

# **DIPLOME POSTGRADE EN ECONOMIE ET ADMINISTRATION DE LA SANTE**

HEC  
Faculté de Médecine  
Université de Lausanne  
Hospices Cantonaux

## **EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DU TRAITEMENT DU LYMPHOME NON-HODGKIN AVEC CHOP-RITUXIMAB AU CHUV**

par

**Cristina Lazin, licencié en Médecine**

**Directeur de mémoire**

Dr. Jean-Blaise Wasserfallen, ME, MPP  
Médecin associé, Direction médicale du CHUV

**Lausanne 2004**

## TABLE DES MATIERES

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
<b>2. LE LYMPHOME MALIN NONHODGKINIEN DIFFUS A GRANDES CELLULES : PRESENTATION ET MOYENS DE TRAITEMENT</b> .....	<b>5</b>
2.1 DEFINITION .....	5
2.2 EPIDEMIOLOGIE .....	5
2.3 CLASSIFICATION .....	6
2.4 DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION .....	7
2.4.1 <i>Présentation clinique</i> .....	7
2.4.2 <i>Bilan d'extension</i> .....	7
2.4.3 <i>Examens complémentaires</i> .....	8
2.4.4 <i>Facteurs pronostiques</i> .....	9
2.5 TRAITEMENT .....	10
2.6 LES COMPLICATIONS POSSIBLES DU TRAITEMENT CHOP-RITUXIMAB .....	12
<b>3. FINANCEMENT DU SYSTEME DE SANTE SUISSE</b> .....	<b>13</b>
3.1 LE FINANCEMENT PAR APDRG DES HÔPITAUX .....	13
3.2 LE FINANCEMENT PAR TARMED .....	15
<b>4. METHODE</b> .....	<b>17</b>
4.1 BASES DE DONNEES .....	17
4.1.1 <i>Centrale statistique du CHUV</i> .....	17
4.1.2 <i>Services d'hématologie et d'oncologie du CHUV</i> .....	18
4.2 CALCUL DES COÛTS .....	20
4.2.1 <i>Les coûts des médicaments</i> .....	20
4.2.2 <i>Les coûts de prise en charge</i> .....	22
4.2.3 <i>Les coûts hospitaliers disponibles</i> .....	23
4.2.4 <i>Les APDRG et les prix facturés aux assureurs et à l'Etat</i> .....	23
4.3 ANALYSE STATISTIQUE.....	24
<b>5. RESULTATS</b> .....	<b>25</b>
5.1 CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS .....	25
5.2 CARACTÉRISTIQUES DES SÉJOURS.....	25
5.3 RÉSULTATS DES ANALYSES STATISTIQUES.....	28
5.3.1 <i>Coûts de prise en charge ambulatoire calculés et prix ambulatoires</i> .....	28
5.3.2 <i>Coûts hospitaliers disponibles et prix facturé</i> .....	31
<b>6. DISCUSSION</b> .....	<b>35</b>
6.1 CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DES RÉSULTATS.....	35
6.2 CARACTÉRISTIQUES DES COÛTS ET PRIX AMBULATOIRES .....	35
6.3 CARACTÉRISTIQUES DES COÛTS HOSPITALIERS ET DES PRIX FACTURÉS AUX ASSUREURS ET À L'ÉTAT.	36
6.4 LIMITES DE L'ÉTUDE.....	36
6.4.1 <i>Limites liées à la population</i> .....	36
6.4.2 <i>Limites liées aux données de coûts</i> .....	37
6.5 RECOMMANDATIONS .....	37
<b>7. CONCLUSION</b> .....	<b>38</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>39</b>
<b>ANNEXE 1</b> .....	<b>40</b>

# 1. INTRODUCTION

Le déséquilibre entre la croissance de la richesse nationale reflétée par le produit national brut (PNB) et la croissance des dépenses de santé a rendu nécessaire une régulation du taux d'accroissement des dépenses de santé.

Une telle régulation peut se faire par rationnement (suppression d'un certain nombre de prestations actuellement délivrées à la population) ou par rationalisation (fourniture des prestations actuellement délivrées à l'ensemble de la population d'une manière plus organisée, c'est-à-dire essentiellement dans moins d'endroits, pour permettre une exploitation optimale des plateaux techniques). La rationalisation est préférée par les acteurs du système de santé et fait appel à divers types d'analyses, dont les méthodes d'évaluation médico-économique qui permettent d'identifier les pratiques inutiles sur le plan médical ou injustifiées sur le plan économique.

L'efficience, c'est à dire la recherche du meilleur rapport entre coûts et performances, est devenue une priorité. Les décideurs souvent ne considèrent qu'un seul de ces deux aspects, les médecins privilégiant le critère d'efficacité, les économistes étant préoccupés par les coûts. C'est le rapport de ces deux paramètres qu'il faut améliorer, dès lors qu'on considère que la consommation médicale n'est pas une fin en soi mais un moyen de contribuer à l'amélioration de la santé des patients (1).

Le Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) pratique son activité dans le cadre d'un budget fixe pour sa part cantonale et de forfaits par pathologie pour la part financée par les assurances maladie-accident, ce qui nécessite une réflexion systématique sur les prestations qu'il est appelé à fournir à ses patients. Dans ce contexte, les méthodes d'évaluation médico-économiques peuvent permettre de fournir un argument supplémentaire pour les choix à faire, et avoir un effet positif et concret sur l'orientation de la pratique médicale dans une pathologie donnée en montrant l'efficacité d'une nouvelle procédure diagnostique ou thérapeutique et en identifiant les ressources nécessaires à sa mise en œuvre.

Le choix de la présente étude médico-économique s'est effectué sur proposition de mon directeur de mémoire, le Dr J-B Wasserfallen. Notre attention a été attirée sur une pathologie oncologique, le lymphome non-Hodgkin diffus à grandes cellules, pour laquelle un nouveau traitement de type chimiothérapie a été admis, le rituximab. Actuellement le Rituximab est indiqué pour le traitement de patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III – IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie et pour le traitement du lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B en association avec la chimiothérapie de type CHOP. Pour le moment, les données économiques sont encore lacunaires et concentrées sur le traitement de la récurrence. Elles montrent que le type de traitement avec CHOP-R est notablement plus cher que le traitement avec CHOP seul, ce qui risque de poser des problèmes de remboursement dans le système actuel. Nous avons considéré qu'une telle étude pourrait avoir des effets bénéfiques sur l'orientation de la pratique médicale dans le cadre du CHUV.

Mes objectifs principaux par rapport à ce projet de mémoire sont d'étudier et de mieux comprendre :

- l'impact de cette innovation thérapeutique sur les coûts de prise en charge hospitaliers et ambulatoires.
- le rôle des analyses médico-économiques dans le domaine de la santé et dans un hôpital universitaire.
- les avantages et inconvénients d'une analyse médico-économique.
- la méthodologie concrète de réalisation d'une telle étude avec ses étapes et difficultés.
- la littérature spécialisée pour la pathologie considérée du lymphome non-hodgkinien diffus à grandes cellules.

## 2. LE LYMPHOME MALIN NONHODGKINIEN DIFFUS A GRANDES CELLULES : PRESENTATION ET MOYENS DE TRAITEMENT

### 2.1 DEFINITION

**Les lymphomes non-hodgkiniens (LNH) représentent un groupe hétérogène de proliférations malignes du système lymphoïde dont le point de départ est extramédullaire.** Cette hétérogénéité se traduit par des présentations cliniques, anatomopathologiques, immunologique et cytogénétiques variées et, de ce fait, par un pronostic très différent d'une forme à l'autre.

