6 ans et l'âge médian de 64 ans. Les classes d'âge comprenant le plus de patients sont [60 – 64 ans] avec 19,8% de la cohorte et [65 – 69 ans] avec 21,1% des patients inclus. Seul 7,5% de la cohorte avait moins de 50 ans à l'inclusion et la part des patients de 80 ans et plus était de 4,9%.

Le type d'établissements le plus consulté par les patients correspondait aux centres hospitaliers (37% de la cohorte). Les centres hospitaliers universitaires étaient la deuxième catégorie la plus consultée par les patients avec 27,9% de la cohorte et les centres de lutte contre le cancer étaient consultés par 9,8% des patients.

Concernant l'indice de défavorisation sociale, les classes de patients « les plus défavorisés » et « défavorisés » représentaient 48% des patients et les patients associés aux classes « privilégié » et « les plus privilégiés » représentaient 50,9% de la cohorte. Certains patients n'ont pas pu être classés mais cela représente une part marginale de la cohorte puisque seuls 109 patients (1,1%) sont concernés.

Les caractéristiques sociodémographiques de la cohorte sont répertoriées dans le Tableau I.

Tableau I - Caractéristiques sociodémographiques de la cohorte UNIVOC

| Indicateurs | Population totale n=10 452 patients (%) |
|---|---|
| Année d'inclusion | |
| - 2015, n (%) | 3050 (29,2) |
| - 2016, n (%) | 7402 (70,8) |
| Sexe | |
| - Hommes, n (%) | 7 420 (71) |
| - Femmes, n (%) | 3 032 (29) |
| Age | |
| - Min (années) | 17 |
| - Max (années) | 92 |
| - ≤49 ans, n (%) | 781 (7,5) |
| - [50 - 54 ans], n (%) | 915 (8,8) |
| - [55 – 59 ans], n (%) | 1629 (15,6) |
| - [60 – 64 ans], n (%) | 2074 (19,8) |
| - [65 – 69 ans], n (%) | 2201 (21,1) |
| - [70 – 74 ans], n (%) | 1477 (14,1) |
| - [75 – 79 ans], n (%) | 861 (8,2) |
| - ≥80 ans, n (%) | 514 (4,9) |
| Moyenne âge (années, écart-type) | 63,8 (± 9,6) |
| Médiane âge (années) | 64 |
| Type d'établissements | |
| - CH, n (%) | 3 867 (37) |
| - CHU, n (%) | 2 914 (27,9) |
| - CLCC, n (%) | 1 020 (9,8) |
| - Autres, n (%) | 2 651 (25,4) |
| Indice de défavorisation sociale | |
| Les plus défavorisées, n (%) | 2 258 (21,6) |
| Défavorisées, n (%) | 2 762 (26,4) |
| Privilégiées, n (%) | 2 448 (23,4) |
| Les plus privilégiées, n (%) | 2 875 (27,5) |
| Non-classées, n (%) | 109 (1,1%) |

3.1.a.2 Comorbidités et caractéristiques du CBNPC

Parmi les 10 452 patients inclus, 4647 (44,5%) étaient atteints d'un CBNPC épidermoïde et 5805 (55,5%) d'un CBNPC non épidermoïde.

L'étude de l'historique du cancer du poumon a été réalisée puisque l'indication concernait les patients atteints d'un CBNPC pré-traités. En moyenne, les patients étaient diagnostiqués pour un CBNPC depuis 19,7 mois. Par ailleurs, en moyenne, l'historique des chimiothérapies était de 16,3 mois. Les antécédents de prise en charge par chirurgie et radiothérapie ont également été répertoriés. Au sein de la cohorte, 15,6% des patients possédaient un antécédent de chirurgie curative et 24,2% avaient eu recours à la radiothérapie.

Les comorbidités les plus représentées dans la cohorte étaient l'hypertension (19%), la dénutrition (18,7%) et la maladie pulmonaire obstructive chronique (12,9%).

La présence de métastases cérébrales était également recherchée et concernait 17,2% des patients.

Les caractéristiques du CBNPC sont présentées dans le Tableau II.

Tableau II - Caractéristiques du CBNPC et comorbidités

| Indicateurs | Population totale (n=10 452) |
|--|---------------------------------|
| Histologie | |
| Epidermoïde, n (%) | 4647 (44,5) |
| Non épidermoïde, n (%) | 5805 (55,5) |
| Ancienneté du cancer | |
| Moyenne (mois, écart-type) | 19,7 ± 20,6 |
| Médiane (mois) | 12,5 |
| 1 an et moins, n (%) | 4 928 (47,1) |
|] 1 - 5 ans [, n (%) | 4 812 (46,0) |
| 5 ans et plus, n (%) | 586 (5,6) |
| Non classés, n (%) | 126 (1,2) |
| Durée des chimiothérapies antérieures à l'inclusion | |
| Moyenne (mois, écart-type) | 16,3 ± 17,2 |
| Médiane (mois) | 10,5 |
| Antécédents de prise en charge | |
| Chirurgie curative, n (%) | 1629 (15,6) |
| Radiothérapie, n (%) | 2530 (24,2) |
| Comorbidités, n (%) | |
| Hypertension | 1 986 (19) |
| Diabète | 934 (8,9) |
| Insuffisance rénale | 479 (4,6) |
| Maladie pulmonaire obstructive chronique | 1 348 (12,9) |
| Insuffisance pulmonaire | 153 (1,5) |
| Autres maladies chroniques pulmonaires | 903 (8,6) |
| Maladies auto-immunes | 30 (0,3) |
| Dénutrition | 1 959 (18,7) |
| Démence, maladies dégénératives | 29 (0,3) |
| Métastases cérébrales, n (%) | 1800 (17,2) |

3.1.a.3 Données de survie de la cohorte

La médiane de survie globale de la cohorte était de 11,7 mois. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient de : 49,2% [IC 95% : 48,3% - 50,3%], 29,7% [IC 95% : 28,9% - 30,8%] et 19,1% [IC 95% : 18,1% - 20,2%] respectivement.

La courbe de Kaplan Meier de la survie globale et son intervalle de confiance sont présentés dans la Figure 11.

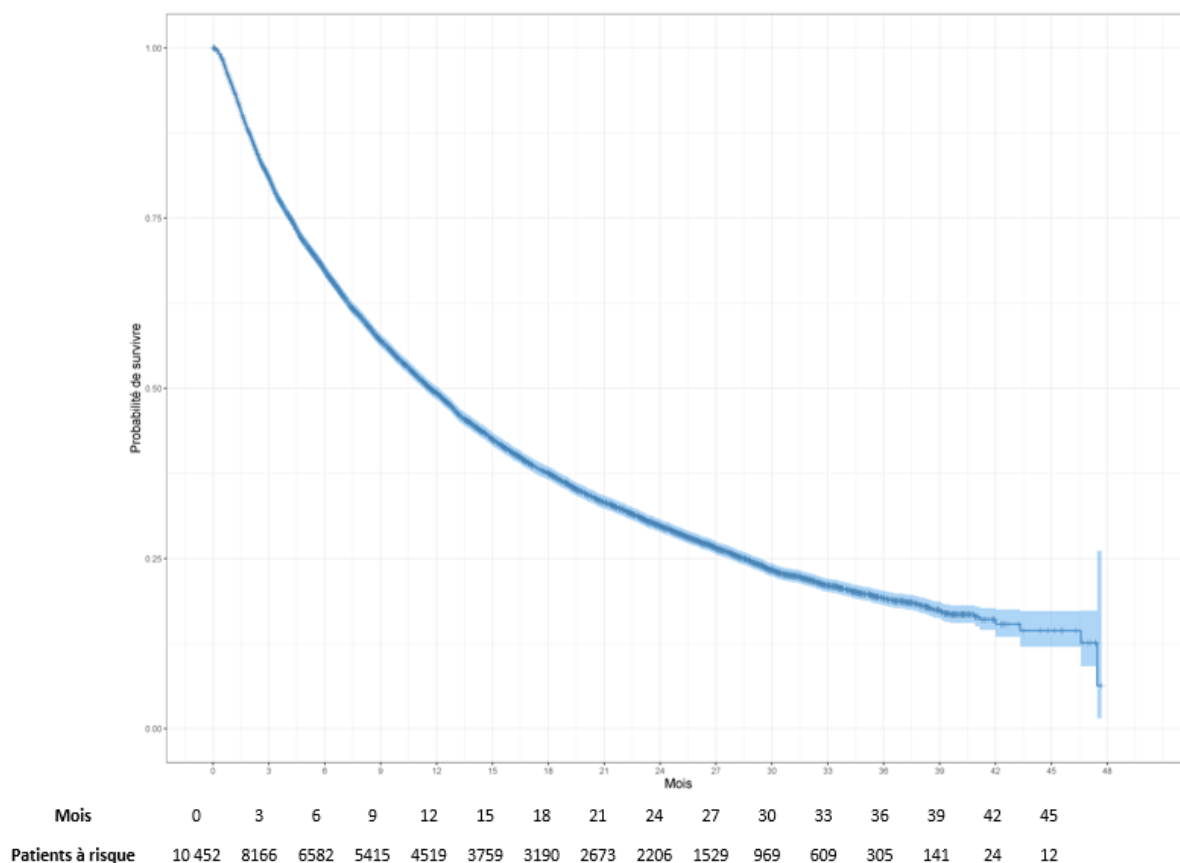


Figure 11 - Courbe de survie globale

3.1.b Caractéristiques de la cohorte de patients traités au moins 6 mois

3.1.b.1 Caractéristiques sociodémographiques

La sous-population des patients traités au moins 6 mois par nivolumab comprenait 2821 patients. Parmi ces patients, 2037 (72,1%) étaient des hommes. L'âge moyen de la sous-population était de 64,1 ans ($\pm 9,5$). Le patient le plus jeune de la cohorte était âgé de 30 ans et le plus âgé de 91 ans. Les catégories d'âge les plus représentées étaient les 65 – 69 ans (20,5%), les 60 - 64 ans (19,3%), les 55 – 59 ans (16,1%) et les 70 – 74 ans (15,2%). 140 patients de la sous-population avaient au moins 80 ans, soit 5% de la cohorte. Les centres hospitaliers correspondaient au type d'établissement le plus fréquenté avec 36,5% des patients. Les résultats associés à l'étude de l'indice de défavorisation sociale montrent que 51,0% des patients appartenaient aux catégories « privilégiés » et « les plus privilégiés » et 48,0% des patients appartenaient aux catégories « les plus défavorisés » et « défavorisés ». Une part des patients n'a pas pu être classée mais reste minime puisqu'elle ne représente que 1,0% de la sous-population. Les caractéristiques de la sous-population étaient très semblables à celle de la population totale.

Le Tableau III présente les principales caractéristiques sociodémographiques de la sous-population.

Tableau III - Caractéristiques sociodémographiques cohorte patients traités au moins 6 mois

| Indicateurs | Population traitée ≥ 6 mois par nivolumab (n=2821) |
|---|---|
| Sexe | |
| - Hommes, n (%) | 2034 (72,1) |
| - Femmes, n (%) | 787 (27,9) |
| Age | |
| - Min (années) | 30 |
| - Max (années) | 91 |
| - ≤49 ans, n (%) | 184 (6,5) |
| - [50 - 54 ans], n (%) | 251 (8,9) |
| - [55 – 59 ans], n (%) | 455 (16,1) |
| - [60 – 64 ans], n (%) | 544 (19,3) |
| - [65 – 69 ans], n (%) | 579 (20,5) |
| - [70 – 74 ans], n (%) | 428 (15,2) |
| - [75 – 79 ans], n (%) | 240 (8,5) |
| - ≥80 ans, n (%) | 140 (5,0) |
| Moyenne âge (années, écart-type) | 64,1 (± 9,5) |
| Médiane âge (années) | 64 |
| Type d'établissements | |
| - CH, n (%) | 1031 (36,5) |
| - CHU, n (%) | 837 (29,7) |
| - CLCC, n (%) | 259 (9,2) |
| - Autres, n (%) | 694 (24,6) |
| Indice de défavorisation sociale | |
| Les plus défavorisées, n (%) | 597 (21,2) |
| Défavorisées, n (%) | 755 (26,8) |
| Privilégiées, n (%) | 641 (22,7) |
| Les plus privilégiées, n (%) | 797 (28,3) |
| Non-classées, n (%) | 31 (1,0) |

3.1.b.2 Comorbidités et caractéristiques du CBNPC

La répartition de l'histologie des patients de la sous-population était semblable à la cohorte globale avec une prédominance de l'histologie non épidermoïde (57,4%). La médiane de l'ancienneté du cancer du poumon était de 15 mois. La durée moyenne des chimiothérapies précédentes était de 19,0 mois (\pm 18,7). Un antécédent de chirurgie curative était présent pour 15,7% des patients et un antécédent de radiothérapie a été retrouvé chez 25,7% de la sous-population.

Les trois principales comorbidités de la sous-population étaient identiques à la cohorte globale. Une hypertension était présente chez 17,6% des patients, une dénutrition chez 14,1% et une maladie pulmonaire obstructive chronique chez 13,0%.

Le code associé aux métastases cérébrales a été retrouvé pour 16,1% de la sous-population.

3.2. Analyse trimestrielle de la cohorte globale

3.1.a Analyse de la consommation de soins

A l'inclusion, 10 452 patients atteints de CBNPC métastatiques traités par nivolumab ont été suivis. Le nombre de patients à risque a diminué continuellement au cours du suivi pour atteindre 820 patients à la fin de la troisième année de suivi.

Les consommations de soins des patients ont été étudiées au cours des 3 ans de suivi afin d'étudier leurs évolutions. L'étude se décomposait en deux parties avec les hospitalisations ambulatoires qui étaient des séjours ou des séances pour lesquelles les patients ne passaient pas une nuit à l'hôpital et les hospitalisations complètes où les patients séjournaient au moins une nuit à l'hôpital.

Les hospitalisations ambulatoires représentaient l'essentiel des séjours et cela se vérifiait sur l'ensemble du suivi. A titre d'exemple, au premier trimestre, le nombre de séances ambulatoires total était égal à 81 347 alors que le nombre d'hospitalisations complètes était de 10 088. Au dernier trimestre, 3902 séances ambulatoires ont été répertoriés contre 265 hospitalisations complètes.

L'évolution du nombre de patients à risque et de séjours au cours du suivi est reportée dans le Tableau IV.

Tableau IV - Evolution du nombre de patients à risque et de séjours hospitaliers

| Trimestre (T) | Nombre de patients à risque | Nombre de séjours/séances en ambulatoire | Proportion sur l'ensemble des séjours (%) | Nombre de séjours en hospitalisation complète | Proportion sur l'ensemble des séjours (%) |
|----------------------|------------------------------------|---|--|--|--|
| T1 | 10 452 | 81 347 | 89% | 10 088 | 11% |
| T2 | 8202 | 57 874 | 91% | 5935 | 9% |
| T3 | 6642 | 44 394 | 91% | 4285 | 9% |
| T4 | 5493 | 36 516 | 91% | 3514 | 9% |
| T5 | 4636 | 29 239 | 91% | 2769 | 9% |
| T6 | 3895 | 23 929 | 92% | 2202 | 8% |
| T7 | 3370 | 20 235 | 92% | 1650 | 8% |
| T8 | 2920 | 17 348 | 93% | 1400 | 7% |
| T9 | 2514 | 13 572 | 92% | 1185 | 8% |
| T10 | 1816 | 9500 | 91% | 884 | 9% |
| T11 | 1228 | 5969 | 93% | 466 | 7% |
| T12 | 820 | 3902 | 94% | 265 | 6% |

Une fois le constat de la diminution du nombre de séjours hospitaliers posé, il était important de s'intéresser à la proportion de patients ayant eu au moins une hospitalisation. Une étude a ainsi été menée afin de connaître le nombre de patients avec au moins une hospitalisation tout au long du suivi. Plus de 90% des patients ont eu recours à un ou plusieurs séances ambulatoires chaque trimestre avec une légère diminution après le premier trimestre. En ce qui concerne les hospitalisations complètes, il existait une diminution du nombre de patients ayant été hospitalisés au cours du suivi. Presque la moitié des patients avaient eu une hospitalisation complète au premier trimestre alors que ce type de séjour ne concernait plus que 20% des patients au dernier trimestre.

L'ensemble des résultats sont synthétisés dans la Figure 12.

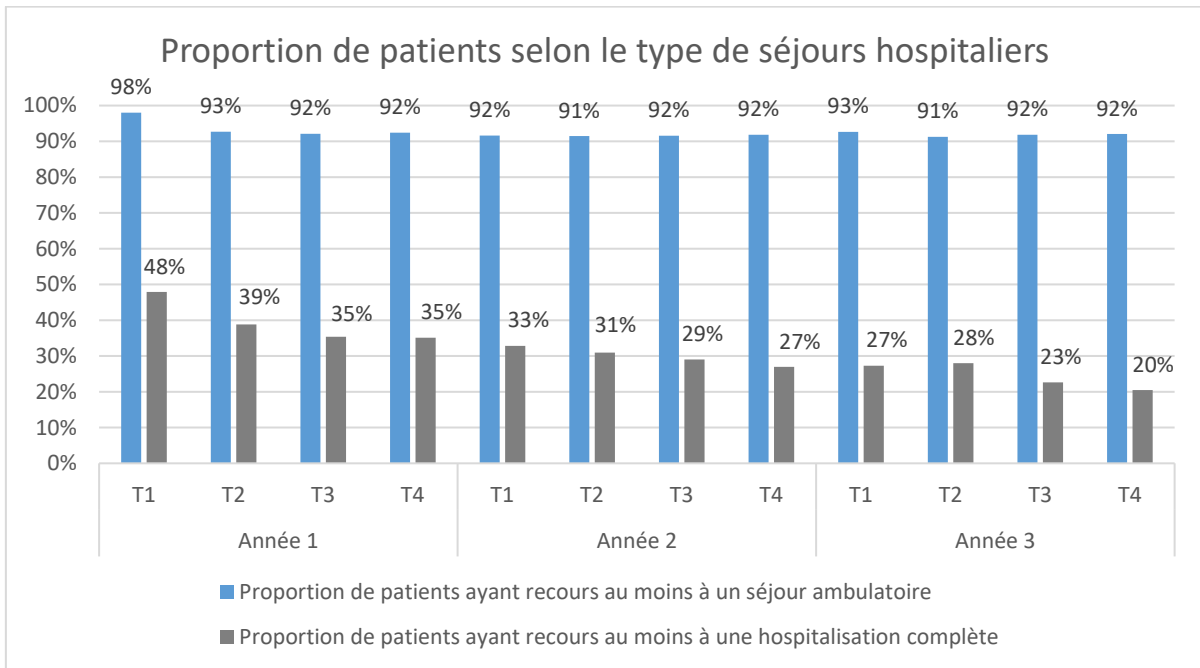


Figure 12 - Evolution de la proportion de patients hospitalisés

3.1.a.1 Analyse des séances ambulatoires (séances)

L'évolution du nombre de séances par patient permet d'étudier l'intensité des soins au cours du temps. Le nombre moyen de séances ambulatoires par patient a diminué au cours du suivi passant d'une moyenne de 7,8 séances par patient au début de la première année à 6,3 au début de la deuxième et 5,4 au début de la troisième. Une tendance de diminution significative du nombre de séances par patient a été observée au cours du suivi à l'aide d'un test de Mann-Kendall ($p < 0,0001$).

Les résultats sont décrits dans la Figure 13.