Les lymphomes font partie des syndromes lymphoprolifératifs au même titre que la leucémie lymphocytaire chronique, la leucémie lymphoblastique aiguë, le myélome multiple et la maladie de Hodgkin (2).

### 2.2 EPIDEMIOLOGIE

- **Incidence**

L'incidence de cette maladie augmente de façon régulière avec l'âge, avec une nette prédominance entre 50 et 70 ans.

Elle est plus fréquente chez l'homme que chez la femme (sexe ratio d'environ 2 : 1).

Chez l'enfant, les LNH représentent 10% de l'ensemble des cancers et se situent ainsi en 3ème place derrière les leucémies aiguës et les tumeurs cérébrales.

Les LNH les plus agressifs se rencontrent davantage chez l'enfant et l'adulte jeune.

Finalement le nombre de nouveaux cas par an de LNH est en augmentation.

- **Facteurs étiologiques**

Parmi **les facteurs étiologiques** sont cités : les facteurs environnementaux incluant une réponse anormale à une infection virale, c'est-à-dire au virus d'Epstein-Barr (EBV) dans le lymphome de Burkitt (LB) et au virus de la leucémie à cellules T (HTLV-1) dans le lymphome leucémie à cellules T de l'adulte (LTA) ou à une infection bactérienne (infection chronique par *Helicobacter pylori* dans le lymphome gastrique) ou encore à un rayonnement ou à certains médicaments (notamment la phénytoïne). Les maladies auto-immunes (syndrome de Sjögren, arthrite rhumatoïde), l'immunosuppression (« naturelle » comme le SIDA ou artificielle après une transplantation), ainsi que des toxiques de l'environnement, prédisposent également au LNH. Les translocations chromosomiques du LNH impliquant des oncogènes et des gènes des immunoglobulines incluant notamment t (14 ; 18 : lymphome folliculaire, oncogènes BCL-2) ; t (8 ; 14 : LB, oncogène MYC) ; t (11 ; 14 : lymphome du manteau oncogène BCL-1) ; etc.

## 2.3 CLASSIFICATION

La classification actuelle des hémopathies lymphoïdes, appelée WHO (World Health Organisation = OMS Organisation Mondiale de la Santé), a été proposée en 1994 et complétée en 1997 (Annexe I ) (3).

Cette classification est très complexe, mais différencie bien les différentes entités. Elle sépare notamment les syndromes lymphoprolifératifs selon leur phénotype immunologique B ou T, et inclut l'ensemble des syndromes lymphoprolifératifs dont plusieurs n'étaient pas pris en compte dans les classifications précédentes. Cette classification repose sur la morphologie mais aussi sur l'immunophénotypage, la cytogénétique et la biologie moléculaire.

Les études effectuées sur les LNH démontrent que la majorité des cas (plus de 80%) dérivent des cellules B (issues des centres des follicules ou d'autres zones du ganglion lymphatique), et le reste dérive des cellules T ou n'est pas classifié.

La Figure 1 montre la répartition des différents types de lymphomes non-hodgkiniens.

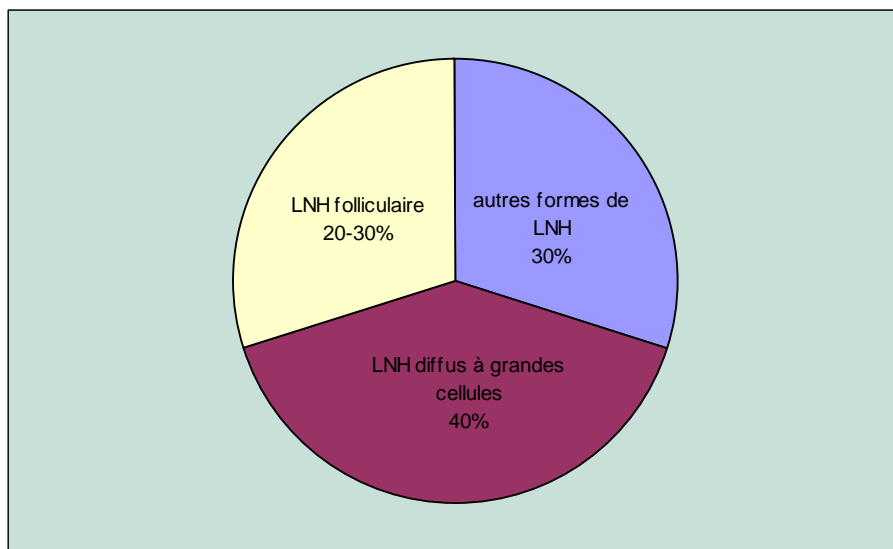


Figure1. Répartition des lymphomes non-hodgkiniens

Le lymphome le plus fréquent (près de 40% de LNH) est le lymphome non-hodgkinnien diffus à grandes cellules B. Dans ce cas, la biopsie d'un ganglion lymphatique, suivie d'un examen histologique, montre un remplacement diffus du ganglion par des grandes cellules et la destruction de l'architecture ganglionnaire normale.

Les LNH indolents à cellules B du ganglion lymphatique sont constitués de types cellulaires différents. Le représentant principal de ce groupe est le lymphome folliculaire (20-30% de LNH). Dans ce cas, une biopsie ganglionnaire montre une structure folliculaire.

Les autres formes des LNH ont une incidence plus basse.

## 2.4 DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION

### 2.4.1 Présentation clinique

Les patients avec LNH peuvent présenter :

- Une adénopathie superficielle, souvent cervicale et unilatérale, ou des polyadénopathies fermes, indolores, adhérent aux tissus
- Des adénopathies profondes (médiastinales, abdominales) dont les manifestations sont variables
- Une fièvre inexpliquée, des sueurs nocturnes, une asthénie, une perte progressive de poids
- Une hépato-splénomégalie (dans un tiers de cas), des lésions osseuses, des lésions cutanées, des tumeurs de l'amygdale, des lésions gastro-intestinales multiples.

L'évolutivité de la maladie est également très variable. Ceci a conduit à une séparation clinique en trois groupes :

- Les lymphomes de faible degré de malignité (exemple : les lymphomes folliculaires), caractérisés par une évolution lente mais aussi par une sensibilité moindre aux agents de chimiothérapie.
- Les lymphomes de haut degré de malignité (lymphome de Burkitt), caractérisés par une évolution très agressive avec une forte mortalité précoce mais aussi une grande chimiosensibilité. Leurs principes thérapeutiques sont identiques à ceux des leucémies aiguës.
- les lymphomes de degré de malignité intermédiaire (lymphome à grandes cellules B), qui se situent entre les deux groupes précédents en terme évolutif. Ils gardent une bonne chimiosensibilité et ont de ce fait le meilleur pronostic à long terme.

### 2.4.2 Bilan d'extension

Il permet une évaluation exacte de l'ensemble des atteintes et donc une détermination des facteurs pronostiques et un choix optimal de la stratégie thérapeutique. Les résultats de ces examens servent également de référence pour l'appréciation de la réponse au traitement :

- *la biopsie d'une adénopathie ou d'un tissu envahi* est indispensable pour poser le diagnostic. Les investigations devront être complètes et inclure des études morphologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires
- *Un hémogramme* pour rechercher des signes d'une atteinte sanguine (excès de lymphocytes ou cellules lymphoïdes anormales, cytopénie)
- *Une biopsie de moelle osseuse* pour détecter une éventuelle infiltration de la moelle osseuse par des lymphoblastes malins
- *Le phénotypage des lymphocytes et une analyse sanguine et médullaire de biologie moléculaire* pour le diagnostic précis de la lymphoprolifération et pour détecter des anomalies chromosomiques. La biologie moléculaire permet enfin de détecter, après traitement, une maladie résiduelle minime échappant aux méthodes d'investigations morphologiques ou immunologiques conventionnelles.
- *Une radiographie du thorax* pour l'exploration des adénopathies profondes

- *Une échographie abdominale* pour découvrir des adénopathies abdominales ou une hépatosplénomégalie
- *Une tomodensitométrie thoracique et abdominale* pour mieux explorer les adénopathies profondes
- *Un examen ORL* pour détecter les lymphomes ORL (amygdales, sinus)
- *Une endoscopie digestive* pour visualiser les lésions gastro-intestinales
- *Une ponction lombaire* (si la probabilité d'envahissement cérébrale est réelle : LNH de degré de malignité intermédiaire et élevé).

### 2.4.3 Examens complémentaires

#### *Bilan hépatique et rénal*

- Dosage de *l'uricémie* (augmentée dans les formes à prolifération rapide)
- Dosage de la *calcémie* (pouvant être augmenté en particulier lorsqu'il existe une atteinte osseuse)
- *Dosage des LDH* (lactate deshydrogénases) et *beta-2 microglobuline* sériques (le reflet de la prolifération et de la masse tumorale) qui ont une valeur pronostique indépendante des autres facteurs.
- *Recherche d'une immunoglobuline monoclonale*, en particulier dans les lymphomes de faible malignité
- *Recherche d'une séropositivité pour le VIH, l'hépatite C* (et le HTLV-1 dans les LNHT)
- *Evaluation de la fonction cardiaque* si le traitement prévu inclut une anthracycline
- *La tomographie d'émission de positrons (PET)* semble être un examen de grande valeur, en particulier pour le suivi de masses résiduelles après traitement.

Il est important de connaître l'extension initiale de la maladie pour faire le choix de la stratégie thérapeutique et apprécier avec précision la réponse au traitement.

La classification en stades la plus utilisée dans les LNH de l'adulte est celle d'Ann Arbor développée pour la maladie de Hodgkin. En fonction de ce système de classification il existe quatre stades de LNH (voir Tableau 1) (2).



**Tableau 1**  
**Classification d'Ann Arbor**  
**( développée pour la maladie de Hodgkin et adaptée aux LNH)**

<b>Stade</b>	<b>Définition</b>
<b>I</b>	<i>Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (stade I) éventuellement associée à une atteinte extra ganglionnaire de contiguïté (stade IE) ou d'une seule localisation bien limitée d'un organe (extra ganglionnaire) (stade IE)*</i>
<b>II</b>	<i>Atteinte de 2 ou plusieurs aires du même côté du diaphragme (stade II), éventuellement associée à une atteinte extra ganglionnaire de contiguïté (stade IIE)</i>
<b>III</b>	<i>Atteintes ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme</i>
<b>IV</b>	<i>Atteinte disséminée d'un organe extra-ganglionnaire* ou de plusieurs localisations extra ganglionnaires avec ou sans atteinte ganglionnaire associée</i>

\* La distinction entre IE et IV n'est pas toujours consensuelle. De façon générale, il faut séparer les atteintes bien localisées des atteintes généralisées : par exemple, une lésion unique bien circonscrite hépatique pourrait être classée IE alors qu'une infiltration diffuse du foie doit être classée IV ; au même titre, une localisation gastrique de petite taille est classée IE alors qu'un envahissement diffus ou massif de l'estomac ou l'extension à d'autres structures du tube digestif est toujours à considérer comme un stade IV.

La présence d'au moins un signe clinique d'évolutivité (fièvre, hypersudation, amaigrissement de plus de 10%) définit le caractère B. L'absence de signe d'évolutivité est indiquée par la lettre A.

#### **2.4.4 Facteurs pronostiques**

De façon générale, quel que soit le type histologique, l'augmentation des LDH, l'augmentation de la beta-2 microglobuline (qui sont de reflet de la prolifération cellulaire et de la masse tumorale), un âge plus grand que 60 ans, une forte atteinte de l'état général et une atteinte extra-ganglionnaire diffuse ou multiple sont des facteurs de mauvais pronostic.

## 2.5 TRAITEMENT

Il varie principalement en fonction de l'histologie de la tumeur, mais tient aussi compte du bilan d'extension, du profil immunologique et de l'état clinique du malade. Les tumeurs agressives répondent de manière plus spectaculaire au traitement et leurs chances de guérison dépassent celles des tumeurs indolentes. Cependant, elles sont également plus agressives en l'absence de traitement, elles présentent des rechutes plus fréquentes et sont associées à une mortalité plus élevée à court et à moyen terme.

L'approche thérapeutique est fondamentalement différente entre les lymphomes de faible degré de malignité et les lymphomes de degré de malignité intermédiaire et élevée.

Dans le LNH diffus à grandes cellules, l'obtention d'une rémission complète est le pré-requis indispensable à une survie prolongée.

Le traitement initial de tous les patients souffrant d'un LNH diffus à grandes cellules devrait être un régime de chimiothérapie. Le plus souvent utilisé, depuis plus de 20 ans le **CHOP (cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone)** était associé à un taux de survie à long terme ne dépassant pas 50% (4). Il s'agit d'un protocole d'administration simple, qui peut être administré en ambulatoire (Hôpital de jour) lorsque l'état général des patients est satisfaisant.

Dans les années 1980, plusieurs autres protocoles de chimiothérapie ont été développés en Europe et aux Etats-Unis. Certains de ces protocoles utilisaient des médicaments supplémentaires autour du schéma thérapeutique de type CHOP, en diminuant si besoin les doses d'adriamycine (doxorubicine) et de cyclophosphamide pour améliorer sa tolérance. Plusieurs de ces protocoles ont été comparés au CHOP dans des essais randomisés incluant plusieurs centaines de patients, et n'ont pas fait la preuve de leur supériorité. D'autres schémas thérapeutiques ont été développés selon le même principe, mais en augmentant les doses des médicaments importants contenus dans le CHOP, notamment celles du cyclophosphamide et de l'adriamycine. Il s'agit notamment du protocole ACVBP (Tableau 2), développé en France et en Belgique. Le taux de rémission avec l'utilisation de ces protocoles paraît plus élevé (de l'ordre de 75%), mais il est encore trop tôt pour savoir de manière définitive s'ils améliorent la survie à long terme des patients. Ils sont en effet plus toxiques, et nécessitent une surveillance plus étroite lors de leur administration, essentiellement en raison de l'aplasie médullaire qu'ils entraînent entre les cures, pendant laquelle peuvent se développer des épisodes fébriles de gravité plus ou moins importante (5).

**Le LNH localisé agressif (stades I et II d'Ann Arbor)**, en l'absence des facteurs de mauvais pronostic associé (état général satisfaisant, taux sérique de LDH normal), est traité par radiothérapie précédée d'une chimiothérapie (par exemple trois cycles de CHOP tous les 21 jours).

**Le LNH agressif au stade avancé (stades III à IV d'Ann Arbor)**, est traité par 6 à 8 cycles d'une chimiothérapie de type CHOP, avec intervalle de 3 semaines entre chaque cycle, associée depuis quelques années aux anticorps monoclonaux (antiCD20) (Tableau 2).