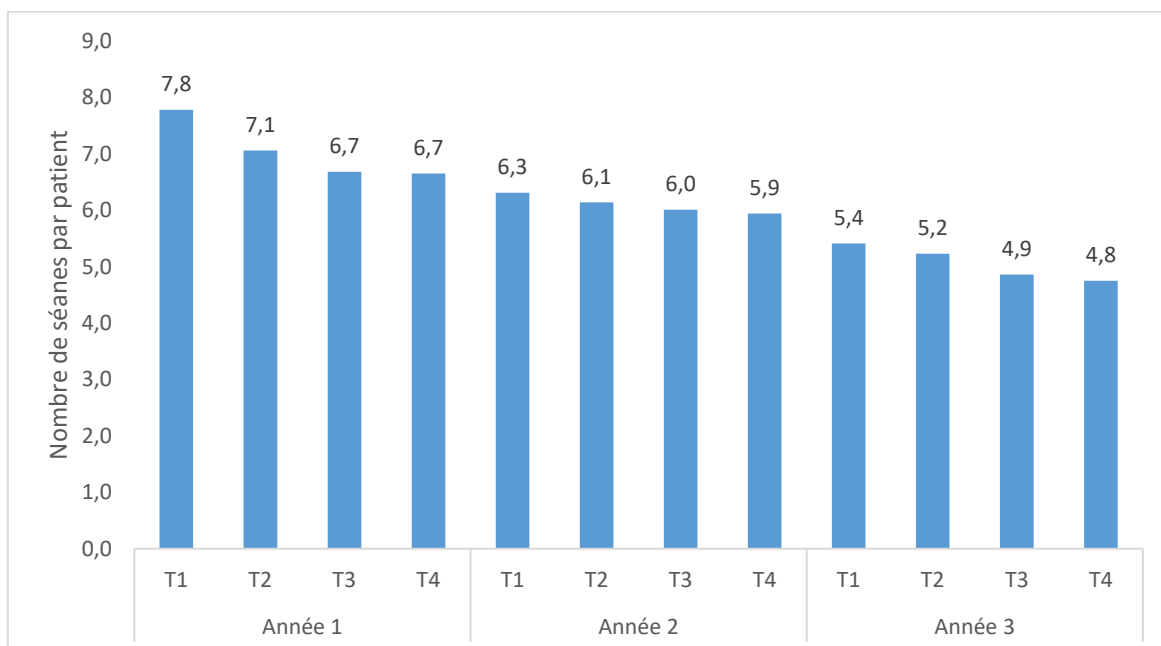


Figure 13 - Evolution du nombre de séances par patient en ambulatoire

Cette analyse a ensuite été effectuée par catégorie de séjour ambulatoire. Les hospitalisations de jour étaient le type de séjours le plus fréquent (70% des séjours au premier trimestre de l'année 1 et 58% à la fin du suivi). Concernant les consultations, le nombre moyen par patient était stable au cours du temps, représentant approximativement deux consultations par trimestre. La part des consultations dans les séances ambulatoires tendait à augmenter au cours du suivi passant de 26% en début de suivi à 40% en fin de suivi. Les passages aux urgences ne représentaient qu'une part minoritaire des séances ambulatoires par patient. En effet, ils ne représentaient que 4% de l'ensemble des séances par patient sur l'ensemble du suivi soit moins d'un passage par patient et par trimestre.

Les résultats sont présentés dans la Figure 14.

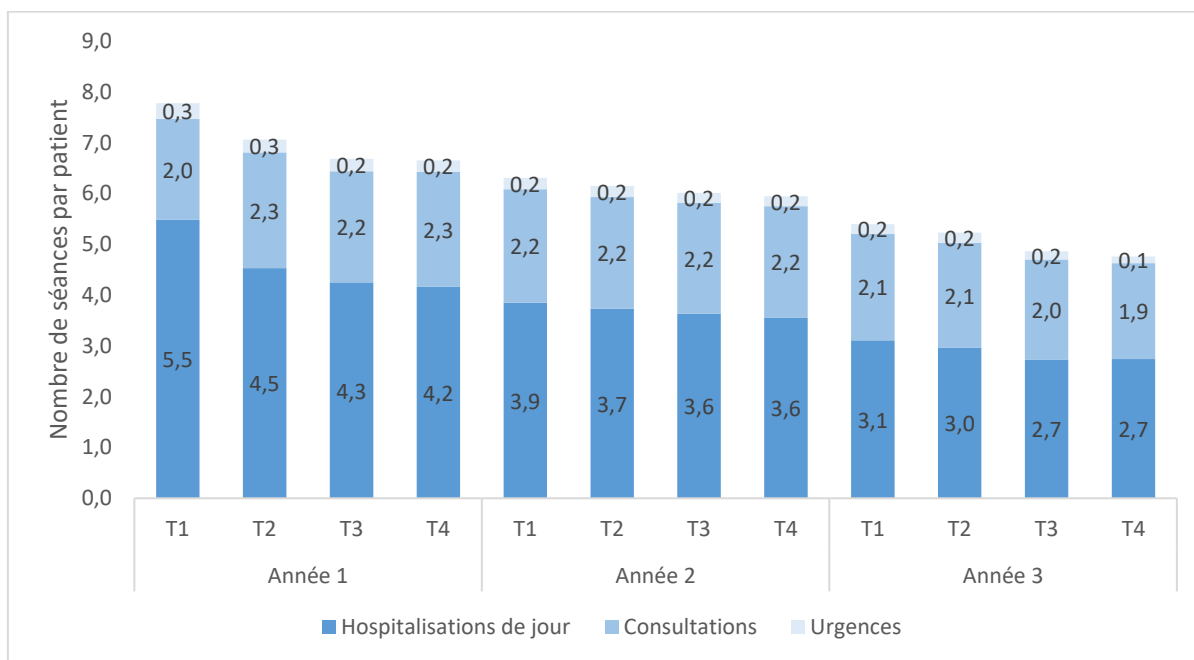


Figure 14 - Décomposition des séances ambulatoires

3.2.a Analyse des hospitalisations complètes

De la même manière que pour l'analyse des soins ambulatoires, l'évolution du nombre de séjours par patient a été étudiée. Une diminution a également été observée puisque le nombre moyen de séjours par patient est passé de 0,97 au premier trimestre à 0,32 à la fin du suivi. Cette diminution a été particulièrement marquée entre le premier trimestre et le second de la première année de suivi avec une diminution proche de 35%. Un test de Mann-Kendall a été réalisé et a révélé une tendance significative de baisse du nombre moyen de séjours en hospitalisation par patient au cours du suivi ($p < 0,0001$).

L'évolution du nombre de séjours par patient est synthétisée dans la Figure 15.

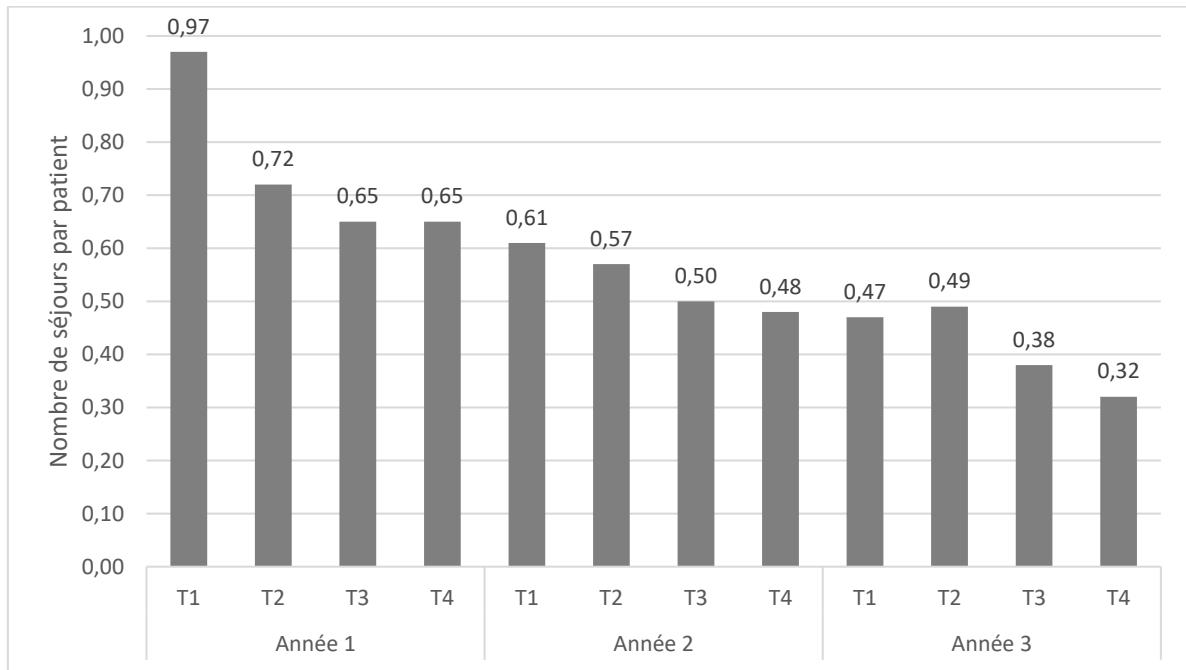


Figure 15 - Evolution du nombre de séjours en hospitalisation complète par patient

Compte tenu de l'hétérogénéité des séjours hospitaliers et de l'apport d'une information partielle lors de l'étude du nombre d'hospitalisation, une étude supplémentaire a été menée afin d'explorer le nombre moyen de jours cumulés d'hospitalisation par patient. En effet, ce critère permet d'apprécier l'intensité des soins. Dans la Figure 16, il a été possible d'observer une nette diminution du nombre moyen de jours cumulés d'hospitalisation par patient passant de 10,3 jours par trimestre le premier trimestre de l'année 1 à 3,7 jours d'hospitalisations par trimestre le dernier trimestre de l'année 3. La diminution significative a été confirmée à l'aide d'un test de Mann-Kendall ($p < 0,0001$). La Figure 16 présente l'évolution du nombre de jours cumulés d'hospitalisations par patient.

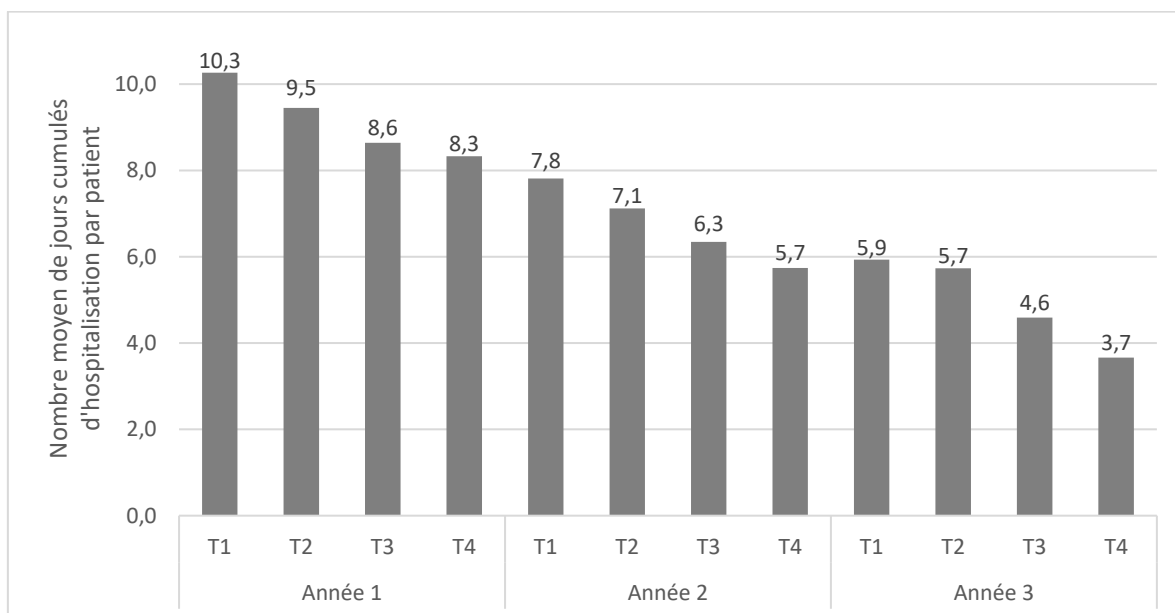


Figure 16 - Evolution du nombre de jours cumulés d'hospitalisation par patient

L'évolution du nombre de jours cumulés d'hospitalisation a ensuite été évalué pour chaque sous-catégorie d'hospitalisation. Le nombre moyen de jours cumulés par patient a été en diminution au cours du suivi pour l'ensemble des sous-catégories. Dans l'évaluation de ce critère, la part la plus importante a été associée aux « autres hospitalisations ». Il s'agit des hospitalisations MCO non associées à des soins palliatifs ou des soins intensifs et de réanimations. Elles représentaient 40% des jours d'hospitalisations effectués par les patients au premier trimestre et diminuaient pour atteindre 31% en fin de suivi. Les soins palliatifs représentaient la deuxième catégorie pour laquelle les patients faisaient le plus de jours d'hospitalisation. La part des soins palliatifs était également en diminution puisque les soins palliatifs représentaient 31% des jours d'hospitalisations au premier trimestre et seulement 25% à la fin du suivi. Cette diminution est d'autant plus importante que le nombre de jours cumulés total par patient a diminué au cours du suivi. Les soins de suite et réadaptation et les hospitalisations à domicile avaient un nombre moyen de jours cumulés d'hospitalisation par patient relativement proches au début du suivi (1,17 et 1,27 au premier trimestre respectivement). La part de ces deux types d'hospitalisation dans l'étude du nombre de jours cumulés a augmenté au cours du temps. Enfin, le type d'hospitalisation représentant le moins de jours cumulés d'hospitalisation par patient était « les soins intensifs ou de réanimation » ($\leq 5\%$).

Les informations sont synthétisées dans la Figure 17.

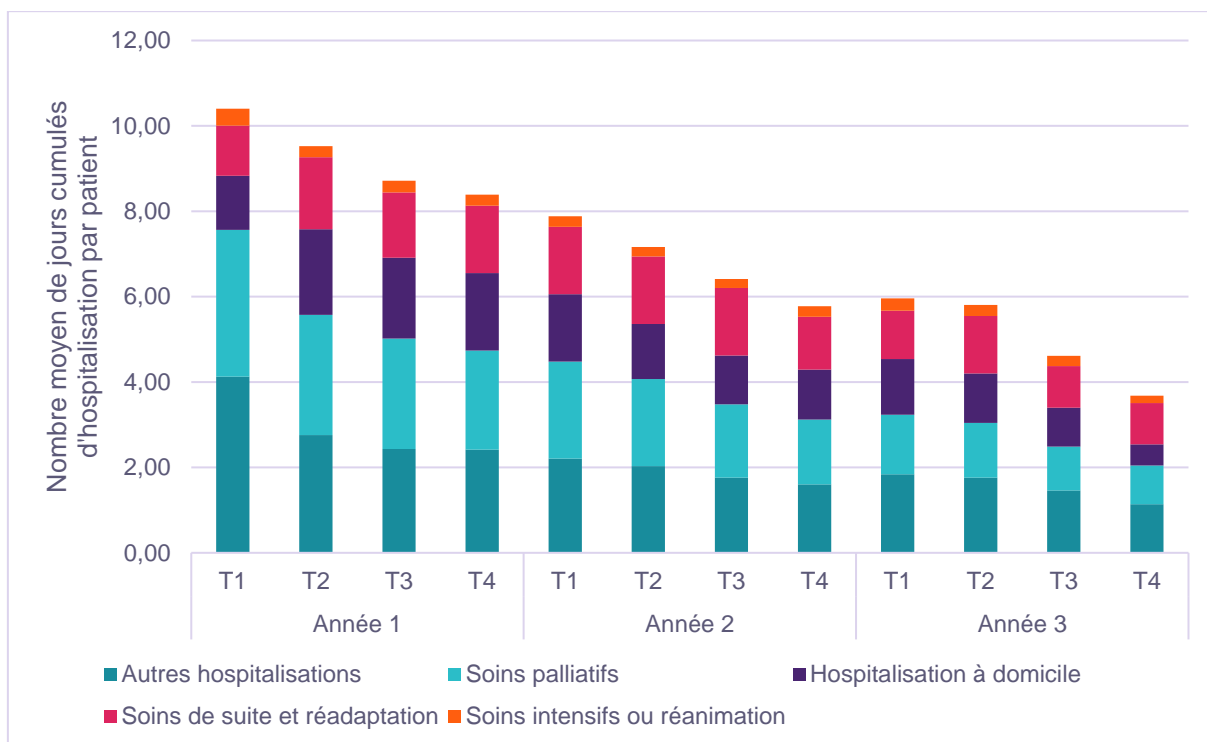


Figure 17 - Evolution du nombre de jours cumulés d'hospitalisation par patient selon le type d'hospitalisation

Des tableaux récapitulatifs du nombre de séjours par patient et du nombre moyen de jours cumulés d'hospitalisation par patient sont présentés en Annexe 1 et Annexe 2.

3.2.b Analyse des coûts

Afin d'étudier le coût par trimestre, l'ensemble des coûts pour un trimestre ont été rapportés au nombre de patients à risque, soit vivants, inclus dans ce même intervalle de temps. Le coût a fortement diminué au cours du suivi passant d'un total de 19 422 euros au premier trimestre de la première année, à 10 447 euros au premier trimestre de la deuxième année et à 8215 euros au premier trimestre de la troisième année. Un test de Mann-Kendall a permis de confirmer une tendance à la baisse du coût total par patient au cours du suivi ($p < 0,0001$). Cette tendance de diminution des coûts a été démontrée pour les trois catégories de coût.

Le coût des traitements de la liste en sus représentait le plus gros poste sur l'ensemble du suivi avec entre 55 et 66% du coût moyen par patient. Le deuxième poste de coût le plus important correspondait aux hospitalisations complètes. Enfin, les soins ambulatoires représentaient le poste de coût le plus faible sur les trois ans. Cependant, la part des coûts associée aux soins ambulatoires était en augmentation au cours du suivi.

Une synthèse du coût moyen par patient selon les postes de coûts est décrit dans la Figure 18 le Tableau V.

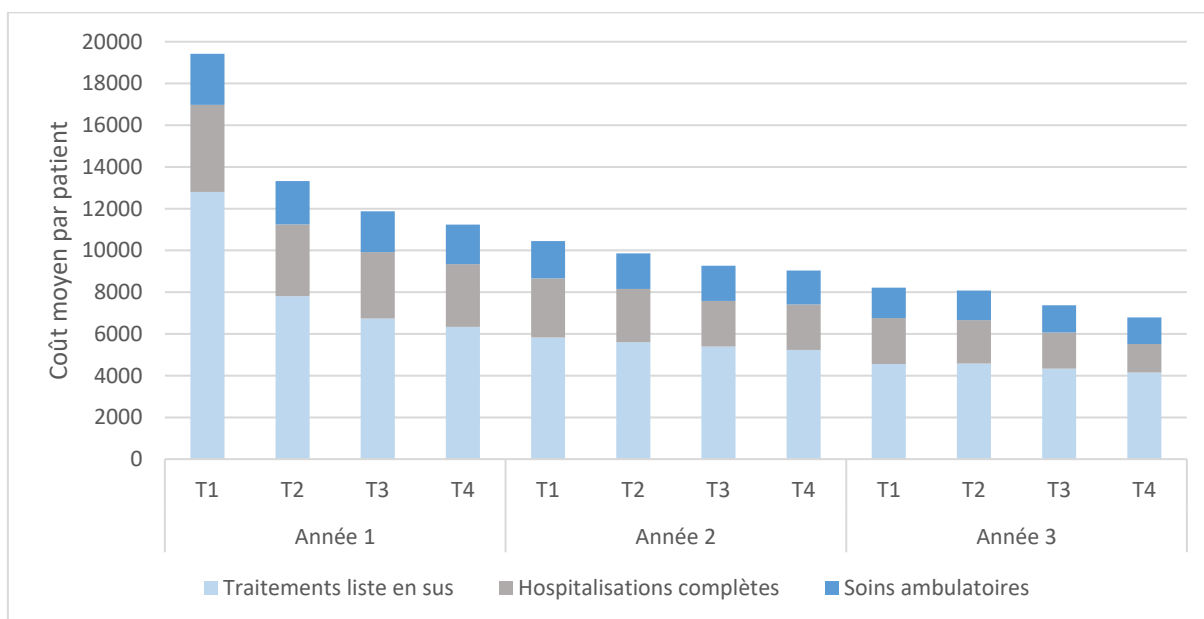


Figure 18 - Synthèse des coûts moyens par patient par poste de coût

Tableau V - Synthèse des coûts moyens par patient

| | | Soins ambulatoires (€) | Ecart-type | Hospitalisations complètes (€) | Ecart-type | Traitements liste en sus (€) | Ecart-type | Total (€) |
|----------------|-----------|------------------------|------------|--------------------------------|------------|------------------------------|------------|-----------|
| Année 1 | T1 | 2447,0 | 1341,2 | 4172,3 | 6439,9 | 12803,3 | 6908,4 | 19422,6 |
| | T2 | 2076,4 | 1549,6 | 3437,0 | 6035,3 | 7809,1 | 7915,6 | 13322,6 |
| | T3 | 1957,2 | 1556,2 | 3184,3 | 5965,8 | 6735,2 | 7769,0 | 11876,8 |
| | T4 | 1898,9 | 1595,6 | 3003,4 | 5898,6 | 6337,8 | 7914,1 | 11240,1 |
| Année 2 | T1 | 1785,0 | 1662,3 | 2830,6 | 5552,1 | 5831,5 | 7560,0 | 10447,1 |
| | T2 | 1703,5 | 1557,3 | 2551,5 | 5350,3 | 5601,4 | 7368,0 | 9856,4 |
| | T3 | 1683,9 | 1642,6 | 2189,7 | 4706,0 | 5393,1 | 7076,8 | 9266,6 |
| | T4 | 1625,6 | 1498,2 | 2183,0 | 5109,5 | 5230,1 | 6831,4 | 9038,7 |
| Année 3 | T1 | 1455,4 | 1530,3 | 2201,3 | 5308,8 | 4558,0 | 6368,6 | 8214,7 |
| | T2 | 1413,1 | 4826,1 | 2084,0 | 4826,1 | 4577,6 | 6394,9 | 8074,6 |
| | T3 | 1301,3 | 1495,8 | 1733,0 | 4620,0 | 4336,3 | 6269,8 | 7370,7 |
| | T4 | 1271,3 | 1441,2 | 1362,9 | 3708,7 | 4152,6 | 6036,7 | 6786,7 |

Parmi les soins ambulatoires, le principal poste de coût correspondait aux hospitalisations de jour. Concernant les hospitalisations complètes, c'est les hospitalisations de type MCO qui représentaient le principal poste de coût.

Une diminution du coût moyen total par patient a été observée entre le premier trimestre de la première année (19 100 euros) et le premier trimestre de la dernière année (9127 euros). Au-delà, une légère augmentation du coût moyen total a été mise en évidence.

L'augmentation du coût moyen par patient était visible pour l'ensemble des postes de coûts.

La part de chaque poste de coût était conservée avec la méthode de Bang et Tsiatis. Le coût des traitements restait le poste le plus important, suivi des hospitalisations complètes et le poste de coût le moins important concernait les soins ambulatoires.

Le détail des coûts ajustés avec la méthode de Bang et Tsiatis est présenté dans le Tableau VI.

Tableau VI - Evolution des coûts moyens par patient - Méthode de Bang et Tsiatis

| | | Soins ambulatoires (€) | Hospitalisations complètes (€) | Traitements de la liste en sus (€) | Total (€) |
|----------------|-----------|----------------------------------|--|--|---------------------|
| Année 1 | T1 | 2409,4 | 4087,5 | 12 603,2 | 19 100,0 |
| | T2 | 2108,9 | 3443,1 | 7975,9 | 13 527,9 |
| | T3 | 2043,8 | 3292,1 | 7072,3 | 12 408,1 |
| | T4 | 2027,8 | 3164,9 | 6820,8 | 12 013,5 |
| Année 2 | T1 | 1951,7 | 3036,4 | 6420,2 | 11 408,3 |
| | T2 | 1920,9 | 2833,1 | 6360,3 | 11 114,3 |
| | T3 | 1945,2 | 2497 | 6267,7 | 10 710,0 |
| | T4 | 1897,2 | 2548,5 | 6143,1 | 10 588,9 |
| Année 3 | T1 | 1593,7 | 2506,8 | 5026,2 | 9126,7 |
| | T2 | 1835 | 2766 | 5902,5 | 10 503,5 |
| | T3 | 2216,3 | 3005,9 | 7459,3 | 12 681,6 |
| | T4 | 2263,1 | 2761,1 | 7394,2 | 12 418,4 |

Le coût moyen total par patient par trimestre diffère selon la méthode utilisée. Au premier trimestre, la méthode classique donne un coût moyen total légèrement supérieur à celui de la méthode de Bang et Tsiatis. Cette tendance s'inverse dès le deuxième trimestre où la méthode de Bang et Tsiatis donne un coût moyen total supérieur et ce jusqu'à la fin du suivi. L'écart de l'estimation du coût moyen par patient croît au cours du suivi puisque la censure augmente.

Les coûts moyens par patient estimés à l'aide des deux méthodes sont présentés dans la Figure 19.

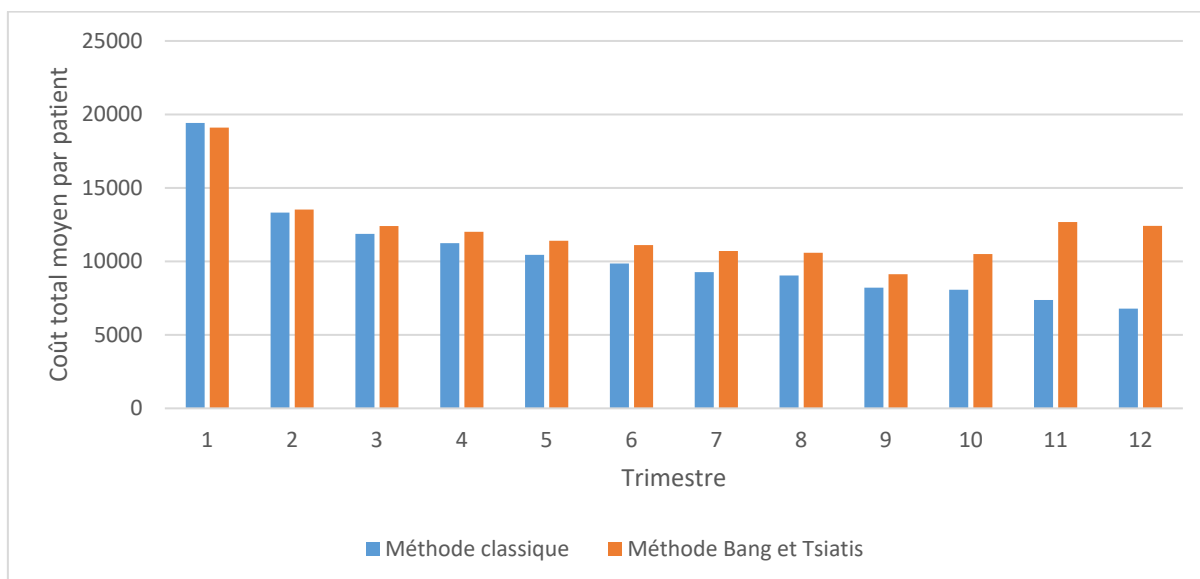


Figure 19 - Comparaison du coût moyen par patient entre la méthode classique et la méthode de Bang et Tsiatis

3.3 Analyse annuelle de la cohorte globale

A l'inclusion, 10 452 patients atteints de CBNPC métastatiques traités par nivolumab ont été suivis. En année 2, 4636 (44,4%) patients étaient toujours suivis pour l'étude de leur consommation de soins et en année 3, 2514 (24,1%) patients.

Le Tableau VII détaille les patients suivis au cours des trois ans disponibles.

Tableau VII - Nombre de patients à risque par année

| Année | Nombre de patients à risque |
|---------|-----------------------------|
| Année 1 | 10 452 |
| Année 2 | 4636 |
| Année 3 | 2514 |

Le nombre de séances ambulatoires et d'hospitalisations complètes a diminué au cours du suivi. En année 1, 220 131 séances ambulatoires ont été répertoriés contre 32 943 à la fin du suivi. Concernant les hospitalisations, la première année, 23 822 séjours ont été effectués contre 2800 en année 3.

Un récapitulatif du nombre de séjours hospitaliers est présenté dans le Tableau VIII.

Tableau VIII - Evolution du nombre de séjours hospitaliers

| Année | Nombre de séjours en ambulatoire (séances) | Proportion sur l'ensemble des séjours (%) | Nombre de séjours en hospitalisation complète | Proportion sur l'ensemble des séjours (%) |
|---------|--|---|---|---|
| Année 1 | 220 131 | 90% | 23 822 | 10% |
| Année 2 | 90 751 | 92% | 8021 | 8% |
| Année 3 | 32 943 | 92% | 2800 | 8% |

3.3.a Analyse des consommations de soins

La proportion de patients à risque ayant eu recours à au moins une séance ambulatoire au cours de l'année est restée stable sur le suivi. En effet, elle a été comprise entre 94% à son minimum en année 2 et 98% à son maximum en année 1. La proportion de patients avec au moins une hospitalisation a diminué au cours du suivi. En effet, les hospitalisations complètes concernaient 77% des patients en année 1, 63% en année 2 et 46% en année 3.

Les résultats sont présentés dans la Figure 20.

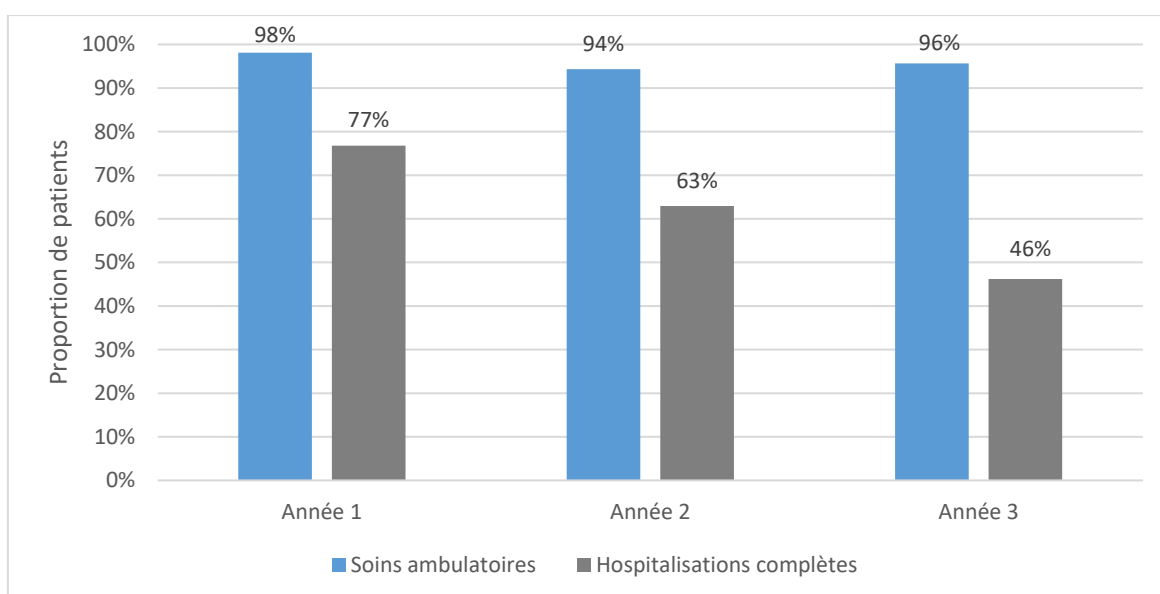


Figure 20 - Proportion de patients ayant recours à un séjour hospitalier par année

3.3.a.1 Analyse des séances ambulatoires

Le nombre de séances a diminué de 8 séjours en moyenne au cours des trois années de suivi, passant de 21.1 à 13.1 de la 1^{ère} à la 3^{ème} année. Cette diminution a été particulièrement marquée entre la deuxième et la troisième année. En effet, entre les deux premières années, la diminution n'a été que de 1,5 séances.

La Figure 21 présente l'évolution du nombre moyen de séjours ambulatoire par patient.

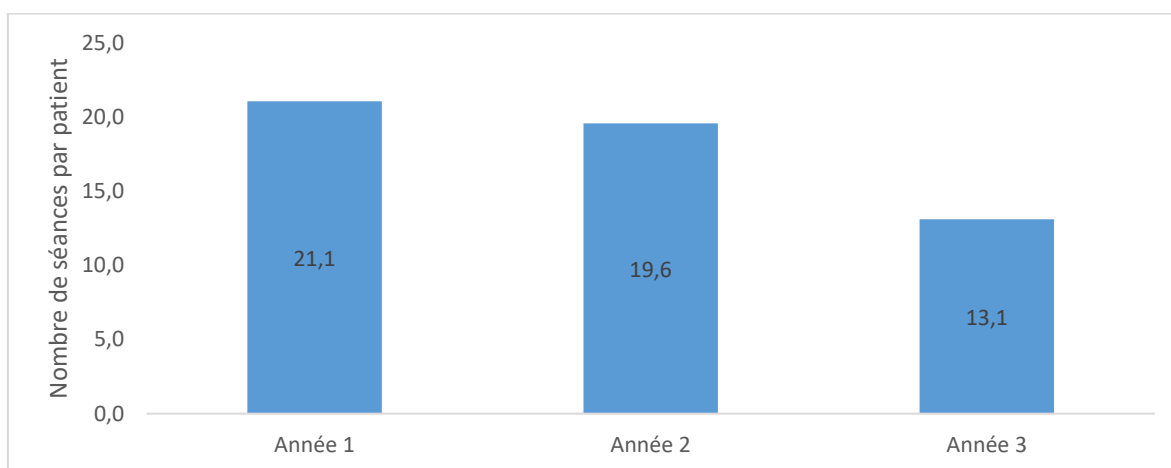


Figure 21 - Evolution du nombre de séances ambulatoires par patient

Les hospitalisations de jour concentraient la majorité du nombre moyen de séances par patient sur les trois années. Cette part importante des hospitalisations de jour était en légère diminution au cours du suivi. En effet, elles représentaient 66% des séances par patient en année 1, 61% en année 2 et 57% en année 3. Le profil d'évolution des consultations était différent. Les consultations engendraient en moyenne 6,4 séances par patient la première année, 7,1 la deuxième et 5,2 la troisième. Leur part dans le nombre moyen total de séances par patient a augmenté au cours du temps, passant de 30% la première année à 39% la troisième. Le nombre moyen de passages aux urgences par patient a légèrement diminué au cours du temps passant de 0,8 la première année à 0,5 la dernière. La part des urgences dans le nombre de séances total par patient était cependant stable au cours du temps.

La Figure 22 détaille le nombre de séances par patient pour chaque catégorie.

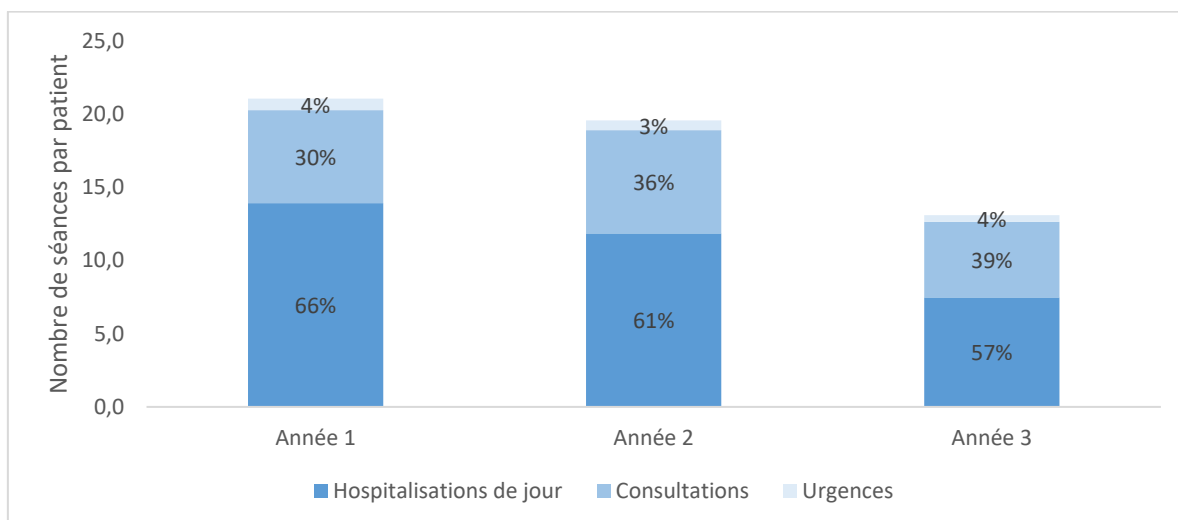


Figure 22 - Décomposition annuelle des séances ambulatoires

En parallèle, un test de Student pour données appariées a été effectué sur les patients à risque à 2 ans ($n=4636$) et 3 ans ($n=2\,514$) afin d'évaluer l'évolution de leurs consommations de soins comparativement à l'année 1. Pour les patients à risque de l'année 2, le nombre total de séances ambulatoire par patient a diminué de manière significative entre l'année 1 et l'année 2 ($p<0,0001$). L'analyse sur les patients à risque en année 3 a également montré une diminution significative du nombre total moyen de séances ambulatoires par patient entre l'année 1 et l'année 3 ($p<0,0001$).

3.3.a.2 Analyse des hospitalisations complètes

L'analyse du nombre moyen d'hospitalisations au cours du suivi a été réalisée et les patients de la cohorte ont en moyenne eu moins d'hospitalisations en troisième année en comparaison aux deux premières années. La diminution entre l'année 1 et l'année 2 est de 0,55 et la différence entre l'année 2 et l'année 3 est de 0,62.

L'analyse s'est ensuite intéressée au nombre moyen de jours d'hospitalisation cumulés par patient, qui était lui aussi en diminution. En moyenne, les patients passaient 27,55 jours hospitalisés la première année contre seulement 13,51 la troisième, soit une diminution d'approximativement 14 jours.

Les données sont synthétisées dans le Tableau IX.

Tableau IX - Description des hospitalisations

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 |
|--|---------|---------|---------|
| Nombre moyen d'hospitalisations complètes par patient | 2,28 | 1,73 | 1,11 |
| Nombre moyen de jours cumulés d'hospitalisations par patient | 27,55 | 22,02 | 13,51 |

La diminution du nombre moyen de jours cumulés d'hospitalisations par patient a été observée pour l'ensemble des types d'hospitalisations. La part des autres hospitalisations et des soins palliatifs dans le nombre de jours cumulés d'hospitalisation a diminué au cours du suivi. La plus forte diminution était celle associée aux soins palliatifs passant de 8,51 jours en année 1 à 3,12 en année 3. A contrario, la part de HAD, de SSR, des soins intensifs et de réanimation dans le nombre de jours d'hospitalisation étaient en augmentation au cours du temps.

La Figure 23 présente le nombre de jours cumulés d'hospitalisations par patient pour chaque catégorie.

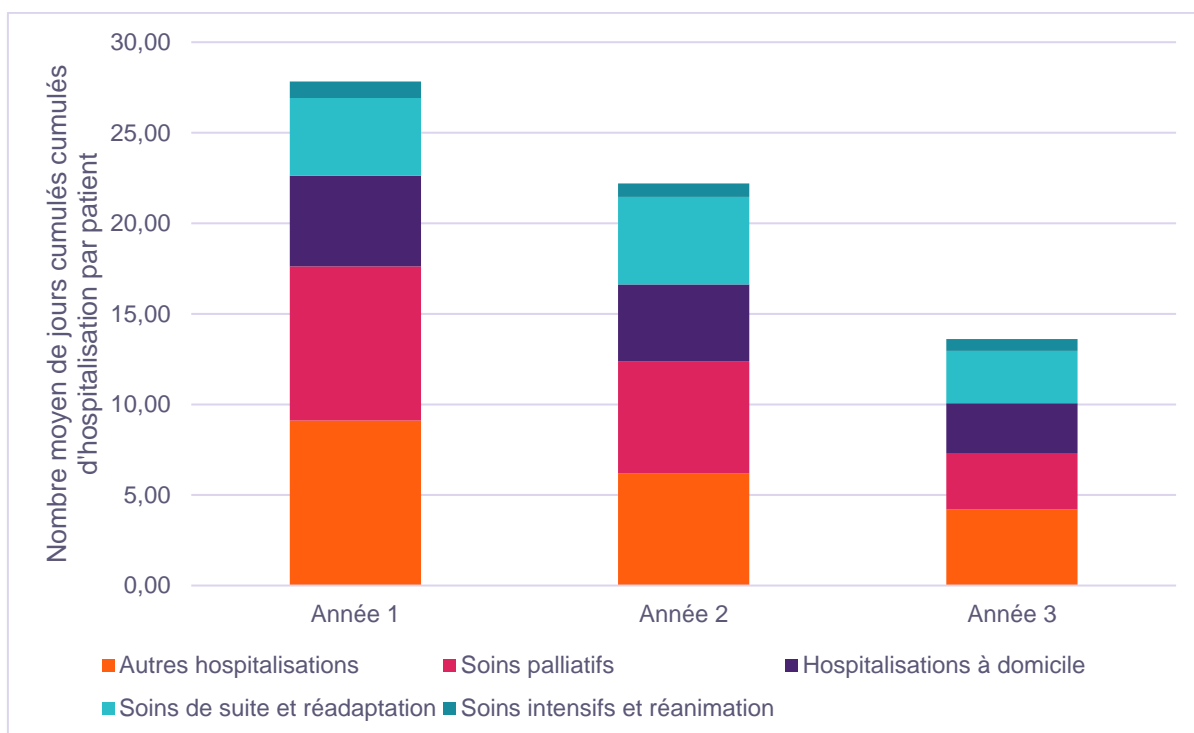


Figure 23 - Décomposition des jours cumulés d'hospitalisations

Un test de Student pour données appariées a été effectué sur les 4636 patients à risque en année 2 et les 2514 en année 3 afin de comprendre l'évolution des consommations de soins de ces patients au cours du temps.

Une diminution significative du nombre moyen de jours cumulés par patient a été observée pour les 4636 patients à risque entre l'année 1 et l'année 2 ($p < 0,0001$). Pour les patients toujours suivis en année 3, le nombre moyen de jours cumulés par patient a également diminué de façon significative entre l'année 1 et la dernière année de suivi ($p = 0,0003$).

3.3.b Analyse des coûts

Parallèlement à l'analyse des consommations de soins, l'étude s'est portée sur l'évolution des coûts au cours du suivi.

Le coût moyen par patient a sensiblement diminué au cours du suivi. En effet, il est passé de 43 331 euros la première année, à 31 157 la deuxième année et 19 861 la troisième année, représentant une différence de 23 470 euros entre l'année 1 et l'année 3. Le principal poste de coût était associé aux molécules de la liste en sus. La proportion liée à ces dépenses était en légère baisse au cours du temps, représentant 61% du coût total en année 1, soit 26 542 euros et 57% en année 3, soit 11 337 euros. La part des séances ambulatoires et celle des séjours hospitaliers dans le coût total étaient en augmentation au cours du suivi.