Tableau 2 **Les protocoles CHOP, ACVBP et CHOP-Rituximab**

<b>CHOP</b>	<b>Tous les 21 jours</b>	
<i>Médicaments</i>	<i>Dose et voie d'administration</i>	<i>Jour</i>
Cyclophosphamide	750 mg/m <sup>2</sup> IV	J 1
Adriamycine	50 mg/m <sup>2</sup> IV	J 1
Vincristine	1,4 max 2 mg/m <sup>2</sup> IV	J 1
Prednisone	40 mg/m <sup>2</sup> IV	J1 à J5
<b>ACVBP</b>	<b>Tous les 14 jours (21 jours si age avancé)</b>	
<i>Médicaments</i>	<i>Dose et voie d'administration</i>	<i>Jour</i>
Cyclophosphamide	1200 mg/m <sup>2</sup> IV	J1
Adriamycine	75 mg/m <sup>2</sup> IV	J1
Vindésine	2 mg/m <sup>2</sup> IV	J1 et J5
Bléomycine	10 mg/m <sup>2</sup> IV	J2
Méthotrexate	15 mg intrathécal	J2
Prednisone	60 mg/m <sup>2</sup> IV puis per os	J1 et J5
<b>CHOP+RITUXIMAB</b>	<b>Tous les 21 jours jusqu'a 8 cycles</b>	
<i>Médicaments</i>	<i>Dose et voie d'administration</i>	<i>Jour</i>
Cyclophosphamide	750 mg/m <sup>2</sup> IV	J 1
Adriamycine	50 mg/m <sup>2</sup> IV	J 1
Vincristine	1,4 max 2 mg/m <sup>2</sup> IV	J 1
Prednisone	40 mg/m <sup>2</sup> IV	J1 à J5
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> IV	J1

**Dans les formes comportant plusieurs facteurs de mauvais pronostic**, la tendance actuelle est d'intensifier encore la chimiothérapie, en particulier en augmentant les posologies des cytostatiques, et en maintenant des intervalles courts entre les cures.

**Le traitement des rechutes** est basé sur l'utilisation d'associations de médicaments non utilisées en première intention (*ifosfamide, étoposide, mitoxantrone, cytarabine à haute dose, etc*). Ces traitements de rattrapage sont complétés par une intensification avec autogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques pour les patients de moins de 60 ans restant chimiosensibles (2).

**Le rituximab** est un anticorps monoclonal anti-CD20 de type IgG1. Le CD 20 est un antigène trouvé sur la surface de la plupart des lymphocytes B adultes et malins. L'efficacité thérapeutique du rituximab a été démontrée dans le traitement du LNH indolent et son utilisation est autorisée en Angleterre et Europe des juin 1998 pour le traitement des patients atteints de lymphome folliculaire de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie (6). Dans l'étude d'évaluation effectuée pour le NICE (National Institute for Clinical Excellence), les principaux résultats et conclusions des études menées pour démontrer l'efficacité clinique et l'impact économique de Rituximab dans le traitement de LNH folliculaire sont présentés.

Des études ont démontré que le rituximab seul dans le traitement de LNH diffus en rechute entraîne un taux de réponse de 30-40% (7,8). L'activité de rituximab en monothérapie a encouragé les chercheurs à associer cet anticorps monoclonal à un régime de chimiothérapie.

Une étude prospective randomisée comparant CHOP et CHOP + Rituximab a été réalisée par le GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) chez un collectif de 399 patients âgés de 60 à 80 ans (âge médian : 69 ans) présentant un lymphome B diffus à grandes cellules. 202 patients ont été randomisés pour recevoir CHOP+Rituximab et 197 pour recevoir CHOP. Le Rituximab a été donné à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> à J1 de chaque cycle de chimiothérapie. Les patients ont reçu 8 cycles de CHOP, à trois semaines d'intervalle chacun (4,9).

Cette étude du GELA montre que :

- le groupe des patients traités par CHOP + Rituximab a une meilleure survie sans événement (61% dans le groupe CHOP+Rituximab versus 43% dans le groupe CHOP ;  $p < 0.001$ )
- une réponse complète est obtenue chez 76% des patients traités par CHOP+Rituximab versus 63% dans le groupe CHOP ; cette différence est statistiquement significative ( $p = 0.005$ )
- la progression du lymphome pendant la durée du traitement est significativement moins fréquente dans le groupe CHOP+Rituximab par rapport au groupe CHOP (9% versus 22% ;  $p = 0.007$ )
- une meilleure survie est aussi obtenue chez les patients traités par CHOP+Rituximab (à deux ans, 70% des patients traités par CHOP+Rituximab sont en vie comparés à seulement 57% dans le groupe CHOP ;  $p = 0.007$ )
- l'association du Rituximab au CHOP est bien tolérée.

Cette étude clinique est très importante. Le LNH diffus à grandes cellules est la forme histologique la plus fréquente des lymphomes et un tiers des patients âgés de plus de 60 ans a un LNH diffus à grandes cellules. En 2003 les indications thérapeutiques du Rituximab ont été élargies pour le traitement initial du LNH diffus à grandes cellules B.

**Le traitement par CHOP+Rituximab est considéré comme le traitement standard des patients de plus de 60 ans présentant un LNH diffus à grandes cellules B prouvé histologiquement.**

Actuellement, des études cliniques randomisées sont en cours pour démontrer le bénéfice clinique du CHOP + Rituximab chez les patients jeunes et des études prospectives doivent évaluer l'efficacité du Rituximab dans les rechutes de LNH diffus (4).

## **2.6 Les complications possibles du traitement CHOP-Rituximab**

*Pour CHOP* : Nausées, vomissements, constipation, alopecie, neutropénie, anémie, thrombopénie, toxicité hépatique, rénale, cardiaque, neurologique, pulmonaire, infections.

*Les effets secondaires du rituximab* les plus fréquents sont observés pendant la première administration : fièvre, frissons, nausées, vomissements, hypotension, myalgies, douleur, bronchospasme, angioedème et prurit. Une neutropénie, anémie ou thrombopénie s'observent dans de rares cas. C'est la raison pour laquelle il est recommandé d'effectuer la première cure en milieu hospitalier, contrairement au CHOP, qui peut s'administrer complètement en ambulatoire.

### **3. FINANCEMENT DU SYSTEME DE SANTE SUISSE**

En 2002, les coûts globaux du système de santé se sont élevés à plus de 46 milliards de francs en Suisse. Les assurances sociales en assument la plus grande partie du financement, soit 40% ; l'assurance obligatoire (ou assurance de base) assume 32% des prestations à elle seule tandis que les 8% restants sont répartis entre les autres assurances sociales. L'Etat – essentiellement les cantons - assume 15% des coûts. La part des ménages au financement représente un tiers (33%) des coûts. Elle se compose des paiements pour des prestations non couvertes par l'assurance maladie (dites « out of pocket »), soit essentiellement les soins en EMS (établissement médico-social), les soins dentaires et la participation aux coûts dans le cadre de l'assurance maladie obligatoire (10).

#### **3.1 Le financement par APDRG des hôpitaux**

*La prise en charge des frais de soins en cas d'hospitalisation se fait par :*

- les assureurs jusqu'à un maximum de 50%
- les patients, par l'intermédiaire de leur franchise et par une participation de 10% jusqu'à 600 francs
- le canton, pour un minimum de 50% et la prise en charge des frais d'investissements

Pour une hospitalisation d'un jour, le financement se fait par l'assurance - maladie seule, avec une participation du patient par sa franchise et sa quote-part de 10% jusqu'à 600 francs.

L'introduction des DRG (Diagnosis Related Groups) par le gouvernement américain en 1983 marque un profond changement dans le mode de financement des hôpitaux.

Traditionnellement, les hôpitaux étaient financés selon le nombre de journées d'hospitalisation effectuées, parfois selon le nombre de lits, voire selon les fonctions qui leur étaient confiées (par exemple fonction d'enseignement et de recherche) ; pour beaucoup, en fin d'exercice, le déficit était couvert par une subvention, généralement attribuée sur des bases historiques en contrepartie d'un droit de regard sur l'état des comptes.