La Figure 24 décrit les postes de coût au cours du suivi.

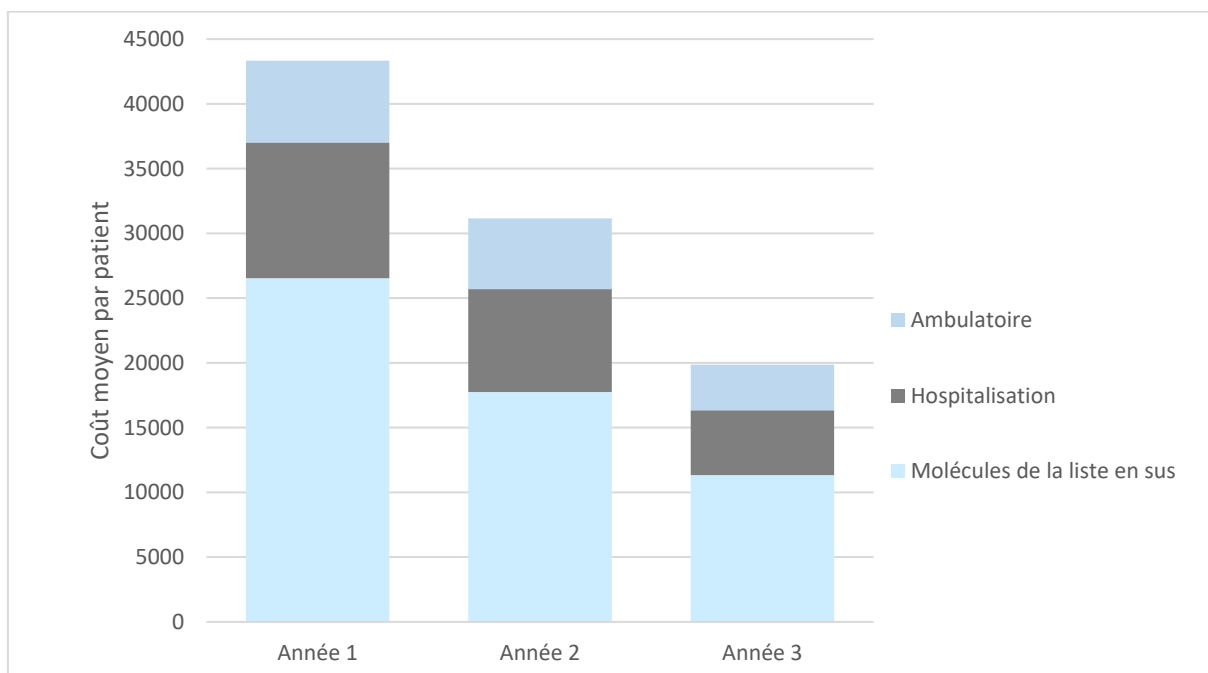


Figure 24 - Description des coûts au cours du suivi

Afin d'évaluer l'évolution des coûts au cours du suivi, un test de Student pour données appariées a été réalisé sur les patients à risque en année 2 (n=4636) et en année 3 (n=2514). Ce test a permis de démontrer une diminution des coûts totaux associés aux consommations de soins, pour chaque poste de coût (ambulatoire, hospitalisation et molécules de la liste en sus) aussi bien entre l'année 1 et l'année 2 qu'entre l'année 1 et l'année 3. Le détail des résultats du test est présenté dans le Tableau X.

Tableau X - Comparaison statistique des coûts

| Indicateur | Année 1 / Année 2 | Année 1 / Année 3 |
|---|-------------------|-------------------|
| Coût total par patient | <0,0001 | <0,0001 |
| Coût des séances ambulatoires par patient | <0,0001 | <0,0001 |
| Coût des hospitalisations par patient | <0,0001 | <0,0001 |
| Coût des molécules de la liste en sus par patient | <0,0001 | <0,0001 |

L'étude par poste de coûts associés aux consommations de soins en excluant le coût des traitements de la liste en sus a permis d'observer que la majeure partie des coûts était liée aux hospitalisations MCO et aux hospitalisations de jour, représentant entre 85 et 88% sur les trois ans de suivi disponibles.

Les résultats sont synthétisés dans la Figure 25.

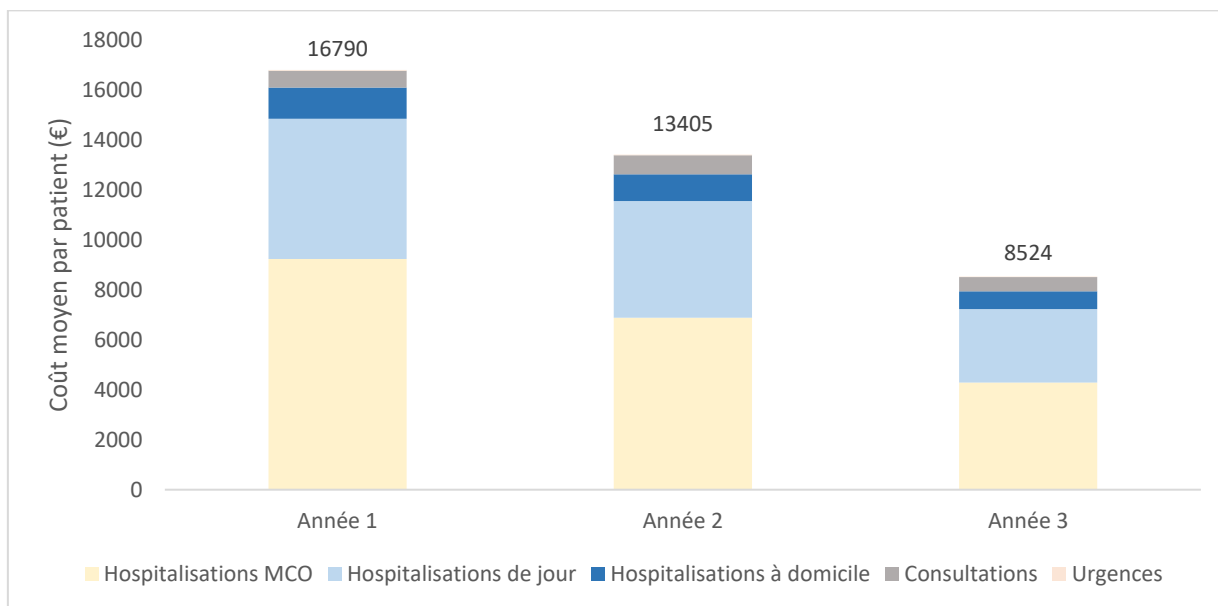


Figure 25 - Détail des postes de coûts des séjours hospitaliers

3.4 Analyse de la sous-population traitée au moins 6 mois

La sous-population des patients traités au moins 6 mois par nivolumab comprenait 2821 patients au début du suivi. L'étude comprenait 2476 et 1654 patients en année 2 et 3 respectivement.

3.4.a Analyse des consommations de soins

Le nombre de séances ambulatoires et d'hospitalisations complètes a diminué au cours du suivi. En année 1, 93 091 séances ambulatoires avaient été répertoriés contre 33 183

la troisième année. Concernant les hospitalisations complètes, la première année, 3886 séjours avaient été effectués contre 1661 en année 3.

Un récapitulatif du nombre de séjours hospitaliers est présenté dans le Tableau XI.

Tableau XI - Evolution du nombre de séjours de la sous-population

| Année | Nombre de séjours en ambulatoire (séances) | Proportion sur l'ensemble des séjours (%) | Nombre de séjours en hospitalisation complète | Proportion sur l'ensemble des séjours (%) |
|--------------|---|--|--|--|
| Année 1 | 93 091 | 96% | 3886 | 4% |
| Année 2 | 57 807 | 94% | 3724 | 6% |
| Année 3 | 33 183 | 95% | 1661 | 5% |

La proportion de patients ayant recours à un séjour hospitalier qu'il soit ambulatoire ou en hospitalisation complète a été évalué sur les trois années de suivi. La proportion de patient avec un séjour ambulatoire était stable au cours du suivi et comprise entre 97% et 100% des patients. La part des patients avec une hospitalisation complète augmentait légèrement en année 2 puisqu'elle passait de 51% à 56% et diminuait ensuite en année 3 à 42%.

La Figure 26 présente l'évolution de la proportion de patients ayant recours à un séjour hospitalier, par type.

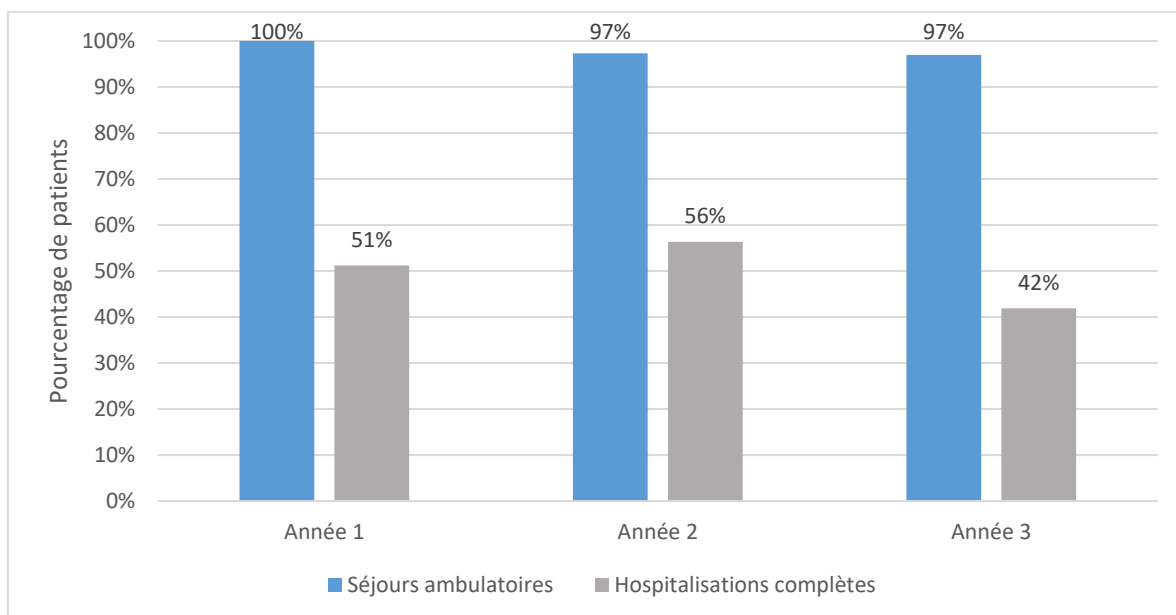


Figure 26 - Proportion de la sous-population ayant recours à un séjour hospitalier

3.4.a.1 Analyse des séances ambulatoires

Le nombre moyen de séances par patient a fortement diminué au cours du suivi. En année 1, le nombre moyen de séances ambulatoires par patient était de 33 alors qu'il était de 23,3 en année 2 et 14 en année 3. Cela représentait une diminution 9,7 séances par patient entre l'année 1 et l'année 2 et une diminution de 19 séances par patient entre l'année 1 et l'année 3.

Les résultats sont synthétisés dans la Figure 27.

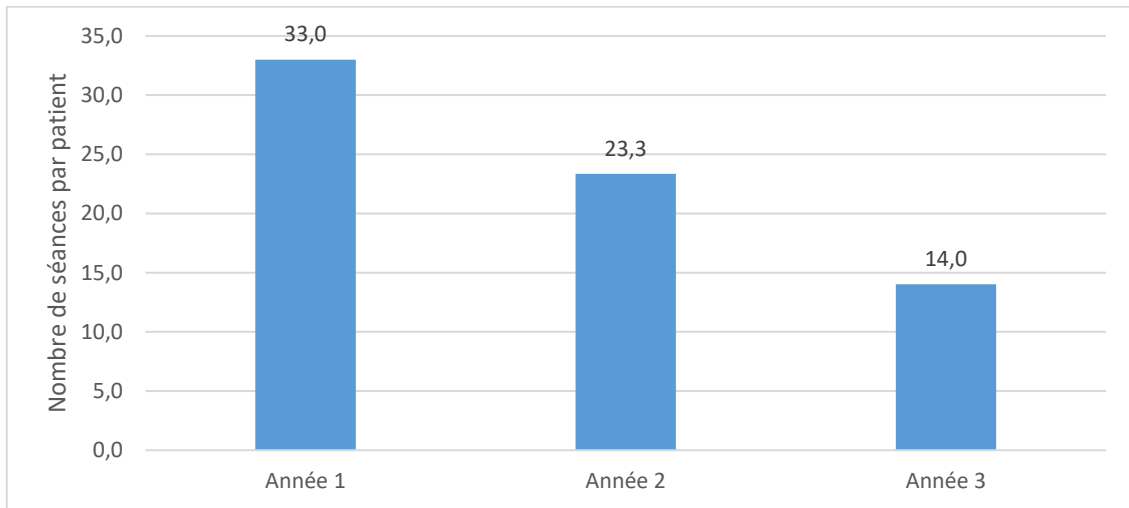


Figure 27 - Evolution du nombre moyen de séances par patient dans la sous-population

Le détail du nombre moyen de séances par patient présentait les données spécifiques aux hospitalisations de jours, aux urgences et aux consultations. Les hospitalisations de jour représentaient la catégorie majoritaire du nombre moyen de séances par patient. En effet, plus de 50% des séances par patient sur l'ensemble du suivi étaient pour les hospitalisations de jour. Cependant, la proportion des séjours pour hospitalisations de jour diminuait au cours du temps puisqu'elle correspondait à 72% en année 1, 65% en année 2 et 60% en année 3.

Les consultations correspondaient à la deuxième catégorie entraînant le plus de séances par patient. A la différence des hospitalisations de jour, la part des consultations dans le nombre total de séances par patient était en augmentation au cours du suivi, passant de 27% la première année à 37% la troisième.

Enfin, les urgences étaient la catégorie entraînant le moins de séances par patient. En effet, elles représentaient moins de 5% des séances par patient sur l'ensemble du suivi. La part des urgences est restée relativement stable pour les trois années de suivi.

Le descriptif est présenté dans la Figure 28.

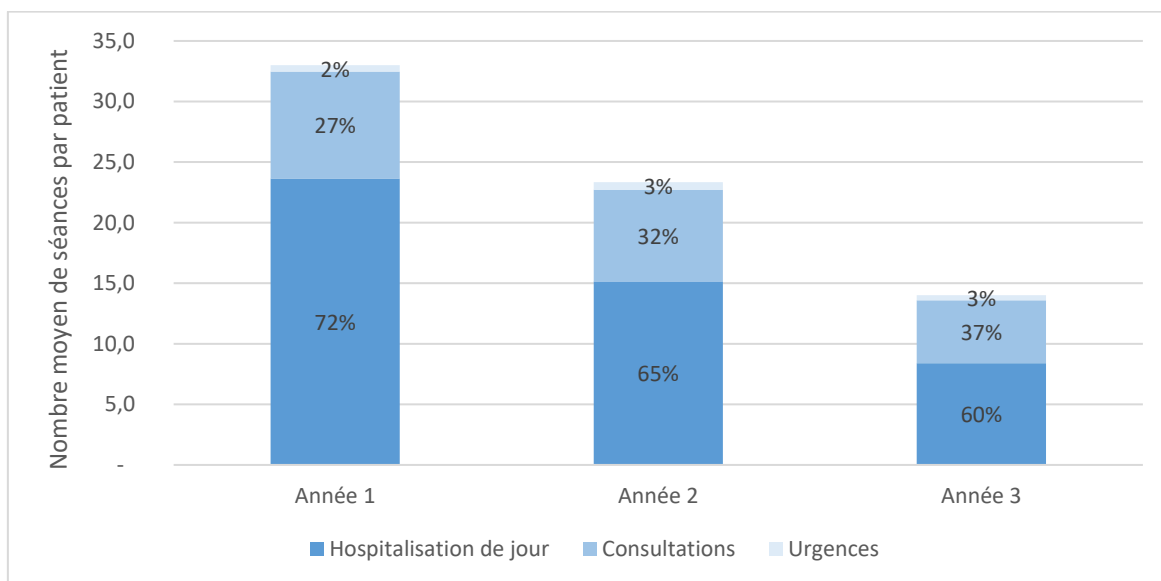


Figure 28 - Détail de l'évolution du nombre de séances par patient dans la sous-population

3.4.a.2 Analyse des hospitalisations complètes

Le nombre moyen d'hospitalisations par patient était de 1,4 en année 1. Il augmentait légèrement en année 2 en passant à 1,5 et diminuait en année 3 pour atteindre en moyenne une hospitalisation par patient. Le nombre moyen de jours cumulés d'hospitalisation par patient suivait la même évolution. En effet, il était de 13,4 jours en année 1, augmentait à 17,4 jours en année 2 et diminuait à 11,0 jours en année 3.

Le Tableau XII synthétise les informations.

Tableau XII - Evolution du nombre d'hospitalisations et du nombre de jours cumulés par patient dans la sous-population

| | Nombre moyen d'hospitalisations par patient | Nombre moyen de jours cumulés d'hospitalisation par patient |
|----------------|---|---|
| Année 1 | 1,4 | 13,4 |
| Année 2 | 1,5 | 17,4 |
| Année 3 | 1,0 | 11,0 |

L'étude par catégorie d'hospitalisation permet de visualiser la part de chacune dans le nombre moyen de jours cumulés total. La catégorie représentant le plus de jours cumulés était « autres hospitalisations ». La part associée à ces hospitalisations diminuait cependant au cours du suivi puisqu'elle évoluait de 43% en première année, à 34% la deuxième année et à 33% la troisième année. Les hospitalisations à domicile avaient une place importante dans le nombre moyen de jours cumulés par patient. En effet, la part associée à ce type d'hospitalisation était de 18% en année 1 et restait relativement stable au cours du temps, 15% et 17% en année 2 et 3 respectivement. La part associée aux soins palliatifs augmentait au cours du suivi, variant de 17% en année 1 à 24% en année 2 et à 23% en année 3. La part des SSR augmentait également après l'année 1 puisqu'elle correspondait à 15% la première année puis 21% et 19% en année 2 et 3 respectivement. Enfin, la part associée aux soins intensifs et à la réanimation était faible et restait stable au cours du suivi (5%).

Les informations sont présentées dans la Figure 29.

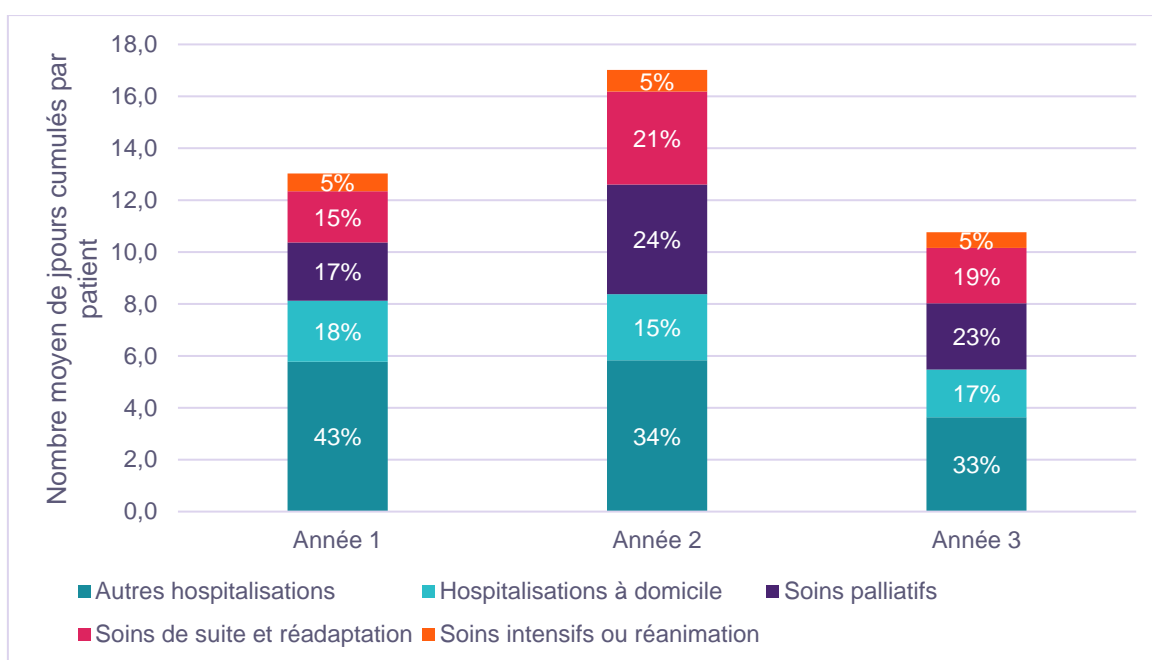


Figure 29 - Détail du nombre moyen de jours cumulés d'hospitalisations dans la sous-population

3.4.b Analyse des coûts

Le coût moyen par patient de la sous-population correspondait à 72 499 euros la première année. Il a ensuite diminué pour atteindre 40 582 euros la deuxième année et 22 304 euros la troisième année. L'analyse des coûts de la sous-population traitée au moins six mois par nivolumab présentait une diminution de 70% des coûts associés aux molécules de la liste en sus entre la première année et la dernière année de suivi. Le coût moyen par patient associé aux visites ambulatoires (hospitalisations de jour, urgences, consultations) diminuait de 5767 euros, soit une baisse de 55% entre l'année 1 et l'année 3. Enfin, concernant le coût moyen par patient relatif aux hospitalisations complètes (hospitalisations MCO et HAD), il était en augmentation de 5% entre la première et la dernière année.

Le coût moyen par patient annuel pour chaque poste est présenté dans la Figure 30.

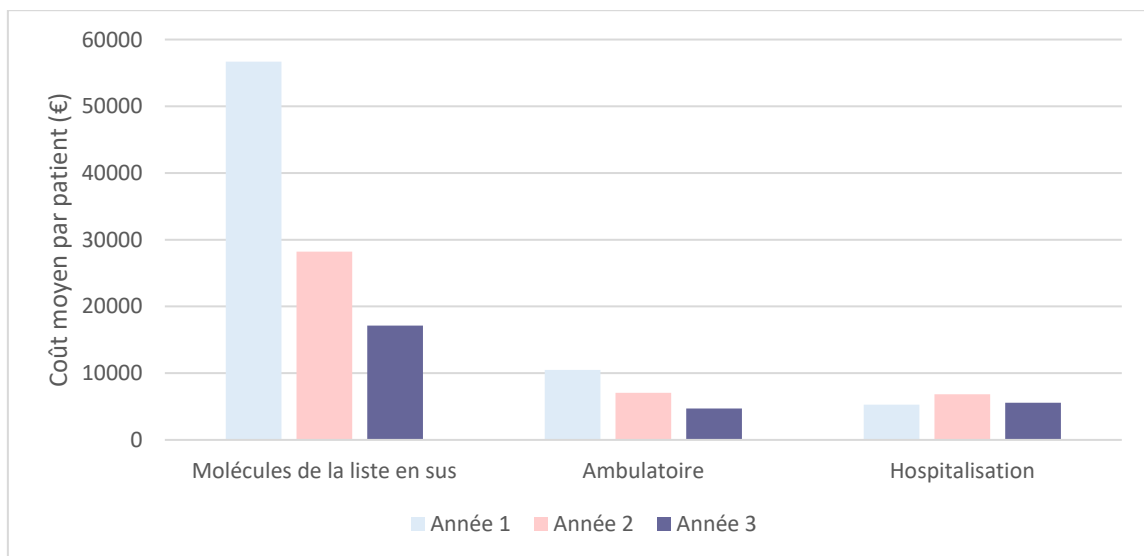


Figure 30 - Evolution des coûts totaux de la sous-population

L'étude s'est ensuite portée sur la description des coûts moyens annuels pour chaque sous-catégorie de soin. En année 1, la majorité des coûts était pour les hospitalisations de jour. En effet, elles représentaient 56% du coût moyen par patient. Cependant, la part des hospitalisations de jour dans le coût moyen total par patient diminuait au cours du suivi et n'était plus que de 40% en année 3. A l'inverse, la part associée aux hospitalisations MCO était en augmentation. Elle évoluait de 33% en année 1 à 46% en année 3. Les

hospitalisations à domicile représentaient 6% du coût total moyen par patient la première et la deuxième année et 7% la troisième. La part des consultations était semblable à celle des hospitalisations à domicile. En effet, elles représentaient 5% du coût moyen par patient la première année et 7% les deux années suivantes. Enfin, les urgences étaient le plus faible poste de coût, entraînant moins de 1% du total sur l'ensemble du suivi.

La Figure 31 détaille la part associée à chaque catégorie de prise en charge hospitalière.

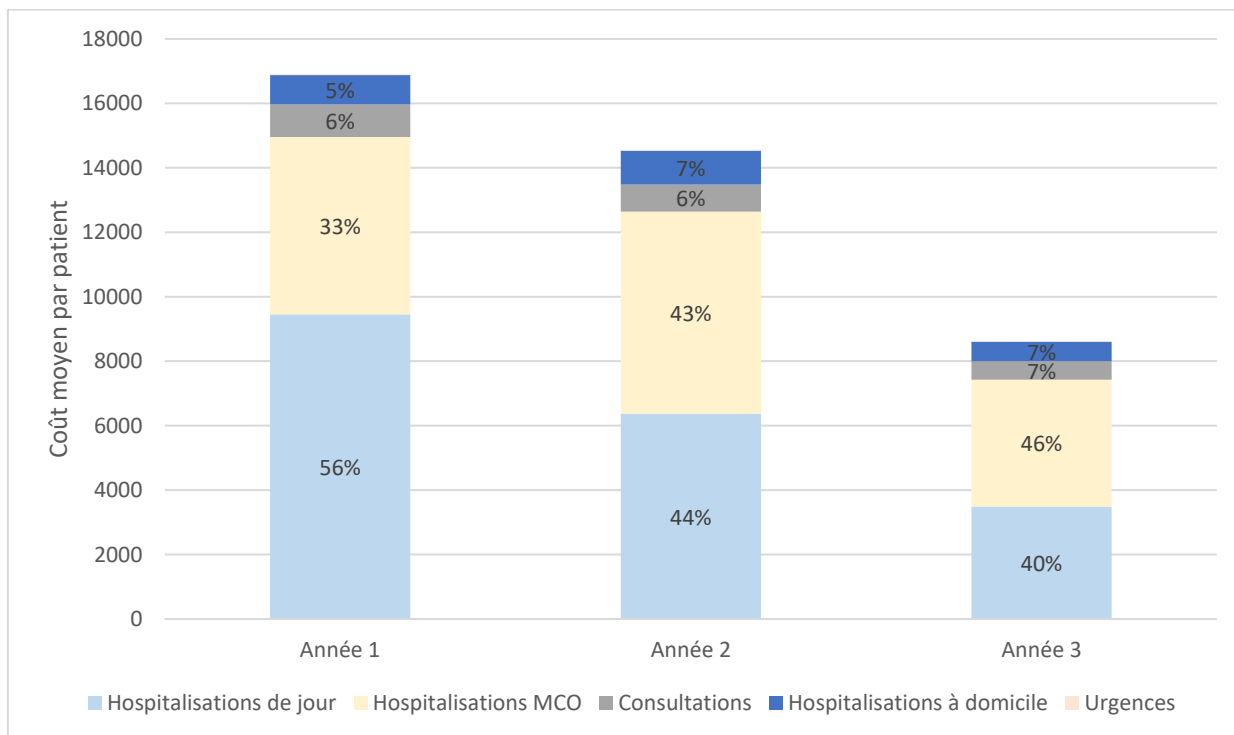


Figure 31 - Détail des postes de coûts de la sous-population

Partie 3 - Discussion

L'objectif de ce travail était d'étudier les consommations de soins hospitaliers et leurs coûts ainsi que leurs évolutions au cours du suivi des patients ayant initié un traitement par nivolumab dans le CBNPC pré-traités. L'objectif principal comportait les résultats propres aux 10 452 patients ayant initiés nivolumab entre 2015 et 2016 avec un suivi trimestriel durant trois ans. L'objectif secondaire portait sur cette même population mais l'analyse était effectuée annuellement. Enfin une analyse de sensibilité s'intéressait aux 2821 patients ayant été traité au moins six mois par nivolumab.

Les résultats concernant la cohorte totale mettaient en avant une diminution du nombre de séances par patient en ambulatoire, du nombre d'hospitalisation complète par patient et du nombre de jours cumulés d'hospitalisation par patient. Le coût moyen par patient pour tous postes confondus calculé avec une méthode classique montrait une diminution au cours du suivi. Cette diminution s'applique sur l'ensemble des postes de coûts (séances ambulatoires, hospitalisations, coûts des traitements de la liste en sus). Ce résultat n'était pas confirmé lors de l'utilisation de la méthode de Bang & Tsatis où le coût augmentait en fin de suivi.

L'analyse de la sous-population traitée au moins six mois par nivolumab présentait une diminution du nombre de séances ambulatoires par patient. Cependant, concernant les hospitalisations complètes, le nombre de séjours par patient et le nombre de jours cumulés d'hospitalisation par patient augmentaient en deuxième année puis diminuaient la troisième année. La diminution du coût au cours du suivi était également observée pour la sous-population.

3.1 Caractéristiques de la cohorte

Tout d'abord, l'étude était exhaustive puisque l'ensemble des patients ayant initié nivolumab entre 2015 et 2016 pour la prise en charge du CBNPC pré-traités ont été inclus. Ainsi, la population de l'étude et les résultats obtenus sont représentatifs des pratiques

courantes de la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules par nivolumab en France.

En regardant les avis de la Transparence d'Opdivo[®], la population cible de patients dans le CBNPC avancé ou métastatique pré-traités est comprise entre 8400 et 10 400 patients.^{65,66} Ainsi, la population traitée par nivolumab durant la période d'ATU / post-ATU est légèrement inférieure aux estimations réalisées pour la mise sur le marché.

Le nombre de patients inclus en 2016 (70,8%) est plus important qu'en 2015 (29,2%). La population incluse en 2016 est ainsi très proche de l'estimation basse présentée dans les avis de Transparence. Cette différence en terme d'inclusion peut s'expliquer par plusieurs paramètres. Premièrement, l'ATU de cohorte a été obtenue en mai 2015 dans le traitement des patients adultes atteints de CBNPC épidermoïde après deux échecs de traitement au préalable. Cette ATU a ensuite été disponible en juin 2015 pour le traitement du CBNPC au stade avancé après un échec de traitement au préalable. L'autorisation de mise sur le marché a finalement été disponible le 19 juin 2015. Ainsi, le traitement était disponible pour l'ensemble de la cohorte uniquement la deuxième moitié de l'année 2015. Deuxièmement, la connaissance du traitement et de son efficacité ont augmenté au cours du temps et ont pu permettre un accroissement des prescriptions par les médecins.

Ces résultats dévoilent cependant une rapide adoption de l'immunothérapie dans la prise en charge du CBNPC qui soutient un besoin médical fort et un bénéfice clinique important de ces traitements.

Concernant les caractéristiques des patients à l'inclusion, la cohorte était composée essentiellement d'hommes (71%), en cohérence avec l'histoire naturelle de la maladie. En effet, le dernier rapport de l'INCa détaillant les estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 estimait que 67% des cas incidents tous stades confondus en 2018 étaient chez des hommes⁴. Les résultats obtenus sont cependant en cohérence avec ce qui avait été décrit dans l'étude TERRITOIRE où 71,3% des patients au stade métastatique étaient des hommes.⁶⁷ Dans les essais Checkmate 017 et 057, évaluant l'efficacité et la tolérance de

⁶⁵ Haute Autorité de Santé, « Avis de la Commission de Transparence Opdivo CBNPC épidermoïde ».

⁶⁶ Haute Autorité de Santé, « Avis de la Commission de Transparence - Opdivo CBNPC non épidermoïde ».

⁶⁷ Chouaïd et al., « Survival Inequalities in Patients with Lung Cancer in France ».

nivolumab dans la prise en charge du CBNPC métastatique à partir de la deuxième ligne, la proportion d'hommes dans les inclusions était légèrement moins importante (62%) probablement due aux critères d'inclusion excluant davantage les hommes (ECOG, etc.).⁴¹³⁴

L'âge médian des patients à l'inclusion dans l'étude UNIVOC était de 64 ans. L'INCa donne un âge médian au diagnostic de 67 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme, tous stades confondus. L'âge plus jeune des patients de la cohorte peut s'expliquer en partie par deux biais. Premièrement, nivolumab est indiqué dans le CBNPC métastatique pré-traités. Or, les patients plus âgés sont moins susceptibles de recevoir une deuxième ligne de traitement entraînant potentiellement un biais d'attrition. De plus, le faible recul du traitement et son caractère onéreux pourrait entraîner un biais de sélection où le traitement serait principalement prescrit aux patients les plus jeunes. L'âge des patients à l'inclusion dans les essais cliniques Checkmate 017 et 057 (âge médian = 61) était inférieur à celui de notre étude. Les essais cliniques ayant souvent des critères d'inclusion plus stricts que l'utilisation en vraie vie, cette différence n'est pas étonnante.

Le type d'établissements fréquenté par les patients a également été étudié : le plus fréquenté correspond aux centres hospitaliers généraux (CHG) (37%), ce qui est en accord avec les données de l'étude TERRITOIRE (41,8%). En revanche, la part des patients fréquentant un CHU est plus importante dans la cohorte UNIVOC que dans la cohorte TERRITOIRE. En effet, les patients dans UNIVOC ont reçu nivolumab dans le cadre de l'ATU / post-ATU alors que l'autre cohorte s'intéresse à des patients traités par chimiothérapie en 2011, soit une prise en charge conventionnelle. Ainsi, les patients de notre étude ont pu être orientés de manière préférentielle vers les CHU pour une prise en charge innovante.

Le cancer du poumon serait le troisième associé à la défavorisation sociale.¹² Ainsi, une recherche sur l'indice de défavorisation sociale des patients au moment de l'inclusion a été menée à partir de leur lieu de résidence et a mis en avant une répartition relativement équitable entre les catégories « les plus défavorisées » (48%) et celles « les plus privilégiées » (50,9%). Dans l'étude TERRITOIRE, les catégories « les plus défavorisés » et « défavorisés » étaient plus représentées (54,9%). Ce gradient d'incidence croissant avec la défavorisation a été observé dans d'autres publications. Il

n'existe pas d'information dans la littérature permettant d'expliquer la diminution du gradient social dans le cancer bronchique non à petites cellules. Cependant, cette évolution pourrait s'expliquer par une baisse des formes de cancers due aux habitudes de vie.

Un intérêt a ensuite été porté sur les caractéristiques du CBNPC et les comorbidités des patients. Dans l'étude UNIVOC, la proportion de patients atteints de CBNPC épidermoïde est de 44,5%. Dans les données publiées actuellement, il semblerait que l'histologie épidermoïde représente uniquement 25 à 30% des CBNPC.¹⁴ La surreprésentation des patients épidermoïdes dans l'étude peut s'expliquer puisque l'ATU était, dans un premier temps, destinée à cette histologie et s'est ensuite étendue à l'ensemble des CBNPC. De plus, l'histologie n'étant pas disponible dans le PMSI, une approximation a été réalisée pour la définir. Ainsi, seuls les patients ayant eu accès au pemetrexed ou au bevacizumab en traitement précédent ont été définis comme non épidermoïde. Ce choix pourrait entraîner un biais de classification des patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde qui n'auraient pas été traités par l'une de ces deux molécules ou dans les cas peu probables où certains patients atteints d'un CBNPC épidermoïde auraient reçu l'un de ces traitements non indiqués. L'ancienneté médiane du cancer du poumon était de 12,5 mois avec une part très importante (47,1%) de patients possédant un historique de CBNPC inférieur ou égal à 1 an. Ceci s'explique par le diagnostic souvent tardif de cette pathologie. Dans une précédente étude française, il était estimé que la durée médiane pour la première récurrence dans le CBNPC était de 11,2 mois.⁶⁸ Il est possible que dans l'étude UNIVOC, une part importante de patients avait déjà reçu plus d'une ligne de traitement par chimiothérapie avant nivolumab. Néanmoins, il est difficile d'identifier le nombre de lignes de traitement avec certitude à partir des bases du PMSI. La durée médiane des chimiothérapies précédentes est de 10,5 mois. La prise en charge suite à un diagnostic de CBNPC s'oriente donc très rapidement vers la chimiothérapie. Concernant les autres antécédents de prise en charge, une chirurgie curative a été observée pour 15,6% des patients et une radiothérapie pour 24,2% des patients. Dans la cohorte française ESCAP-2011, la proportion de patients avec un

⁶⁸ Brand et al., « Direct Treatment Costs for Patients with Lung Cancer from First Recurrence to Death in France », 1 juin 2003.

antécédent de chirurgie curative est de 27,1% ce qui est plus élevé que dans l'étude actuelle.⁶⁹ Par ailleurs, dans la cohorte EVIDENS, les antécédents de prise en charge par radiothérapie étaient moindre puisque présents chez seulement 11,8% des patients. La faible part des antécédents de chirurgie curative dans la cohorte UNIVOC en comparaison aux autres cohortes françaises pourrait s'expliquer par une modification de prise en charge au cours du temps ou des diagnostics tardifs des patients de notre cohorte. En effet, les conclusions de l'étude ESCAP détaillent que plus les stades de cancer sont avancés, plus la chimiothérapie est la seule option thérapeutique possible.⁷⁰

Les principales comorbidités étudiées dans UNIVOC sont l'hypertension, le diabète, l'insuffisance rénale, les maladies pulmonaires obstructives chroniques, l'insuffisance pulmonaire, les maladies auto-immunes, la dénutrition et la démence / maladies dégénératives. Une partie de ces comorbidités était également répertoriée dans l'étude TERRITOIRE. La prévalence de l'hypertension, du diabète et des affections respiratoires semble plus faible dans l'étude UNIVOC que dans la précédente cohorte. En lien avec l'âge, cela pourrait s'expliquer par une potentielle sélection des patients pour la mise sous traitement par nivolumab. La prévalence des maladies auto-immunes chez les patients de l'étude actuelle semble être largement inférieure à celle dans la cohorte prospective française EVIDENS, (0,1% vs.3%).⁷¹ L'absence ou le moindre codage dans le PMSI pour certaines pathologies constituent en effet des limites à l'analyse clinique de ces données. La prévalence de la dénutrition, de la démence et des maladies dégénératives dans le cancer bronchique est peu présentée dans la littérature.

La présence de métastases cérébrales a également été recherchée à l'inclusion puisqu'elle est souvent associée à un mauvais pronostic malgré des études contradictoires.⁷² La présence de métastases cérébrales a été détectée chez 17,2% des patients de la cohorte. Ce pourcentage semble légèrement supérieur à ce qui a été rapporté dernièrement dans

⁶⁹ Pinquie et al., « Stratégies thérapeutiques chez les patients opérés pour un carcinome bronchique non à petites cellules. Résultats de l'étude ESCAP-2011-CPHG réalisée par le Collège des pneumologues des hôpitaux généraux (CPHG) ».

⁷⁰ Grivau et al., « Stratégies thérapeutiques les 2 premières années après un diagnostic de cancer du poumon. ESCAP-2011-CPHG, étude en situation réelle réalisée dans les hôpitaux généraux français ».

⁷¹ Barlesi et al., « Effectiveness and safety of nivolumab in the treatment of lung cancer patients in France ».

⁷² Wang et al., « Use of Programmed Death Receptor-1 and/or Programmed Death Ligand 1 Inhibitors for the Treatment of Brain Metastasis of Lung Cancer ».

une cohorte italienne de 371 patients où seuls 10% des patients étaient atteints de métastases cérébrales.⁷³ Cependant, dans la cohorte EVIDENS, des métastases cérébrales étaient retrouvées chez 19,9% des patients. Le codage effectué dans le PMSI semble donc en accord avec ce qui est retrouvé dans la population française. Par ailleurs, la proportion de patients présentant des métastases cérébrales dans les essais cliniques Checkmate 017 et 057 était inférieure concluant un possible élargissement des patients éligibles au traitement par nivolumab en vie réelle.

La survie des patients au cours des trois ans de suivi a été évaluée. La médiane de survie pour l'ensemble de la cohorte était de 11,7 mois. La survie en vraie vie semblable à celle observée pour l'ensemble des patients traités par nivolumab dans les essais Checkmate 017 et 057 (11,1 mois). Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans de la cohorte sont proches mais légèrement plus élevés que ceux observés dans les essais combinés Checkmate 017 et 057.⁷⁴

Le taux de survie à 3 ans dans l'étude UNIVOC est de 19,1% alors qu'il était de 16,6% dans une autre étude de vraie vie française.⁷⁵ La période d'inclusion des deux études est proche cependant, la représentativité dans UNIVOC est meilleure puisque l'autre étude n'était composée que de neuf centres hospitaliers.

Dans la présente étude, la différence de bénéfice en vraie vie entre nivolumab et les chimiothérapies standards n'a pu être étudiée en l'absence de bras comparateur.

Un intérêt s'est porté sur une sous-population de patients qui semble particulièrement bénéficier de l'immunothérapie. En l'absence de critère d'efficacité intermédiaire, les patients traités au moins six mois par nivolumab ont été sélectionnés. Cette durée de traitement correspond approximativement à la durée de traitement au troisième quartile de la cohorte. Les caractéristiques de la population sont relativement semblables à celle de la cohorte totale. En effet, le ratio homme / femme, l'âge moyen et médian, la

⁷³ Grossi et al., « Use of Nivolumab in Elderly Patients with Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer ».