Avec l'introduction des DRG, les hôpitaux sont financés pour la première fois selon leur activité exprimée par leur « casemix », ce dernier décrivant leur clientèle selon les affections traitées. Ce changement a des implications considérables sur leur gestion interne en particulier. Avec leurs groupes diagnostiques apparemment cliniquement cohérents et homogènes du point de vue de leur consommation de ressources hospitalières, les DRG apportent pour la première fois une définition utilisable sur une large échelle (11).

Les APDRG (All Patient Diagnosis Related Groups) sont le résultat d'une révision des DRG. Cette modification a permis, outre des adjonctions concernant la gynécologie-obstétrique, la néonatalogie et la pédiatrie, de compléter les DRG avec deux nouvelles

catégories majeures de diagnostics (CMD) concernant les polytraumatisés et les affections liées au VIH (virus de l'immunodéficience).

En Suisse, le projet de modification du financement des hôpitaux prévoit l'introduction d'un financement par groupe de patients. A titre d'essai, deux des plus grands cantons suisses, Vaud et Zürich, ont décidé d'introduire le financement par APDRG dès 2002. Un comité de projet (APDRG Suisse) a été mandaté pour définir les spécifications nécessaires à l'utilisation des APDRG en Suisse. Ce travail s'est terminé en mai 2001 et les partenaires (cantons, assureurs maladie et accident, hôpitaux) sont passés à la phase de mise en œuvre à Lausanne et à Zürich (12).

En 1997, une conférence nationale d'experts et de représentants des partenaires de la santé a recommandé l'utilisation de la version 12 des APDRG développée pour l'Etat de New York par 3M (il s'agit d'un logiciel qui permet, sur la base des données de la statistique médicale, de classer les séjours en 641 catégories de pathologie homogènes) (12).

La typologie utilisée est basée sur les données saisies de routine pour chaque séjour hospitalier, telles que le diagnostic principal, le ou les diagnostics secondaires (maladies associées et complications), et les éventuelles interventions chirurgicales, et quelques caractéristiques des patients, notamment l'âge et le sexe. Le système APDRG repose sur le système de codifications des diagnostics CIM-10 (Classifications Internationale des Maladies) ainsi que sur celui des interventions chirurgicales (ICD-9-CM) utilisé en Suisse, dans le cadre des statistiques fédérales, pour la statistique médicale. Le système APDRG comprend 25 CMD (affections du système nerveux, affections de l'appareil digestif, maladies hématologique, etc) et 641 groupes de cas hospitaliers.

#### *Caractéristiques de financement des hôpitaux par APDRG en Suisse*

Ce financement ne concerne que les divisions d'hôpitaux qui traitent, en un ou plusieurs jours, des patients somatiques aigus hospitalisés, à l'exclusion des divisions psychiatriques, de réadaptation ou de long séjour.

A chaque APDRG est associé un cost-weight (poids relatif) pour l'hospitalisation de plus de 24 heures et pour l'hospitalisation d'un jour respectivement, ainsi que – pour l'hospitalisation de plus de 24 heures – une durée standard de séjour, une borne inférieure et une borne supérieure (exprimées en jours) permettant de distinguer les séjours correspondant aux valeurs du cost-weight (inliers) des séjours extrêmes (outliers) bas et hauts (12,13).

Le cost-weight d'un APDRG donné est égal au coût moyen des cas classés dans cet APDRG divisé par le coût moyen de tous les cas considérés.

Ces données ont été calculées sur la base d'un échantillon national. Les durées moyennes de séjour représentent la moyenne des inliers. La valeur 1.0 des cost-weights est la moyenne des séjours inliers de l'échantillon national. Les cost-weights des hospitalisations d'un jour sont calculées également à partir de cette moyenne de 1.0 (12).

Chaque séjour dans un hôpital donné est pris en compte comme un séjour, y compris les réhospitalisations et les transferts d'un hôpital à un autre. Les nouveau-nés sont pris en compte comme un séjour distinct de celui de la mère (12).

L'hôpital facture selon les points APDRG et une valeur du point est fixée par une convention entre les prestataires de soins et les payeurs. La valeur du point est négociée à partir des coûts et missions de l'hôpital. Les classes APDRG, les durées de séjours standards et les limites d'élagage sont identiques pour toute la Suisse.

Les prestations à remboursement non - obligatoire (stérilisation, chirurgie esthétique, etc.) font l'objet de dispositions tarifaires particulières et sont facturées séparément.

*La tarification par APDRG est préférable parce que :*

- La recherche de standard de prise en charge est encouragée
- Les coûts d'hospitalisation sont mieux maîtrisés

*A condition :*

- de tenir compte de la sévérité de manière appropriée
- de contrôler les réhospitalisations, la qualité du codage et l'adéquation des hospitalisations
- d'effectuer des contrôles de qualité

### **3.2 Le financement par TarMed**

La nouvelle structure du tarif médical ambulatoire, valable pour toute la Suisse (TarMed), a été approuvée par le Conseil fédéral le 18 septembre 2000. Le TarMed établit les tarifs médicaux dans l'assurance-maladie sur une base d'économie d'entreprise, rend possible la comparaison des coûts et augmente la transparence. Il remplace les structures tarifaires conclues jusqu'ici au niveau cantonal, ainsi que le catalogue des prestations hospitalières des assureurs fédéraux assurance-accidents (AA), assurance-invalidité (AI) et assurance-militaire (AM). La révision totale des tarifs médicaux est une conséquence directe de la loi fédérale sur l'assurance-maladie (LAMal). Cette dernière impose que les tarifs à la prestation dans le domaine de l'assurance-maladie se fondent sur une structure tarifaire uniforme, fixée par convention sur le plan national. Le TarMed aurait dû être introduit dès 1998, conformément à l'Ordonnance concernant l'entrée en vigueur et l'introduction de la loi sur l'assurance-maladie. Mais le projet a pris du retard en raison de sa complexité et des difficultés rencontrées par les partenaires tarifaires parvenir à un accord (14).

La nouvelle date d'entrée en vigueur de TarMed est le 01.01.2004.

La nomenclature tarifaire comprend des prestations de base et des prestations particulières, spécifiques à un organe ou à un système. Il fait une distinction systématique entre les PM (prestations médicales incluant l'assistance) et les PT (prestations techniques : dépenses relatives à l'infrastructure, personnel de soin et partiellement paramédical). Les laboratoires, les médicaments, la physiothérapie, l'ergothérapie, la logopédie, la diététique, les services dentaires ne sont pas concernés par la facturation TarMed (15).

Le nouveau tarif médical vise ainsi à établir une tarification des prestations médicales selon leur valeur intrinsèque, en revalorisant les actes intellectuels du médecin et le

contact avec le patient, par rapport aux actes techniques ou chirurgicaux, tout en respectant la neutralité des coûts, permettant de réduire les disparités entre les revenus des médecins généralistes et ceux des médecins spécialistes.

Au niveau national, la structure tarifaire fixe le nombre de points correspondant à chaque prestation médicale. Ce nombre de points est le même dans toute la Suisse. Le TarMed comprend environ 4400 positions tarifaires. Pour les prestations techniques fournies au cabinet médical ainsi que dans le domaine hospitalier ambulatoire, le calcul des points se fait selon un modèle de coûts qui se base, pour les différents lieux où est fournie la prestation (salle de consultation, salle de soins, etc) sur les coûts directs et indirects de l'utilisation des locaux, les frais de matériel jusqu'à 200 francs et la rétribution des collaborateurs. Les prestations médicales sont évaluées sur la base d'un revenu de référence fictif, de la productivité déterminante, de la durée normale de travail, du temps de travail à prendre en compte ainsi que de la valeur intrinsèque correspondante du médecin, qui reflète sa formation postgrade et sa formation continue, nécessaires pour fournir la prestation.

La valeur du point doit être négociée, dans chaque canton, entre les médecins et les assureurs, puis approuvée par l'autorité cantonale compétente. La détermination de la valeur du point revêt une importance capitale pour assurer la neutralité des coûts.

*La prise en charge des frais de soins ambulatoires et semi-hospitaliers se fait par les assureurs pour les prestations obligatoires selon le tarif TarMed et par les patients par l'intermédiaire de leur franchise et participation.*

*Les avantages du nouveau tarif par rapport aux anciens sont : TarMed permet de donner le juste prix pour chaque acte, est un tarif unique en Suisse, rend possible les comparaisons entre cantons, permet de revaloriser les prestations intellectuelles et de limiter les différences de revenus.*

L'introduction d'un nouveau traitement, plus concrètement dans notre cas le Rituximab dans le protocole du traitement du LNH diffus, risque de poser des problèmes de remboursement dans le système actuel.

Les cures de chimiothérapie avec seulement le protocole CHOP se font en régime ambulatoire et ne nécessitent pas strictement une hospitalisation pour le patient, mais l'introduction du Rituximab nécessite au moins un séjour hospitalier à cause de certaines précautions à prendre pour la première cure de Rituximab.

***Le but de ce travail est donc d'apprécier l'impact de cette innovation thérapeutique sur les coûts de prise en charge hospitaliers et ambulatoires.***



## 4. METHODE

### 4.1 BASES DE DONNEES

#### 4.1.1 Centrale statistique du CHUV

La centrale statistique du CHUV a procédé à une extraction des données des années 1999, 2000, 2001, 2002 pour le code diagnostique (principal ou secondaire) C83.3. Ce code diagnostique CIM-10 correspond à « lymphome nonhodgkinien diffus à grandes cellules ». Les informations principales obtenues par ces données sont liées aux caractéristiques de séjour et de coûts (Tableau 3).

**Tableau 3. Données extraites de la centrale statistique du CHUV**

<b>Données personnelles</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• No. d'admission du patient</li><li>• Age</li><li>• Sexe</li></ul>
<b>Séjour</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Provenance</li><li>• Destination</li><li>• Catégorie de séjour</li><li>• Service hébergeant</li><li>• Service médical responsable</li><li>• Date d'admission</li><li>• Date de sortie</li><li>• Durée de séjour totale</li><li>• Durée de séjour en soins intensifs</li><li>• Durée de séjour en soins continus</li><li>• Durée de séjour en soins ordinaires</li><li>• Durée de séjour en soins urgents</li><li>• Durée de séjour en soins septiques</li><li>• Durée de séjour au bloc opératoire</li></ul>
<b>Diagnostiques et APDRG</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnostiques 1-10</li><li>• Opérations 1-10</li><li>• APDRG</li><li>• Durée de séjour standard selon APDRG</li></ul>
<b>Coûts</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Coûts cliniques</li><li>• Coûts des soins infirmiers</li><li>• Coûts des examens de laboratoire</li><li>• Coûts des examens radiologiques</li><li>• Coûts des traitements</li><li>• Coûts des médicaments et implants</li><li>• Coût logistique et administratif</li><li>• Coût total</li><li>• Coût de l'APDRG</li></ul>

Le nombre de patients identifiés ainsi est de 158 patients totalisant 389 séjours (Tableau 4).

**Tableau 4.** *Distribution des patients et séjours par année*

<b>Ans</b>	<b>Patients par no. historiques</b>	<b>Patients par no. admissions</b>
1999	25	51
2000	39	91
2001	44	110
2002	50	137
Total	158	389

Les hospitalisations de patients avec 2 tumeurs (20 cas), ou annulées pour contre-indication à la réalisation du geste prévu (2 cas) ont été exclues.

Il nous reste 136 patients et 367 hospitalisations (Figure 2). Toutes les données ne seront pas exploitables pour notre étude à cause d'une variété du traitement en fonction de l'histologie de la tumeur, du bilan d'extension, du profil immunologique et de l'état clinique du malade.

#### *4.1.2 Services d'hématologie et d'oncologie du CHUV*

Les services d'hématologie et d'oncologie du CHUV traitent les patients souffrant d'un LNH diffus à grandes cellules avec le protocole CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine et prednisone) en association avec le Rituximab (avec ou sans chimiothérapie intrathécale) depuis novembre 2001.

Six listes des patients traités pendant la période 1999-2003, qui ont reçu un protocole CHOP ou CHOP-Rituximab avec ou sans chimiothérapie intrathécale ont été fournies par ces deux services. Cette variété est due aux différents types d'enregistrements des patients pendant ces années notamment dans l'agenda de CCO (Centre Coordonné d'Oncologie), dans le logiciel de préparation de chimiothérapie (Logicyt) ou selon les données de facturation (position 1470 pour CHOP, et 1450 pour chimiothérapie intrathécale). Les données obtenues apportent des informations sur les types et doses des traitements et des services d'hébergement (hospitalier, semiospitalier ou ambulatoire).

Par fusion de ces listes de patients, on a obtenu une base de données avec 168 patients et 771 admissions (Figure 3).

L'étape suivante a été de vérifier pour chaque patient le diagnostic de LNH diffus à grandes cellules par analyse des dossiers médicaux et d'éliminer les patients avec un autre diagnostic et aussi ceux qui ont été enregistrés seulement pour chimiothérapie intrathécale.