⁷⁴ Vokes et al., « Nivolumab versus Docetaxel in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057) ».

⁷⁵ Geier et al., « Duration of Nivolumab for Pretreated, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer ».

répartition du type d'établissement fréquenté et de l'indice de défavorisation sociale suivent les mêmes tendances.

La proportion de CBNPC non épidermoïde est plus importante dans le sous-groupe de patients traités au moins 6 mois. Dans les essais Checkmate 017 et 057, la médiane de survie des patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde (12,2 mois) était plus longue que ceux atteints d'un CBNPC épidermoïde (9,2 mois) ce qui pourrait être un facteur explicatif de la différence observée. L'ancienneté du cancer de la sous-population était plus longue. Cette différence peut s'expliquer par la prise en charge plus longue par nivolumab dans la sous-population. La durée moyenne des chimiothérapies précédentes était également plus longue dans la sous-population que dans la cohorte totale. Concernant les autres antécédents de prise en charge, le recours à la chirurgie curative et à la radiothérapie était semblable avec la cohorte totale. Parmi les trois comorbidités les plus représentées dans la cohorte totale et la sous-population, la prévalence était équivalente ou inférieure dans la sous-population. La proportion de patients avec des métastases cérébrales était également moindre dans la sous-population en comparaison avec la population totale. Les patients de la sous-population sont potentiellement en meilleure santé que la cohorte générale.

3.2 Les critères de jugement

Dans l'étude des consommations de soins, nous nous sommes intéressés aux nombres de séjours hospitaliers avec la répartition entre l'ambulatoire et les hospitalisations complètes. Nous avons donc répertorié l'exhaustivité des séjours hospitaliers de cette cohorte sur la totalité du suivi. Nous avons également regardé le recours des patients à ces deux types de séjours sur l'ensemble du suivi afin de comprendre la part de la cohorte concernée par chaque type et l'évolution au cours des trois ans de suivi.

Afin d'évaluer l'intensité des soins ambulatoires nous avons estimé le nombre moyen de séances par patient. Cet indicateur permet de mieux comprendre le nombre de déplacements nécessaires aux patients pour leur prise en charge. De plus, une description plus fine a été faite pour voir la part des HDJ, des urgences et des consultations dans le nombre moyen de séances ambulatoires.

L'analyse des hospitalisations complètes a été faite à travers deux indicateurs, le nombre moyen d'hospitalisation par patient et le nombre de jours cumulés par patients. En effet, le nombre des séjours par patient n'était pas un indicateur pertinent pour décrire les consommations de soins et l'évolution de l'intensité des soins. A titre d'exemple, l'intensité des soins représentée par une hospitalisation de deux jours ou de 14 jours n'est pas la même. Le nombre de jours cumulés par patient semblait ainsi être un indicateur plus fiable pour estimer l'intensité des soins pour les patients et donc le temps passer dans un établissement de santé.

Les paramètres étudiés permettent de comprendre l'évolution de l'intensité des soins pour les patients. Cependant, le nombre de patients considérés pour les calculs était celui du début de chaque intervalle et aucune méthode d'ajustement sur la censure n'a été utilisée entraînant un risque de sous-estimation des consommations de soins. Ce risque s'applique sur l'ensemble du suivi et n'est donc pas discriminant. Un test de Mann-Kendall a été appliqué pour évaluer la tendance d'évolution des consommations de soins au cours du temps. Il aurait été intéressant de trouver un test statistique plus robuste pour prendre en compte l'évolution du nombre de patients à risque.

L'estimation des coûts a été réalisée au total et par poste de coûts (i.e. traitements de la liste en sus, soins ambulatoires, hospitalisations complètes). Pour les soins ambulatoires, les mêmes catégories ont été répertoriées cependant, pour les hospitalisations complètes, suite à la modification du système de financement de la SSR, nous n'avons pas été en mesure de valoriser cette activité. La SSR est la deuxième catégorie entraînant le moins d'hospitalisations, les conséquences sont donc mineures dans l'estimation des coûts.

Deux méthodes ont été utilisées pour l'évaluation des coûts par intervalle, une méthode sans ajustement sur la censure s'intéressant au nombre de patients à risque au début de chaque intervalle et la méthode de Bang & Tsiatis permettant de réaliser un ajustement sur la censure. Les deux méthodes donnaient des coûts similaires en début de suivi mais l'écart a augmenté au cours du suivi. Il a été difficile de sélectionner une méthode préférentiellement.

Tout comme pour les consommations de soins, un test de Mann-Kendall a été utilisé pour évaluer la tendance d'évolution du coût par patient au cours du suivi. Un test prenant en compte l'évolution du nombre de patients à risque au cours du temps aurait été préférable.

La définition de l'ambulatoire dans l'étude UNIVOC n'est pas toujours transposable avec les données de la littérature entraînant des comparaisons pouvant être approximatives.

3.3 Analyses des résultats et comparaison avec la littérature

3.3.a. Consommations de soins et coûts associés

Au sein de la cohorte globale, le nombre de séjours, qu'il soit en ambulatoire ou en hospitalisation complète, diminue au cours du suivi. En effet, celui-ci passe de 91 435 au premier trimestre à 4167 au dernier trimestre. Le nombre de patients à risque diminue également puisqu'il passe de 10 452 en début de suivi à 820 au dernier trimestre. La diminution du nombre de patients reste tout de même moins importante que celle des séjours hospitaliers.

La part des séances ambulatoires sur l'ensemble des séjours hospitaliers semble être en légère augmentation (6%) au cours du temps contrairement aux hospitalisations complètes. Cependant, il est primordial de se rappeler que le nombre de patients à risque diminue au cours du temps et que pour les patients inclus en 2016, le suivi sur la troisième année n'est pas complet. La proportion de patients ayant au moins une séance ambulatoire par trimestre reste stable sur l'ensemble du suivi, alors que la proportion de patients ayant recours à au moins une hospitalisation complète diminue de plus de 20%. Malgré cette diminution du recours aux séjours hospitaliers, les patients qui survivent longtemps conservent majoritairement un suivi en ambulatoire. Également, il est possible que les effets indésirables nécessitant une hospitalisation apparaissent en grande partie dans les premiers mois après l'initiation.⁷⁶

Concernant les séances ambulatoires à l'hôpital, le taux recours reste stable sur l'ensemble du suivi mais le nombre de séances par patient diminue fortement. La diminution entre l'année 1 et l'année 2 est de 23,8% et celle entre l'année 1 et l'année 3 est de 44,4%. Ainsi, la consommation de soins ambulatoires décroît sur l'ensemble du suivi. La description du type de séjour présente une majorité d'hospitalisations de jour. La part des HDJ décroît au cours du suivi puisqu'elle passe de 70% à 58%. Cette

⁷⁶ Martins et al., « Adverse Effects of Immune-Checkpoint Inhibitors ».

diminution de la part des HDJ dans les séances ambulatoires s'explique en partie par les arrêts de traitement et la non-nécessité pour les patients de venir à l'hôpital pour une administration de médicaments en dehors de leur suivi. Les deux autres types de séances ambulatoires correspondent aux urgences et aux consultations. Le nombre de séances par patient en consultation est resté relativement stable. Ainsi, la part associée à ce poste de consommations de soins a augmenté au cours du suivi. La stabilité du recours aux consultations reflète un suivi constant des patients. Le nombre de séances par patient en urgences a légèrement diminué au cours du suivi, entraînant une part stable de ce poste dans les consommations de soins. La légère diminution des passages aux urgences pourrait s'apparenter à une moindre apparition d'effets indésirables après la première année.

Concernant le nombre d'hospitalisations complètes par patient, il a diminué au cours du suivi. En effet, une diminution de 59,0% est observée entre le premier trimestre des deux premières années. Par ailleurs, une tendance de diminution significative du nombre moyen de jours cumulés au cours du suivi était visible. Entre le premier trimestre des deux premières années, la décroissance était de 32,1% alors qu'elle représentait 74,6% entre le premier trimestre de la première et de la dernière année. Le type d'hospitalisation entraînant le plus de jours cumulés par patient tout au long du suivi s'apparente aux « autres hospitalisations MCO ». Cette catégorie correspond aux hospitalisations pour la prise en charge du cancer du poumon autres que pour soins palliatifs, soins intensifs ou réanimations. Le nombre moyen de jours cumulés par patient de cette catégorie diminue fortement au cours du suivi suggérant une bonne tolérance du traitement au cours du temps. Le nombre de jours cumulés associé aux soins palliatifs décroît également et la part des soins palliatifs dans le nombre de jours cumulés total est en baisse. Les soins palliatifs sont généralement une prise en charge précédant le décès. Or, la courbe de survie globale de la cohorte montre une décélération de l'incidence des décès au cours du temps expliquant la diminution du nombre de jours cumulés par patient en soins palliatifs. La part associée aux hospitalisations à domicile et aux soins de suite et réadaptation est en augmentation au cours du suivi mais reste marginal. Une modification de prise en charge est potentiellement proposée aux patients au cours du suivi avec un suivi en HAD afin de faciliter leur prise en charge et d'améliorer leur qualité de vie. Enfin, le nombre de jours cumulés en soins intensifs ou réanimation a diminué au cours du suivi mais la part associée à cette prise en charge est restée stable voire a légèrement augmenté.

Le coût moyen par patient diminue de 85,9% entre le premier trimestre des deux premières années tandis qu'il ne diminue que 27,2% entre la deuxième et la troisième année avec l'analyse des patients inclus au début de chaque trimestre. Lors de l'utilisation de la méthode de Bang et Tsiatis, une décroissance du coût moyen par patient est observée jusqu'au premier trimestre de la troisième année. Les coûts estimés sont semblables entre les deux méthodes au début du suivi. En effet, sans ajustement, le coût moyen par patient est de 19 422 euros le premier trimestre et en appliquant l'ajustement il diminue à 19 100 euros. Dès le deuxième trimestre du suivi, la méthode sans ajustement présente un coût moyen par patient plus faible que celui calculé avec la méthode de Bang et Tsiatis. Cette différence entre les deux méthodes de calcul de coût s'amplifie avec l'augmentation de la censure. En effet, plus la censure augmente plus les méthodes sans ajustement ont tendance à sous-estimer le coût alors que les méthodes d'ajustement (i.e. Bang et Tsiatis) surestiment le coût.⁷⁷ Le coût réel par patient est vraisemblablement situé entre les deux estimateurs mais dans la littérature il est tout de même recommandé d'utiliser les méthodes d'ajustement pour être le plus juste possible.⁶⁴ Par ailleurs, l'augmentation du coût moyen par patient observée au cours des trois derniers mois de suivi dans la méthode de Bang et Tsiatis laisse penser que trop de censures sont présentes et biaisent le résultat obtenu suggérant une limite à son utilisation. La part associée à chaque poste de coût est cependant identique sur l'ensemble du suivi pour les deux méthodes. Le principal poste de coût de la prise en charge du CBNPC avancé est représenté par les traitements de la liste en sus, en accord avec la littérature même avant l'arrivée des immunothérapies.⁷⁸ Il s'agit cependant du poste de coût avec la plus forte décroissance au cours du suivi explicable par des arrêts de traitement, notamment par nivolumab. En effet, après 2 ans, seuls 5,6% des patients étaient encore traités par nivolumab. Le deuxième poste de coût correspond aux hospitalisations complètes bien que moins de patients aient recours à ce type de soins. Les soins ambulatoires sont le poste pesant le moins dans le coût moyen par patient mais il reste stable au cours du suivi ce qui est en accord avec le recours constant à ce type de soin durant le suivi.

⁷⁷ Wijeyesundera et al., « Techniques for estimating health care costs with censored data ».

⁷⁸ Verleger et al., « Costs and Cost Drivers Associated with Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Who Received Two or More Lines of Therapy in Europe ».

L'analyse annuelle a permis de confirmer la diminution du nombre de séjours ainsi que le recours aux séances ambulatoires et aux hospitalisations complètes sur les trois années de suivi. La différence du nombre de séances ambulatoires par patient est faible entre les deux premières années (7,7%) et est nettement plus marquée la troisième année. En effet, la différence est de 61,1% entre la troisième et la première année et de 49,6% entre la troisième et la deuxième année. La diminution est particulièrement importante pour les séances en HDJ. Cependant, le suivi des patients n'était pas complet pour une partie des patients la troisième année ce qui pourrait biaiser les résultats de l'analyse. Toutefois, il est possible qu'une réelle diminution existe puisqu'un arrêt de traitement est parfois effectué à deux ans chez les patients répondeurs.⁷⁹

L'analyse annuelle a également révélé une diminution du nombre moyen de jours cumulés d'hospitalisation par patient avec une baisse de 25,1% entre les deux premières années et de 70,0% entre la deuxième et la troisième année. Concernant le type d'hospitalisation, les conclusions sont semblables à l'analyse trimestrielle.

Une analyse complémentaire sur les survivants à 2 et 3 ans a montré une diminution de leurs consommations de soins au cours du temps. Les patients sont généralement définis comme long-survivants dans cette indication lorsqu'ils sont en vie deux ans après l'initiation de l'immunothérapie.^{74,75,80} Cette catégorie de patients pourrait ne pas avoir besoin du même suivi au cours du temps et la gestion de leur pathologie évoluerait afin de diminuer leurs consommations de soins. Cette décroissance de consommations de soins s'applique sur les séances ambulatoires et les hospitalisations complètes. Ce test a permis de comprendre qu'au-delà de l'évolution de la cohorte globale, les patients qui répondent au traitement par nivolumab de manière durable, ont moins recours aux soins au cours du temps impliquant une amélioration de leur qualité de vie.

Le coût estimé pour la première année est 43 332 euros, celui de la deuxième année 31 157 euros et celui de la troisième année 19 861 euros. Le coût moyen annuel par patient a sensiblement diminué au cours du suivi avec une baisse de 33% entre les deux premières années et une diminution de 118% entre la première et la dernière année.

⁷⁹ Cote, « When to Stop Immunotherapy in Metastatic Lung Cancer ».

⁸⁰ Nadal et al., « Immunotherapy with Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer ».

Le part la plus importante des coûts est associée aux traitements de la liste en sus avec une diminution de 50% dès la deuxième année. La diminution particulièrement importante de ce poste de coût en comparaison aux deux autres s'explique puisque malgré les arrêts de traitement, les patients continuent d'être suivis et ont recours à des séances ambulatoires ou des hospitalisations complètes. En 2003, une étude s'est intéressée aux coûts associés à la prise en charge du cancer du poumon de la première récurrence jusqu'au décès. Dans cette étude, il est décrit que 51% des coûts de prise en charge sont associés aux soins palliatifs et seulement 30% pour le traitement systémique. L'indication de nivolumab dans le CBNPC concerne le traitement des patients pré-traités ce qui est en accord avec l'indication évaluée par cette étude. La différence dans la part associée aux soins palliatifs et celle des traitements systémiques pourrait s'expliquer par l'arrivée des traitements innovants (i.e. inhibiteurs de tyrosine kinase, immunothérapie) qui ont permis de prolonger la survie mais ont participé à l'augmentation des coûts de traitement.⁸¹ Une étude plus récente (LuCaBIS)⁴³ mais préalable à la commercialisation des immunothérapies s'est intéressée aux postes de coût de la prise en charge du cancer du poumon aux différents stades. Lors de la période métastatique et de la gestion de la fin de vie, le principal poste de coût correspondait aux traitements. Le deuxième poste de coût était associé aux hospitalisations et aux urgences. Il est difficile de faire une comparaison directe à l'étude UNIVOC puisque les hospitalisations et les passages aux urgences étaient étudiés séparément dans notre étude. Cependant, les urgences représentent une part minoritaire des coûts dans l'étude UNIVOC. Le deuxième poste de coût présenté dans l'étude LuCaBIS est donc certainement majoritairement lié aux hospitalisations.

Par ailleurs, une précédente étude s'est intéressée aux consommations de soins et aux coûts associés des patients atteints de CBNPC l'année avant leur décès.⁸² Dans celle-ci, il est démontré que les coûts augmentent sensiblement durant la dernière année de vie. Dans notre étude, une grande part des patients décède la première année de suivi participant aux coûts particulièrement importants de la première année.

Plusieurs études ont estimé le coût de la prise en charge du CBNPC en France. Une première étude évaluait à 24 383 euros deux années de prise en charge du CBNPC avancé

⁸¹ Brand et al., « Direct Treatment Costs for Patients with Lung Cancer from First Recurrence to Death in France », 1 juin 2003.

⁸² Tanguy-Melac et al., « Intensity of Care, Expenditure, Place and Cause of Death People with Lung Cancer in the Year before Their Death ».

en 1999, ce coût pouvait aller jusqu'à 48 931 euros.⁸³ Une autre étude française de 2002 appréciait le coût annuel du CBNPC avancé en dehors des coûts associés au diagnostic à 27 794 euros.⁸⁴ L'évolution des coûts et de la prise en charge du cancer pulmonaire entre 2004 et 2014 ont été évalués dans une étude. Dans celle-ci, les auteurs montrent une amélioration de la survie des patients en 2014 mais également une augmentation des coûts associés. Cette augmentation était principalement causée par les molécules de la liste en sus et les médicaments dispensés en ville. Cette étude décrit ainsi une augmentation du coût de la prise en charge avant même l'arrivée des immunothérapies.

Les immunothérapies n'ont fait que renforcer l'augmentation des coûts de prise en charge. Cependant, ces molécules sont associées à une réelle amélioration du pronostic des patients.

Une analyse a été réalisée chez les patients long-survivants (i.e. patients en vie à 2 et 3 ans) et a permis de montrer une diminution du coût total au cours du suivi. Cette diminution est retrouvée pour l'ensemble des postes de coûts : séances ambulatoires, hospitalisations complètes et le coût des molécules de la liste en sus. Ainsi, même si les coûts globaux de prise en charge augmentent, les patients ont moins recours aux soins au cours du temps.

Par ailleurs, une dernière analyse a été menée pour évaluer les coûts de prise en charge en enlevant les coûts de traitement afin de se rapprocher des études qui ne prenaient en charge que les molécules de la liste en sus. Lorsque l'on regarde les coûts, nous nous situons en dessous de 20 000 euros par patient la première année ce qui est semblable aux études précédemment citées. Ce coût diminue fortement au cours du suivi pour atteindre 8524 euros par patient en année 3.

⁸³ Vergnenègre et al., « The Cost of Lung Cancer Management in France from the Payor's Perspective ».

⁸⁴ Chouaid et al., « En France, le coût annuel moyen du traitement d'un cancer bronchique se situe entre 20 000 et 27 000 euros ».

3.3.b. Consommations de soins annuelles de la sous-population et coûts associés

Au sein des 10 452 patients de la cohorte globale, 2821 patients ont été traités plus de six mois. Cette sous-population représente 27% de la cohorte totale en année 1, 53% en année 2 et 66% en année 3. Les patients de la sous-population semblent donc survivre plus longtemps. Ceci est lié au biais d'immortalité puisque par définition les patients étaient traités au moins 6 mois par nivolumab et donc en vie durant cette période. Le nombre de séjours hospitaliers réalisés par cette population a diminué de manière moins marquée que la cohorte globale. En effet, entre les deux premières années, le nombre de séjours de la sous-population a diminué de 58% alors qu'il a diminué de 147% dans la cohorte globale. De la même manière, entre les deux dernières années, la diminution était de 77% pour la sous-population tandis qu'elle était de 176% pour la cohorte globale.

A l'image des patients de la cohorte totale, le recours aux séances ambulatoires des patients de la sous-population est resté stable au cours du temps. Toutefois, celui-ci est légèrement supérieur à la cohorte totale. La diminution du recours aux hospitalisations complètes observée dans la population totale, n'a pas été retrouvée dans la sous-population. Cependant le recours aux hospitalisations complètes était plus faible que dans la cohorte globale sur l'ensemble du suivi. En effet, au premier trimestre, la proportion de patients ayant recours à une hospitalisation complète est de 77% dans la cohorte totale et seulement de 51% dans la sous-population. En année 2, le recours aux hospitalisations complètes a augmenté dans la sous-population concernant 56% des patients mais reste inférieur au recours dans la cohorte totale (63%). En année 3, le recours aux hospitalisations complètes a diminué dans la sous-population pour atteindre 42%.