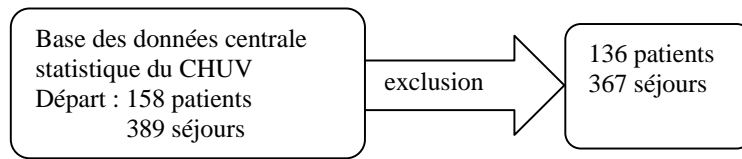


Figure 2 : Bases de données de centrale statistique du CHUV

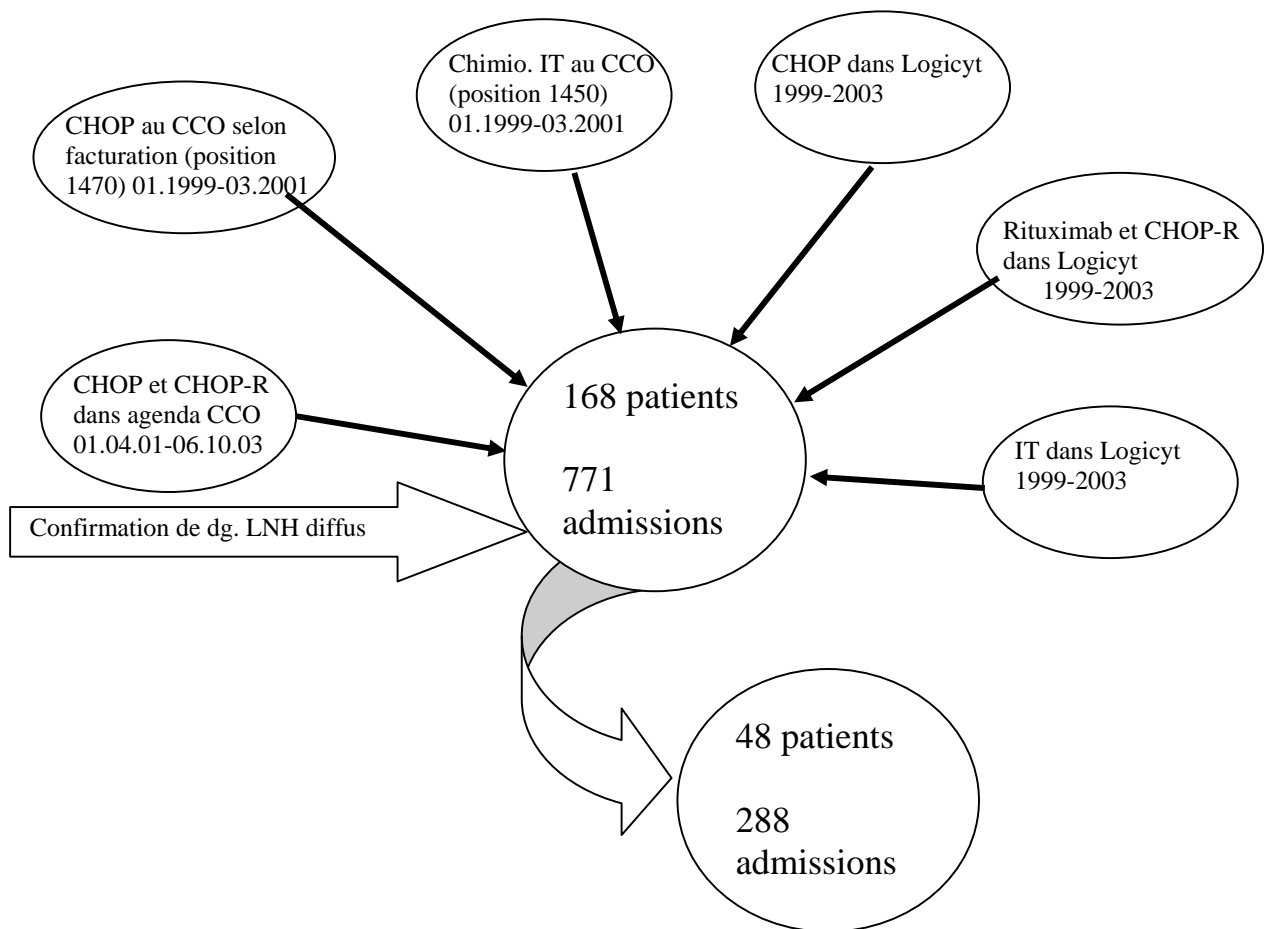


Figure 3 Bases de données des services d'hématologie et d'oncologie du CHUV

La base des données finale inclut 48 patients et un nombre total de 288 épisodes. Un patient pouvant recevoir plusieurs combinaisons de cures pendant son traitement, on a recensé 31 patients qui ont reçu un traitement de type CHOP, 13 patients de type CHOP et chimiothérapie intrathécale, 16 patients une chimiothérapie de type CHOP et Rituximab, 7 patients une chimiothérapie de type CHOP-Rituximab-intrathécale, 21 patients une chimiothérapie intrathécale, 1 patient du Rituximab et une chimiothérapie intrathécale et 5 patients du Rituximab seul (Tableau 5).

**Tableau 5. Distribution des types de chimiothérapies administrées**

Type de chimiothérapie	CHOP	CHOP-IT	CHOP-R	CHOP-R-IT	IT	R-IT	R
Nombre de patients	31	13	16	7	21	1	5

Note :  
 CIT= chimiothérapie CHOP+ chimiothérapie intrathécale  
 CR = CHOP+ Rituximab  
 CRIT = CHOP+ Rituximab + chimiothérapie intrathécale  
 IT = chimiothérapie intrathécale  
 RIT= Rituximab + chimiothérapie intrathécale  
 R= Rituximab

Le nombre de cures total reçu par chaque patient est représenté à la figure 4.

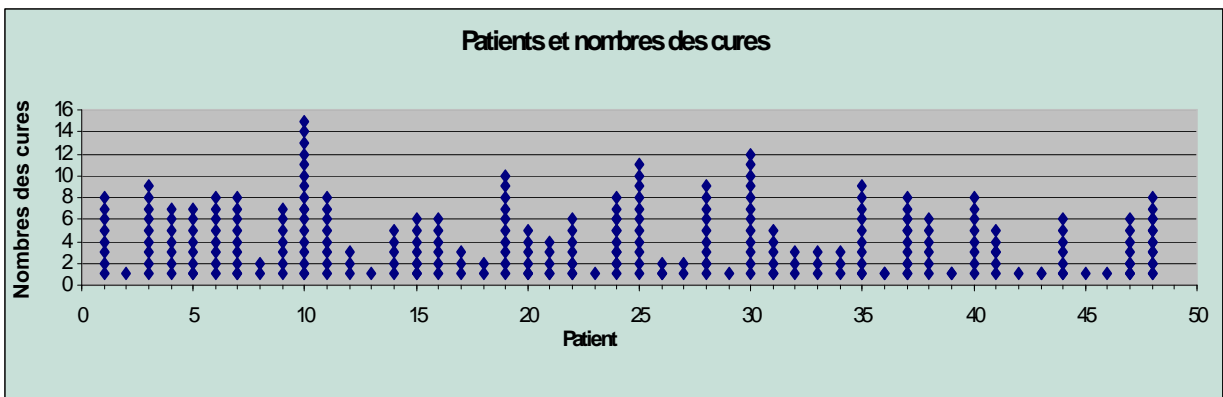


Figure 4 : Représentation graphique des nombres de cures pour chaque patient

## 4.2 CALCUL DES COUTS

### 4.2.1 Les coûts des médicaments

Les coûts des médicaments des protocoles CHOP, CHOP-Rituximab et chimiothérapie intrathécale avec méthotrexate, cytarabine et hydrocortisone ont été calculés pour chaque patient sur la base des prix des médicaments de 2003. Le tableau 6 montre les doses et les prix des médicaments 2003 pour les protocoles CHOP et CHOP-Rituximab.

**Tableau 6. Doses et prix unitaires des médicaments**

<b>CHOP</b>		<b>Tous les 21 jours</b>	
<i>Médicaments</i>	<i>Dose et voie d'administration</i>	<i>Jour</i>	<i>Prix</i>
<b>Traitement chimiothérapeutique</b>			
Cyclophosphamide ( Endoxan-Asta)	750 mg/m <sup>2</sup> IV	J1	200 mg flac-amp1= 7.60 CHF 500 mg flac-amp1= 18.15 CHF 1g flac-amp1= 36.70 CHF
Adriamycine (Adriablastin RD/solution)	50 mg/m <sup>2</sup> IV	J 1	10 mg fiole 5ml=81.75 CHF 50 mg 2 fiole 25ml=586.00 CHF 20 mg fiole 10ml=137.40 CHF
Vincristine (Oncovin)	1,4 - 2 mg/m <sup>2</sup> IV	J 1	1mg/ml, fiole 1ml=41.15 CHF
<b><u>Rituximab</u></b> <b><u>(Mabthera)</u></b>	375 mg/m <sup>2</sup> IV	J1	sol perf 10mg/ml amp 50ml=2503.70 CHF sol perf 10mg/ml 2 amp 10ml=1058.30 CHF
<b>Traitement antiémétique</b>			
Méthylprednisolone (Solu-medrol)	125 mg IV	J2	1fiole sec125 mg=31.35 CHF
Ondansétron (Zofran)	8 mg IV	J2	8 mg amp 4ml=36.39 CHF
<b>Traitement associé</b>			
Allopurinol (Zyloric)	300 mg cpr p.o	J1,2,3,4,5	cpr 300 mg 28=22.50 CHF
Prednisone (Prednisone)	100 mg cpr p.o	J3,4,5,6	cpr 50 mg 20=18.50 CHF

Dans nos calculs sont utilisés seulement les coûts de rituximab, endoxan, adriamycine, oncovin et zofran.