Une diminution de 41,6% du nombre de séances ambulatoires par patient a été dénombré entre les deux premières années dans la sous-population puis de 66,4% entre la deuxième et la troisième année. Cette diminution est plus importante que dans la cohorte globale puisque dans celle-ci la diminution était de 7,7% entre les deux premières années et 49,6% entre la deuxième et la troisième année. Cependant, le nombre de séances par patient de la sous-population était plus important que celui de la cohorte totale sur l'ensemble du suivi. Cette différence s'est réduite au cours du temps. En année 1, la différence de séances par patient entre la sous-population et la cohorte totale était de 11,9 et elle était

de 3,7 et 1,1 en année 2 et 3 respectivement. Cette différence particulièrement importante en année 1 s'explique en partie par la durée de traitement par nivolumab de la sous-population. En effet, ils étaient suivis en HDJ toutes les deux semaines pendant le premier semestre à minima. En s'intéressant à la description du type de séjour, le constat effectué est confirmé puisque le nombre d'HDJ par patient dans la sous-population est plus important que le nombre total de séances ambulatoires par patient la première année. L'évolution est cependant semblable à celle de la cohorte totale avec une diminution de la part des hospitalisations de jour au cours du suivi, une augmentation de la part des consultations et une relative stabilité de la part des passages aux urgences.

Au-delà d'un plus faible nombre moyen d'hospitalisations dans la sous-population par rapport à la cohorte totale, le nombre de jours cumulés par patient était également moindre sur l'ensemble du suivi. Cependant, le profil d'évolution est différent entre les deux cohortes. En effet, dans la cohorte totale, le nombre moyen de jours cumulés d'hospitalisations par patient décroît tout au long du suivi alors que dans la cohorte des patients traités au moins 6 mois, il croît en deuxième année et diminue ensuite en troisième année. L'augmentation du nombre de jours cumulés par patient s'observe pour l'ensemble des catégories et plus particulièrement les soins palliatifs et les soins de suite et réadaptation.

Les « autres hospitalisations » représentaient 43% du nombre de jours moyens cumulés par patient en année 1, 34% en année 2, et, 33% en année 3 dans la sous-population alors qu'il était de 33% en année 1, 28% en année 2, et 31% en année 3 dans la cohorte totale. La diminution marquée visible dans la sous-population n'est pas retrouvée dans la cohorte globale. Une différence majeure entre la sous-population et la cohorte globale se situe dans les soins palliatifs. En effet, la première année, les patients traités plus de 6 mois ne passent que 2,2 jours en moyenne en soins palliatifs alors que les patients de la population totale y passent 8,5 jours. L'écart se réduit ensuite puisqu'en année 2, le nombre de jours cumulés de soins palliatifs par patient augmente dans la sous-population pour atteindre 4,2 jours tandis que dans la cohorte totale, le nombre de jours cumulés par patient est estimé à 6,2. Le nombre moyen de jours cumulés la troisième année est très proche entre les deux populations ce qui est logique en considérant qu'en année 3, la sous-population représente 66% de la cohorte totale. Compte tenu du très

faible nombre de jours cumulés des soins palliatifs de la sous-population, la première année en comparaison à la cohorte totale, la répartition de chaque type d'hospitalisation est différente entre les deux cohortes. En effet, les hospitalisations à domicile représentent plus de jours que les soins palliatifs cette année-là dans la sous-population. Cependant, la tendance s'inverse sur les deux autres années et concernant le nombre de jours cumulés, les hospitalisations à domicile de la sous-population sont en-dessous de ceux de la cohorte totale. La répartition des soins de suite et réadaptation est également différente dans les deux populations bien que dans les deux cas, ces soins représentent le deuxième poste entraînant le moins de jours cumulés en année 1. Dans les deux cas, l'évolution au cours du temps est identique, une augmentation de la part des soins de suite et réadaptation dans le nombre de jours cumulés par patient en année 2 puis une diminution en année 3. Enfin, concernant les soins intensifs ou de réanimation, dans les deux cohortes, il s'agit du type d'hospitalisation entraînant le moins de jours cumulés bien que la part de ce type de séjour dans le nombre de jours total est légèrement plus importante dans la sous-population que dans la population totale.

Le coût moyen par patient total était supérieur pour la population traitée au moins six mois. Cette différence était particulièrement importante la première année avec une différence avoisinant les 30 000 euros. L'écart se réduit les deux années suivantes pour atteindre approximativement 2500 euros la troisième année. Le coût plus élevé dans la sous-population s'explique en grande partie par les coûts associés aux médicaments de la liste en sus. En effet, les patients traités plus de six mois ont eu un recours plus important aux traitements et ne représentent qu'une faible part de la cohorte totale la première année. Les coûts associés aux traitements de la liste en sus participent à 78% du coût total par patient dans la sous-population en année 1, alors qu'ils ne correspondent qu'à 61% dans la cohorte totale. L'écart se réduit ensuite puisqu'ils représentent 67% et 63% en année 2 et 3 respectivement dans la sous-population contre 57% les deux années dans la cohorte totale. Une autre différence s'observe pour la part des séances ambulatoires et des hospitalisations dans le coût moyen total par patient. En effet, dans la cohorte totale, les hospitalisations sont le deuxième poste de coût sur l'ensemble du suivi alors que dans la sous-population, la première année, les hospitalisations ne participent qu'à 8% des coûts

contre 14% pour les séances ambulatoires. La répartition se rapproche ensuite de celle de la population totale puisque les hospitalisations deviennent le deuxième poste de coût dans le coût moyen par patient. Dans les deux populations, la part des coûts associés aux séances ambulatoires et aux hospitalisations augmente au cours du suivi.

Tout comme dans la population totale, les deux types de séjours hospitaliers participant le plus au coût moyen par patient sont les hospitalisations de jour et les hospitalisations MCO. La différence entre les deux populations se présente la première année où les coûts des HDJ sont supérieurs à ceux des hospitalisations MCO dans la sous-population contrairement à la cohorte totale. Ceci s'explique par la durée de traitement par nivolumab. De plus, les patients ayant été traités au moins six mois ont certainement eu moins d'effets indésirables et donc un besoin d'hospitalisation complète plus faible. La tendance s'inverse ensuite, avec une augmentation de la part des hospitalisations MCO dans le coût moyen par patient. Finalement, la troisième année, la répartition des coûts est identique dans la cohorte totale et la sous-population avec comme poste principale les hospitalisations MCO. La place de la HAD, des consultations et des urgences ainsi que leur évolution dans le coût moyen par patient sont semblables dans les deux cohortes.

3.4 Forces et limites de l'étude

Les principales limites de cette étude sont principalement associées à la source de données. En effet, cette étude a été menée sur le PMSI. Cette base de données est issue de données complétées par les médecins rattachés au département d'information médicale de chaque hôpital. Il s'agit donc d'une présence humaine qui peut être source d'erreur.

Au sein de cette base de données, seules les données hospitalières sont disponibles. Ainsi, aucune consultation en ville ni aucun médicament dispensé en ville n'était disponible pour l'étude. Les antécédents de traitements du CBNPC par inhibiteurs de tyrosine kinase pour les patients atteints de mutation EGFR ou ALK ne sont pas accessibles. Également, seuls les décès hospitaliers ont pu être analysés et leur cause n'était pas documentée. La mortalité présentée dans l'étude correspond à la mortalité toutes causes. Une étude française a cependant démontré que 80% des patients atteints de cancer du poumon

meurent à l'hôpital⁸⁵, la majorité des décès a certainement été captée dans l'étude UNIVOC. De plus, une autre étude a mis en évidence que 92% des patients atteints de cancer du poumon décèdent de leur cancer.⁸¹ Le biais lié à l'étude des décès était sûrement mineur.

Les raisons des arrêts de traitement ne sont pas disponibles mais leurs descriptions auraient permis de comprendre s'ils sont liés à une progression de la maladie ou une autre cause.

Concernant les chimiothérapies antérieures, il n'est pas possible de déterminer quelles associations avaient été prescrites et le nombre de lignes de traitements antérieures puisqu'il s'agit de molécules comprises dans le GHS à l'exception du bevacizumab et du pemetrexed.

Aussi, les données cliniques ne sont pas intégrées dans le PMSI. Pour déterminer l'histologie du CBNPC, il a été nécessaire de faire une estimation en fonction des traitements précédents ce qui peut être source d'incertitude. Puisque aucune information sur le score de performance des patients n'est fournie, il n'est pas possible de savoir si la réponse à un traitement par nivolumab est identique ou varie selon les profils patients. Également, beaucoup d'anti-PD1 sont remboursés chez les patients avec un score de PD-L1 au moins égal à 1%. Le statut PD-L1 des patients n'est pas renseigné dans la base de données donc il n'est pas possible d'estimer si la réponse des patients est dépendante de ce paramètre.

Pour compléter l'analyse des consommations de soins et des coûts des patients en vie définis comme des long-survivants, il aurait été intéressant de présenter les caractéristiques de ces patients afin d'essayer de mieux comprendre leur profil.

Dans l'analyse des coûts, nous avons utilisé une méthode d'ajustement afin de pallier à la limite associée à la censure. Cependant, en fin de suivi avec l'augmentation de la censure, une augmentation du coût moyen par patient est observée. Cette surestimation du coût avec la censure a déjà été observée dans des publications⁷⁷ et il serait intéressant de réaliser une nouvelle analyse des données à trois ans avec le suivi disponible de l'ensemble des patients afin de comprendre si l'augmentation est liée à la censure ou est une réelle observation. De plus, la valorisation de la SSR n'a pas été possible compte tenu

⁸⁵ Gisquet, « Où meurt-on en France ? Analyse des certificats de décès (1993-2008) ».

des modifications de financement des établissements SSR au cours du temps. Il aurait été intéressant de créer une méthode d'estimation de ces coûts afin d'être plus exhaustif dans l'analyse.

Afin d'être plus précis dans l'étude des consommations de soins, il aurait été intéressant de détailler le type de séance en HDJ afin de savoir si l'essentiel était pour l'administration du produit ou une autre cause. De la même façon, une meilleure description des séjours en HAD et SSR aurait permis une meilleure compréhension des consommations de soins et de leurs évolutions.

Concernant l'analyse des consommations de soins, aucun ajustement n'a été réalisé pour pallier à la censure. Les consommations de soins étaient rapportées aux patients à risque présents au début de l'intervalle ce qui peut engendrer une sous-estimation des consommations de soins. Des analyses de sensibilité avec des méthodes d'ajustement ou rapportées aux patients présents en fin d'intervalle auraient été intéressantes.

Une autre limite majeure de notre étude est l'absence de bras comparateur. Bien qu'il existe dans la littérature des données sur les consommations de soins et les coûts des patients traités par chimiothérapie, il aurait été intéressant d'avoir un bras comparateur dans la même temporalité. Ce deuxième bras aurait permis de comparer les caractéristiques patients, la réponse aux traitements ainsi que l'évolution des consommations de soins et des coûts de manière qualitative et quantitative. De plus, une étude comparative avec les autres immunothérapies permettrait de savoir s'il existe des différences de consommations de soins ou de coûts entre les différentes molécules.

Malgré l'ensemble des limites et axes d'amélioration évoqués, il est important de noter qu'il s'agit de la cohorte française de la plus grande taille décrivant la prise en charge des patients traités par immunothérapie dans le CBNPC, leurs caractéristiques et la survie associée. Cette cohorte comprend l'exhaustivité des patients ayant initié nivolumab pour CBNPC avancé entre 2015 et 2016. De plus, il s'agit de la première étude française s'intéressant à l'évolution des consommations de soins des patients sous anti-PD1. Grâce à l'utilisation du PMSI, il a été possible d'obtenir l'ensemble des consommations de soins hospitalières des patients ce qui permet de s'assurer de la représentativité des données. Finalement, il s'agit aussi d'une des rares cohortes qui s'intéressent aux consommations de soins à long terme. En effet, de nombreuses études se focalisent uniquement sur une année de traitement ou l'année précédant le décès.

Conclusion

Dans cette étude, l'utilisation du PMSI nous a permis d'étudier les immunothérapies, innovation de rupture du traitement du cancer, devenues en quelques années un traitement de référence de plusieurs cancers métastatiques. De forts questionnements subsistent concernant l'équité d'accès aux traitements pour l'ensemble des patients ainsi que le financement de ces molécules dans un modèle économique contraint.

L'étude s'est portée sur les 10,452 patients ayant initié nivolumab durant la période ATU / post-ATU pour le traitement du CBNPC avancé. Dans la cohorte totale, une tendance significative de diminution des consommations de soins hospitaliers a été remarquée au cours du suivi. En effet, le nombre de séances par patient, qu'il soit en ambulatoire ou en hospitalisation complète, ainsi que le nombre de jours cumulés d'hospitalisation par patient ont diminué au cours du suivi. Le coût moyen par patient a également diminué sur les trois ans de suivi. La diminution des consommations de soins et des coûts a été confirmée par l'analyse des patients en vie à 2 et 3 ans après l'initiation de nivolumab, laissant entrevoir une désintensification des soins chez les patients répondeurs.

L'analyse de la sous-population des patients traités au moins six mois par nivolumab présente un recours à l'ambulatoire et un nombre de séances par patient plus important que pour les patients de la cohorte globale. Pour les hospitalisations, le constat est inversé puisque ces patients ont moins recours aux hospitalisations et ont un nombre de jours cumulés d'hospitalisation inférieur. Le coût moyen par patient était néanmoins plus élevé que celui de la cohorte totale.

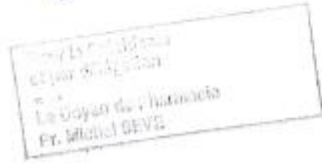
Afin de pallier aux questionnements d'équité d'accès aux soins et de soutenabilité économique, il est nécessaire d'étudier les caractéristiques des patients répondeurs au traitement par immunothérapie afin d'orienter au mieux la mise sous traitement. De plus, la maximisation des hospitalisations de type HDJ ou HAD est un moyen de continuer à maîtriser les coûts et d'améliorer la qualité de vie des patients. Une analyse comparative avec les patients traités par chimiothérapie serait intéressante afin de mieux comprendre les différences de prise en charge et des parcours de soins des patients selon leurs traitements.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 20/01/20

LE DOYEN



Michel SEVE



LE DIRECTEUR DE THESE :



LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :



Bibliographie

- Alla, F. « Le Sniiram, un outil pour la recherche et la santé publique ». *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 63 (mai 2015): S51. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2015.03.033>.
- Andreas, Stefan, Christos Chouaid, Sarah Danson, Obukohwo Siakpere, Laure Benjamin, Rainer Ehness, Marie-Hélène Dramard-Goasdoue, et al. « Economic Burden of Resected (Stage IB-IIIa) Non-Small Cell Lung Cancer in France, Germany and the United Kingdom: A Retrospective Observational Study (LuCaBIS) ». *Lung Cancer* 124 (octobre 2018): 298-309. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.06.007>.
- Antonia, Scott J, Hossein Borghaei, Suresh S Ramalingam, Leora Horn, Javier De Castro Carpeño, Adam Pluzanski, Marco A Burgio, et al. « Four-Year Survival with Nivolumab in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis ». *The Lancet Oncology* 20, n° 10 (octobre 2019): 1395-1408. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30407-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30407-3).
- Assurance Maladie. « Rapport charges et produits (2019) ». Consulté le 10 août 2020. <https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport-charges-et-produits-2019-web.pdf>.
- Barlesi, Fabrice, Adrien Dixmier, Didier Debievre, Christophe Rospaud, Jean-Bernard Auliac, Nicolas Benoit, Pierre Bombaron, et al. « Effectiveness and safety of nivolumab in the treatment of lung cancer patients in France: preliminary results from the real-world EVIDENS study ». *OncImmunity* 9, n° 1 (1 janvier 2020): 1744898. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1744898>.
- Bégaud, Bernard, Dominique Polton, et Franck Von Lennep. « Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé », décembre 2015. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_donnees_de_vie_reelle_medicaments_mai_2017vf.pdf.
- Borghaei, Hossein, Luis Paz-Ares, Leora Horn, David R. Spigel, Martin Steins, Neal E. Ready, Laura Q. Chow, et al. « Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer ». *New England Journal of Medicine* 373, n° 17 (22 octobre 2015): 1627-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>.
- Brahmer, Julie, Karen L. Reckamp, Paul Baas, Lucio Crinò, Wilfried E.E. Eberhardt, Elena Poddubskaya, Scott Antonia, et al. « Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer ». *New England Journal of Medicine* 373, n° 2 (9 juillet 2015): 123-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>.
- Brand, Anne-Chantal, Christine Lévy-Piedbois, Pascal Piedbois, Youri Piedbois, Alain Livartovski, Béatrice Le Vu, Jean Trédaniel, et al. « Direct Treatment Costs for Patients with Lung Cancer from First Recurrence to Death in France ». *PharmacoEconomics* 21, n° 9 (1 juin 2003): 671-79. <https://doi.org/10.2165/00019053-200321090-00005>.
- . « Direct Treatment Costs for Patients with Lung Cancer from First Recurrence to Death in France ». *PharmacoEconomics* 21, n° 9 (1 juin 2003): 671-79. <https://doi.org/10.2165/00019053-200321090-00005>.
- Bras, Pierre-Louis. « RAPPORT SUR LA GOUVERNANCE ET L'UTILISATION DES DONNÉES DE SANTÉ », s. d., 128.
- Bray, Freddie, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, et Ahmedin Jemal. « Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries ». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68, n° 6 (novembre 2018): 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Carioli, G., P. Bertuccio, P. Boffetta, F. Levi, C. La Vecchia, E. Negri, et M. Malvezzi. « European Cancer Mortality Predictions for the Year 2020 with a Focus on Prostate Cancer ». *Annals of Oncology* 31, n° 5 (mai 2020): 650-58. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.009>.
- Cercle de réflexion Immuno-Oncologie. « Les défis de l'immunothérapie en oncologie », s. d.

- Chouaid, C., I. Borget, et A. Vergnenègre. « Aspects médico-économiques de la prise en charge des cancers du poumon non à petites cellules : maintenir la qualité de la prise en charge dans un cadre économique contraint ». *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 5, n° 5 (septembre 2013): 557-61. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(13\)70453-1](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(13)70453-1).
- Chouaid, C., G. Rousseau-Bussac, et I. Monnet. « Qualité de vie des patients atteints de cancer du poumon traités par immunothérapie ». *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 10, n° 4 (octobre 2018): 487-90. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(18\)30004-1](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(18)30004-1).
- Chouaid, Christos, Didier Debieuvre, Isabelle Durand-Zaleski, Jérôme Fernandes, Arnaud Scherpereel, Virginie Westeel, Cécile Blein, et al. « Survival Inequalities in Patients with Lung Cancer in France: A Nationwide Cohort Study (the TERRITOIRE Study) ». Édité par Shian-Ying Sung. *PLOS ONE* 12, n° 8 (25 août 2017): e0182798. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182798>.
- Chouaid, Christos, L. Molinier, C. Combescure, J.-P. Daurès, B. Housset, et A. Vergnenègre. « En France, le coût annuel moyen du traitement d'un cancer bronchique se situe entre 20 000 et 27 000 euros ». Consulté le 29 mars 2020. <https://www.em-premium.com/rmr/article/157850>.
- Cote, Brittany. « When to Stop Immunotherapy in Metastatic Lung Cancer: Expert Weighs In ». *Oncology Nursing News*. Consulté le 1 août 2020. <https://www.oncnursingnews.com/web-exclusives/when-to-stop-immunotherapy-in-metastatic-lung-cancer-expert-weighs-in>.
- Cour des comptes. « Les données personnelles de santé gérées par l'assurance maladie », s. d.
- Couraud, Pr Sébastien. « Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique », 2020, 73.
- Couraud, Sébastien, Virginie Westeel, Florence Ranchon, Anne-Claire Toffart, et Jean-Pierre Souquet. « Cancer bronchique non à petites cellules 15ème édition - Référentiels Auvergne Rhône-Alpes », s. d.
- Cuggia, Marc, Dominique Polton, et Gilles Wainrib. « Health Data Hub - Mission de préfiguration », s. d.
- Ferlay, J., M. Colombet, I. Soerjomataram, T. Dyba, G. Randi, M. Bettio, A. Gavin, O. Visser, et F. Bray. « Cancer Incidence and Mortality Patterns in Europe: Estimates for 40 Countries and 25 Major Cancers in 2018 ». *European Journal of Cancer* 103 (1 novembre 2018): 356-87. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>.
- Gandhi, Leena, Delvys Rodríguez-Abreu, Shirish Gadgeel, Emilio Esteban, Enriqueta Felip, Flávia De Angelis, Manuel Domine, et al. « Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer ». *New England Journal of Medicine* 378, n° 22 (31 mai 2018): 2078-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.
- Garrison, Louis P., Peter J. Neumann, Pennifer Erickson, Deborah Marshall, et C. Daniel Mullins. « Using Real-World Data for Coverage and Payment Decisions: The ISPOR Real-World Data Task Force Report ». *Value in Health* 10, n° 5 (2007): 326-35. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x>.
- Geier, Margaux, Renaud Descourt, Romain Corre, Guillaume Léveiller, Régine Lamy, Éric Goarant, Jean-Louis Bizec, et al. « Duration of Nivolumab for Pretreated, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer ». *Cancer Medicine* n/a, n° n/a. Consulté le 1 août 2020. <https://doi.org/10.1002/cam4.3120>.
- Gisquet, Elsa. « Où meurt-on en France ? Analyse des certificats de décès (1993-2008) », s. d., 5.
- Goldstraw, Peter, Kari Chansky, John Crowley, Ramon Rami-Porta, Hisao Asamura, Wilfried E.E. Eberhardt, Andrew G. Nicholson, et al. « The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer ». *Journal of Thoracic Oncology* 11, n° 1 (janvier 2016): 39-51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
- Grivaux, M., F. Goupil, B. Asselain, F. Blanchon, T. Collon, D. Coëtmeur, C. Dayen, et al. « Stratégies thérapeutiques les 2 premières années après un diagnostic de cancer du poumon. ESCAP-2011-CPHG, étude en situation réelle réalisée dans les hôpitaux

- généraux français ». *Revue des Maladies Respiratoires* 34, n° 9 (1 novembre 2017): 991-99. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.10.001>.
- Grossi, Francesco, Lucio Crinò, Antonio Logroscino, Stefania Canova, Angelo Delmonte, Barbara Melotti, Claudia Proto, et al. « Use of Nivolumab in Elderly Patients with Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: Results from the Italian Cohort of an Expanded Access Programme ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 100 (2018): 126-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.05.015>.
- Hamard, Cécile, Anne-Marie Ruppert, Armelle Lavole, Nathalie Rozensztajn, Martine Antoine, Jacques Cadranel, et Marie Wislez. « Actualités sur les thérapies ciblées dans les cancers bronchiques non à petites cellules, hors immunothérapie ». *Annales de Pathologie* 36, n° 1 (janvier 2016): 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2015.11.002>.
- Haute Autorité de Santé. « Avis de la Commission de Transparence - Keytruda épidermoïde ». Consulté le 28 mars 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17673_KEYTRUDA_CBNPC_%C3%A9pidermo%C3%AFde_PIC_EI_Avis3_CT17673.pdf.
- . « Avis de la Commission de Transparence - Opdivo CBNPC non épidermoïde ». Consulté le 22 juillet 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15261_OPDIVO_non_epidermoide_PIC_INS_Avis3_CT15261.pdf.
- . « Avis de la Commission de Transparence - Tecentriq ». Consulté le 10 mai 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17655_TECENTRIQ_PIC_EI_Avis3_CT17655.pdf.
- . « Avis de la Commission de Transparence Opdivo CBNPC épidermoïde ». Consulté le 22 juillet 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14655_OPDIVO_PIC_INS_Avis3_CT14655.pdf.
- INSEE. « Dépenses de santé – Tableaux de l'économie française | Insee ». Consulté le 9 août 2020. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277750?sommaire=4318291>.
- Institut National du Cancer. « Activité détaillée de génétique somatique dans le cancer du poumon en 2017 ». Consulté le 27 mars 2020. <https://lesdonnees.e-cancer.fr/Fiches-Indicateurs/Prise-en-charge/Plateformes/Activite-detaillée-de-genetique-somatique-dans-le-cancer-du-poumon-en-2017#donnees>.
- . « Cancer du poumon non à petites cellules - Recommandations professionnelles », s. d.
- . « Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019) - Ref : ETKAFR19 ». Consulté le 27 mars 2020. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>.
- . « Les traitements des cancers du poumon - Ref : GUIPOUMON17 ». Consulté le 27 mars 2020. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-traitements-des-cancers-du-poumon>.
- . « Rapport - Volume 1 - Tumeurs solides - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - juillet 2019 - Ref : RATSINCENAT19 ». Consulté le 27 mars 2020. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Volume-1-Tumeurs-solides-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018-juillet-2019>.
- Legifrance. Arrêté du 3 mars 2017 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (s. d.). Consulté le 10 mai 2020.
- . « Arrêté du 10 mai 2017 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale ». Consulté le 27 mars 2020. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/5/10/AFSS1714103A/jo>.
- . « Arrêté du 13 février 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale ». Consulté le 27 mars 2020.

- https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000038143848&oldAction=rechExpTexteJorf.
- . Arrêté du 14 novembre 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (s. d.). Consulté le 27 mars 2020.
- . Arrêté du 20 avril 2017 portant approbation d'un avenant à la convention constitutive du groupement d'intérêt public « Institut des données de santé » portant création du groupement d'intérêt public « Institut national des données de santé » (s. d.). Consulté le 2 mai 2020.
- . Arrêté du 22 décembre 2016 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (s. d.). Consulté le 27 mars 2020.
- . « Arrêté du 29 novembre 2019 portant approbation d'un avenant à la convention constitutive du groupement d'intérêt public « Institut national des données de santé » portant création du groupement d'intérêt public « Plateforme des données de santé » », s. d.
- . Code de la sécurité sociale - Article L161-28-1, L161-28-1 Code de la sécurité sociale § (s. d.). Consulté le 1 mai 2020.
- . Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé - Article 193, 2016-41 § (2016).
- Martins, Filipe, Latifyan Sofiya, Gerasimos P. Sykiotis, Faiza Lamine, Michel Maillard, Montserrat Fraga, Keyvan Shabafrouz, et al. « Adverse Effects of Immune-Checkpoint Inhibitors: Epidemiology, Management and Surveillance ». *Nature Reviews Clinical Oncology* 16, n° 9 (septembre 2019): 563-80. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0>.
- McGuire, A., M. Martin, C. Lenz, et J. A. Sollano. « Treatment Cost of Non-Small Cell Lung Cancer in Three European Countries: Comparisons across France, Germany, and England Using Administrative Databases ». *Journal of Medical Economics* 18, n° 7 (3 juillet 2015): 525-32. <https://doi.org/10.3111/13696998.2015.1032974>.
- Molinier, Laurent, Christophe Combescure, Cristos Chouaid, Jean-Pierre Daurès, Bruno Housset, Didier Fabre, Alain Grand, et Alain Vergnenègre. « Cost of Lung Cancer ». *PharmacoEconomics* 24, n° 7 (1 juillet 2006): 651-59. <https://doi.org/10.2165/00019053-200624070-00004>.
- Morelle, M., M. Plantier, B. Dervaux, A. Pagès, F. Deniès, N. Havet, et L. Perrier. « Méthodes d'analyse et de traitement des données de coût : approches par « micro-costing » et « gross-costing » ». *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 66 (mars 2018): S101-18. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2018.02.003>.
- Nadal, Ernest, Bartomeu Massuti, Manuel Dómine, Rosario García-Campelo, Manuel Cobo, et Enriqueta Felip. « Immunotherapy with Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: Insights from Long-Term Survivors ». *Cancer Immunology, Immunotherapy* 68, n° 3 (mars 2019): 341-52. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02310-2>.
- Pérol, M., C. Gauvain, A. Cortot, P.-J. Souquet, A. Swalduz, et V. Avrillon. « Les CBNPC de Stades Avancés Hors Addiction Oncogénique: Les Traitements Systémiques de Deuxième Ligne ». *Revue Des Maladies Respiratoires Actualités* 11, n° 3 (octobre 2019): 355-63. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(19\)30105-3](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(19)30105-3).
- Pinquió, F., F. Goupil, J. -P. Oster, A. Dixmier, P. -A. Renault, A. Lévy, J. -P. Mathieu, et al. « Stratégies thérapeutiques chez les patients opérés pour un carcinome bronchique non à petites cellules. Résultats de l'étude ESCAP-2011-CPHG réalisée par le Collège des pneumologues des hôpitaux généraux (CPHG) ». *Revue des Maladies Respiratoires* 34, n° 9 (1 novembre 2017): 976-90. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.05.002>.
- « Projet de loi de financement de la sécurité sociale 2020 - Annexe 7 ». Consulté le 9 août 2020. <https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/PLFSS/2020/PLFSS-2020-ANNEXE%207.pdf>.

- « Projet de loi de financement de la sécurité sociale 2020 - Dossier de presse ». Consulté le 9 août 2020. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/190930_-_dossier_presse_plfss_2020.pdf.
- Reck, Martin, Joachim von Pawel, Petr Zatloukal, Rodryg Ramlau, Vera Gorbounova, Vera Hirsh, Natasha Leighl, et al. « Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: AVAiL ». *Journal of Clinical Oncology* 27, n° 8 (10 mars 2009): 1227-34. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.5466>.
- Rey, Grégoire, Eric Jouglu, Anne Fouillet, et Denis Hémon. « Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death ». *BMC Public Health* 9, n° 1 (22 janvier 2009): 33. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-33>.
- Scagliotti, Giorgio, Thomas Brodowicz, Frances A. Shepherd, Christoph Zielinski, Johan Vansteenkiste, Christian Manegold, Lorinda Simms, Frank Fossella, Katherine Sugarman, et Chandra P. Belani. « Treatment-by-Histology Interaction Analyses in Three Phase III Trials Show Superiority of Pemetrexed in Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer ». *Journal of Thoracic Oncology* 6, n° 1 (janvier 2011): 64-70. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181f7c6d4>.
- Socinski, Mark A., Robert M. Jotte, Federico Cappuzzo, Francisco Orlandi, Daniil Stroyakovskiy, Naoyuki Nogami, Delvys Rodríguez-Abreu, et al. « Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC ». *New England Journal of Medicine* 378, n° 24 (14 juin 2018): 2288-2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>.
- Souquet, P.-J. « Traitements de deuxième ligne et ultérieure des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules sans addiction oncogénique ». *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 10, n° 3 (octobre 2018): 385-90. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(18\)30035-1](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(18)30035-1).
- Système National des Données de Santé. « Comment accéder au SNDS ? » Consulté le 30 mai 2020. <https://documentation-snds.health-data-hub.fr/introduction/03-acces-snds.html#les-acces-permanents>.
- Tanguy-Melac, Audrey, Pierre Denis, Laurence Pestel, Anne Fagot-Campagna, Christelle Gastaldi-Ménager, et Philippe Tuppin. « Intensity of Care, Expenditure, Place and Cause of Death People with Lung Cancer in the Year before Their Death: A French Population Based Study ». *Bulletin Du Cancer* 107, n° 3 (mars 2020): 308-21. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.11.011>.
- Tiotiu, A., Y. Billon, P. Vaillant, O. Menard, P. Hofman, et C. Mascaux. « Stratégies thérapeutiques dans le cancer bronchique non à petites cellules ALK positif de stade IV ». *Revue des Maladies Respiratoires* 36, n° 10 (décembre 2019): 1107-16. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.02.008>.
- Tomasini, Pascale, Fabrice Barlesi, Celine Mascaux, et Laurent Greillier. « Pemetrexed for advanced stage nonsquamous non-small cell lung cancer: latest evidence about its extended use and outcomes ». *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 8, n° 3 (mai 2016): 198-208. <https://doi.org/10.1177/1758834016644155>.
- Tuppin, Philippe, Laurence Pestel, Solène Samson, Anne Cuerq, Sébastien Rivière, Stéphane Tala, Pierre Denis, et al. « Poids humain et économique des cancers en France en 2014, les données du Sniiram ». *Bulletin du Cancer* 104, n° 6 (juin 2017): 524-37. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.01.010>.
- Veillon, R, L Greillier, et J Mazières. « Actualités concernant les thérapies ciblées en oncologie thoracique en 201 », 2011, 6.
- Vergnenègre, A., L. Molinier, C. Combescure, J.-P. Daurès, B. Housset, et C. Chouaid. « Les composantes du coût des stratégies de prise en charge du cancer du poumon en France ». *Revue des Maladies Respiratoires* 21, n° 3 (juin 2004): 501-10. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(04\)71354-6](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(04)71354-6).

- Vergnenègre, Alain, et Christos Chouaid. « Review of Economic Analyses of Treatment for Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) ». *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 18, n° 5 (3 septembre 2018): 519-28. <https://doi.org/10.1080/14737167.2018.1485099>.
- Vergnenègre, Alain, Laurent Molinier, Christophe Combescure, Jean-Pierre Daurès, Bruno Housset, et Christos Chouaid. « The Cost of Lung Cancer Management in France from the Payor's Perspective ». *Disease Management & Health Outcomes* 14, n° 1 (1 janvier 2006): 55-67. <https://doi.org/10.2165/00115677-200614010-00007>.
- Verleger, Katharina, John R Penrod, Melinda Manley Daumont, Caitlyn Solem, Linlin Luo, Cynthia Macahilig, et Nadine Hertel. « Costs and Cost Drivers Associated with Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Who Received Two or More Lines of Therapy in Europe ». *ClinicoEconomics and Outcomes Research* Volume 12 (janvier 2020): 23-33. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S223760>.
- Villani, Cedric. « Donner un sens à l'intelligence artificielle pour une stratégie nationale et européenne », s. d.
- Vokes, E. E., N. Ready, E. Felip, L. Horn, M. A. Burgio, S. J. Antonia, O. Arén Frontera, et al. « Nivolumab versus Docetaxel in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-Year Update and Outcomes in Patients with Liver Metastases ». *Annals of Oncology* 29, n° 4 (1 avril 2018): 959-65. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy041>.
- Wang, Shiqiang, Chongling Hu, Fei Xie, et Yanhui Liu. « Use of Programmed Death Receptor-1 and/or Programmed Death Ligand 1 Inhibitors for the Treatment of Brain Metastasis of Lung Cancer ». *OncoTargets and Therapy* Volume 13 (janvier 2020): 667-83. <https://doi.org/10.2147/OTT.S235714>.
- Wijeysundera, Harindra C, Xuesong Wang, George Tomlinson, Dennis T Ko, et Murray D Krahn. « Techniques for estimating health care costs with censored data: an overview for the health services researcher ». *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR* 4 (1 juin 2012): 145-55. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S31552>.

Annexes

| Trimestres | HDJ <i>(séances par patient)</i> | Consultations <i>(séances par patient)</i> | Urgences <i>(séances par patient)</i> | Total ambulatoire <i>(séances par patient)</i> | Autres hospitalisations <i>(séjours par patient)</i> | Soins palliatifs <i>(séjours par patient)</i> | Soins intensifs et de réanimation <i>(séjours par patient)</i> | HAD <i>(séjours par patient)</i> | SSR <i>(séjours par patient)</i> | Total hospitalisation <i>(séjours par patient)</i> | Total <i>(séjours par patient)</i> |
|-------------------|--|--|---|--|--|---|--|--|--|--|--|
| T1 | 5,5 | 2,0 | 0,3 | 7,8 | 0,57 | 0,23 | 0,03 | 0,08 | 0,06 | 0,97 | 8,75 |
| T2 | 4,5 | 2,3 | 0,3 | 7,1 | 0,41 | 0,17 | 0,02 | 0,07 | 0,05 | 0,72 | 7,78 |
| T3 | 4,3 | 2,2 | 0,2 | 6,7 | 0,36 | 0,16 | 0,02 | 0,06 | 0,05 | 0,65 | 7,33 |
| T4 | 4,2 | 2,3 | 0,2 | 6,7 | 0,36 | 0,15 | 0,02 | 0,07 | 0,05 | 0,65 | 7,30 |
| T5 | 3,9 | 2,2 | 0,2 | 6,3 | 0,34 | 0,15 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 0,61 | 6,92 |
| T6 | 3,7 | 2,2 | 0,2 | 6,1 | 0,34 | 0,13 | 0,02 | 0,04 | 0,04 | 0,57 | 6,71 |
| T7 | 3,6 | 2,2 | 0,2 | 6,0 | 0,28 | 0,11 | 0,02 | 0,05 | 0,04 | 0,50 | 6,51 |
| T8 | 3,6 | 2,2 | 0,2 | 5,9 | 0,27 | 0,10 | 0,02 | 0,05 | 0,04 | 0,48 | 6,42 |
| T9 | 3,1 | 2,1 | 0,2 | 5,4 | 0,28 | 0,09 | 0,02 | 0,04 | 0,04 | 0,47 | 5,88 |
| T10 | 3,0 | 2,1 | 0,2 | 5,2 | 0,29 | 0,09 | 0,02 | 0,04 | 0,05 | 0,49 | 5,72 |
| T11 | 2,7 | 2,0 | 0,2 | 4,9 | 0,23 | 0,07 | 0,02 | 0,03 | 0,03 | 0,38 | 5,24 |
| T12 | 2,7 | 1,9 | 0,1 | 4,8 | 0,18 | 0,06 | 0,02 | 0,02 | 0,04 | 0,32 | 5,07 |

Annexe 1 - Evolution du nombre de séjours trimestriel par patient

| Trimestres | Autres hospitalisations (jours) | Soins palliatifs (jours) | Soins intensifs et de réanimation (jours) | HAD (jours) | SSR (jours) | Total hospitalisation (jours) |
|-------------------|--|-------------------------------------|--|------------------------|------------------------|--|
| T1 | 4,13 | 3,44 | 0,40 | 1,27 | 1,17 | 10,3 |
| T2 | 2,76 | 2,82 | 0,26 | 2,01 | 1,69 | 9,5 |
| T3 | 2,43 | 2,59 | 0,27 | 1,89 | 1,53 | 8,6 |
| T4 | 2,42 | 2,32 | 0,26 | 1,82 | 1,58 | 8,3 |
| T5 | 2,21 | 2,27 | 0,25 | 1,58 | 1,58 | 7,8 |
| T6 | 2,03 | 2,04 | 0,22 | 1,29 | 1,58 | 7,1 |
| T7 | 1,76 | 1,71 | 0,21 | 1,15 | 1,58 | 6,3 |
| T8 | 1,60 | 1,52 | 0,25 | 1,17 | 1,24 | 5,7 |
| T9 | 1,84 | 1,40 | 0,29 | 1,31 | 1,13 | 5,9 |
| T10 | 1,76 | 1,28 | 0,26 | 1,16 | 1,35 | 5,7 |
| T11 | 1,46 | 1,03 | 0,24 | 0,91 | 0,97 | 4,6 |
| T12 | 1,14 | 0,90 | 0,17 | 0,50 | 0,97 | 3,7 |

Annexe 2 - Evolution du nombre de jours cumulés d'hospitalisation par patient

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :



D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.



D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.



De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.



Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».



EVOLUTION DES CONSOMMATIONS DE SOINS ET DES COÛTS DE PRISE EN CHARGE DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

RÉSUMÉ :

Contexte : Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) possède une forte incidence et est associé à un mauvais pronostic notamment au stade métastatique. Peu de publications décrivent les consommations de soins et les coûts de prise en charge à long terme des patients traités par immunothérapies. L'objectif de ce travail était d'étudier les consommations de soins et les coûts associés à la prise en charge des patients atteints de CBNPC avancés traités par nivolumab.

Méthode : A partir du Système National des Données de Santé, une cohorte rétrospective constituée de l'ensemble des patients ayant initié nivolumab entre 2015 et 2016 pour CBNPC a été suivie jusqu'à décembre 2018. Les consommations de soins ambulatoires et les hospitalisations complètes ainsi que les coûts ont été décrits par trimestre et par année. La tendance d'évolution a été appréciée avec un test de Mann-Kendall. Un test de Student a été utilisé chez les patients en vie à 2 et 3 ans après l'initiation de nivolumab.

Résultats : 10 452 patients ont été inclus. Le nombre de séjours ambulatoires et les hospitalisations complètes par patient ont diminué au cours du suivi ($p < 0,001$). La plus grande part des séjours ambulatoires était associée aux hospitalisations de jour. Le nombre de jours cumulés d'hospitalisation par patient a également diminué au cours du suivi ($p < 0,001$) passant de 10,3 au premier trimestre à 3,7 au dernier. Le coût moyen par patient est passé d'environ 20 000 euros au premier trimestre à 7000 au dernier.

Discussion : Les consommations de soins et les coûts des patients ayant initié nivolumab tendent à diminuer sur les 3 ans de suivi, suggérant une diminution de l'intensité des soins.

Mots clefs : cancer, poumon, immunothérapie, consommations, soins, coûts

ABSTRACT:

Context: Incidence of non-small cell lung cancer (NSCLC) is high and this cancer has poor prognosis especially at metastatic stage. Few literature on long-term healthcare consumptions and associated costs for patients with advanced NSCLC treated with immunotherapies are available. The objective of this study is to describe the evolution of healthcare consumptions and associated costs for advanced NSCLC patients treated with nivolumab.

Methods: Based on the national hospitals database (PMSI), a retrospective cohort composed of all patients initiating nivolumab for NSCLC between 2015 and 2016 was followed until December 2018. Healthcare consumptions and associated costs were described by trimester and by year. Trends were evaluated with Mann-Kendall test and evolution of healthcare consumptions and costs of patients alive 2 and 3 years after the initiation of nivolumab were evaluated with student test.

Results: 10,452 patients were included. Mean number of hospital visits and hospitalizations per patient decreased over the follow-up ($p < 0.001$). The major part of hospital visits was for one-day stays. Mean number of cumulative hospitalization days also decreased over the follow-up from 10.3 to 3.7 days ($p < 0.001$). Mean cost per patient decreased from 20,000 euros at the first trimester to 7000 euros at last one.

Conclusion: Healthcare consumptions and associated costs of patients initiating nivolumab decreased over the 3 years follow-up, suggesting a decrease in the intensity of care.

Keywords: cancer, lung, immunotherapy, consumptions, care, costs