Pour les patients avec chimiothérapie intrathécale, le coût a été calculé sur la base d'une dose standard de 12.5 mg méthotrexate dont le prix est de 10.03 francs, 30 mg cytarabine (cytosar) avec un prix de 21.9 francs et 30 mg hydrocortisone avec un prix de 11.35 francs.

Pour chaque patient, les doses des médicaments ont été adaptées à la surface corporelle. En conséquence les coûts de médicaments vont présenter certaines variations.

#### 4.2.2 Les coûts de prise en charge

Les coûts de prise en charge ont été calculés grâce au document « Nouvelles procédures thérapeutiques et diagnostiques » du CHUV (2002), notamment pour les honoraires médicaux, les soins infirmiers, les coûts liés aux frais administratifs, à la lingerie et à la désinfection des lits. Le document est basé sur un raisonnement en coûts variables.

Dans la base des données pour les calculs des différents paramètres, on a utilisé pour les services des médecins et des infirmières ambulatoires (CCO) et hospitaliers (UTOH) des coûts médicaux standardisés (unitaires) (Tableau 7).

**Tableau 7. Coûts des médecins et infirmières par type de cures**

Variable	Temps d'un hématologue/ oncologue	Coût calculé médecin	Temps infirmière	Coût calculé infirmière
CHOP-R 1ère cure	45 min.	50.01 fr.	250 min.	424 fr.
CHOP-R 2ème cure	30 min.	33.34 fr.	235 min.	398.56 fr.
CHOP	15 min.	16.67 fr.	40 min.	67.84 fr.
IT	30 min.	33.34 fr.	30 min.	50.88 fr.
CHOP-IT	45 min.	45.35 fr.	70 min.	118.72 fr.
CHOP-R-IT	60 min.	66.68 fr.	265 min.	449.44 fr.
R-IT	45 min.	50.01 fr.	225 min.	381.60 fr.
R	15 min.	16.67 fr.	195 min.	356.00 fr.

Note :

CIT= chimiothérapie CHOP+ chimiothérapie intrathécale

CR = CHOP+ Rituximab

CRIT = CHOP+ Rituximab + chimiothérapie intrathécale

IT = chimiothérapie intrathécale

RIT= Rituximab + chimiothérapie intrathécale

R= Rituximab

Les coûts sont calculés en francs

La différence entre la première et la deuxième cure de Rituximab est due à certaines précautions qu'il faut prendre à cause des effets secondaires qui peuvent survenir à la première injection de ce médicament. De plus, la vitesse de perfusion du Rituximab est plus lente pour la première cure que pour les cures suivantes.

#### 4.2.3 Les coûts hospitaliers disponibles

Notre analyse utilise les coûts calculés pour l'année en cours sur la base des variables identifiées au tableau 3).

Les coûts hospitaliers disponibles ont été extraits de la base de données de la centrale statistique du CHUV, elle-même basée sur la comptabilité analytique des services du CHUV.

#### 4.2.4 Les APDRG et les prix facturés aux assureurs et à l'Etat.

La facturation des prestations s'effectue par APDRG pour l'hospitalisation et de forfaits hospitalisations de jour pour l'ambulatoire. Depuis la date de 01.01.2004 les services ambulatoires utilisent la facturation à l'acte, TarMed.

Les APDRG avec leur cost-weights concernés sont les suivants : APDRG 403, 404, 470, 410, 577 (Tableau 8)

**Tableau 8.** Les APDRG et leur cost-weights

Variable	<b>APDRG 403</b>	<b>APDRG 404</b>	<b>APDRG 470</b>	<b>APDRG 410</b>	<b>APDRG 577</b>
Cost-weight total	1.764	1.034	0.700	0.908	3.870
Cost-weightd (hospitalisation de jour)	-	0.234	0.175	0.272	0.234

**Note :** APDRG 403- LNH et leucémies nonaigus avec complications

APDRG 404- LNH et leucémies nonaigus sans complications

APDRG 410- Chimiothérapie

APDRG 470- Séjour nongroupable

APDRG 577- Maladie myeloproliférative et néoplasme peu différencié avec complications majeures

Pour augmenter l'homogénéité des durées de séjour, et supprimer ainsi les jours d'hospitalisations liés à l'établissement du diagnostic avant une première chimiothérapie, pour les coûts hospitaliers, nous avons limité l'étude aux APDRG 404 et 410.

Pour les séjours hospitaliers, on a utilisé les prix 2002 des hospitalisations (part assureur/ part état / total) et des hospitalisations de jour :

- Part assureur, valeur du point = 3610 pour 2002
- Part Canton de résidence, valeur totale du point = 4346 pour 2002

- Pour HDJ (hospitalisation de jour), part assureur, valeur du point = 5627 pour 2002

Pour l'ambulatorio dans la tarification TarMed, un nombre de points correspond à chaque prestation médicale. Les éléments de facturation sont : les consultations et prestations de base, la prestation principale, les prestations additionnelles et les suppléments à la prestation principale. Le liste des chaînages TarMed pour les chimiothérapies types : CHOP, CHOP-Rituximab, Rituximab et intrathécale donne les valeurs des parts médicales, techniques, totales et du matériel pour les prises en charge suivantes :

- traitement par le spécialiste en oncologie, pour 15 minutes
- prise en charge non médicale dans la salle de soins de la clinique de jour médicale.

Dans la facturation actuelle ambulatoire **TarMed** :

**Tableau 9.** Les valeurs dans la facturation TarMed

Traitement	Part médicale	Part technique	Total	Part du matériel
Rituximab	44.01	261.40	305.41	56.00
CHOP	44.01	158.00	202.01	106.00
CHOP-R	44.01	261.40	305.41	106.00
IT	91.19	306.72	398.00	50.00
CHOP-IT	91.19	306.72	398.00	156.00
CHOP-R-IT	91.19	306.72	398.00	156.00
R-IT	91.19	306.72	398.00	106.00

### 4.3 ANALYSE STATISTIQUE

Les données concernant les 48 patients ont été introduites dans un programme statistique (SPSS) et exprimées en moyenne  $\pm$  SD (déviation standard).

Le test-t de Student a été utilisé pour les comparaisons des variables continues normalement distribuées.

Le test U de Mann-Whitney pour les variables discrètes ou de distribution non normale.

La limite de la signification statistique a été fixée à  $p < 0.05$ .



## 5. RESULTATS

### 5.1 Caractéristiques des patients

Parmi les 48 patients avec diagnostic de LNH diffus à grandes cellules, les femmes sont légèrement plus souvent touchées par ce diagnostic et représentent 52.1% de notre effectif total.

L'âge moyen des patients est d'environ 61 ans (min 24/max 82)

La taille moyenne est de  $167 \pm 17$  cm.

Les poids moyenne est de  $71.4 \pm 18.3$  kg (min 44/max 133)

La surface corporelle moyenne est de  $1.79 \pm 0.23$  m<sup>2</sup> (min1.39/max 2.60)

### 5.2 Caractéristiques des séjours

Ces 48 patients ont été hospitalisés dans les services de UTOH ; MIAH ; MIBH ou traités dans le service ambulatoire de CCO, ce qui a fait un total de 288 séjours (65.3% des séjours dans les services hospitaliers et 34.7% des séjours en ambulatoire).

La répartition du type de chimiothérapie par type de séjour est présentée dans le tableau 10 et la figure 5 et les caractéristiques par type de cures dans le tableau 11.

**Tableau 10.** *Distribution des chimiothérapies par type de séjour*

Variable	Type séjour		Total
	Ambulatoire	Hospitalier	
Type chimio.			
CHOP	31	46	77
CIT	7	33	40
CR	52	28	80
CRIT		22	22
IT	10	47	57
IT		1	1
RIT		2	2
Rituximab		9	9
Total	100	188	288

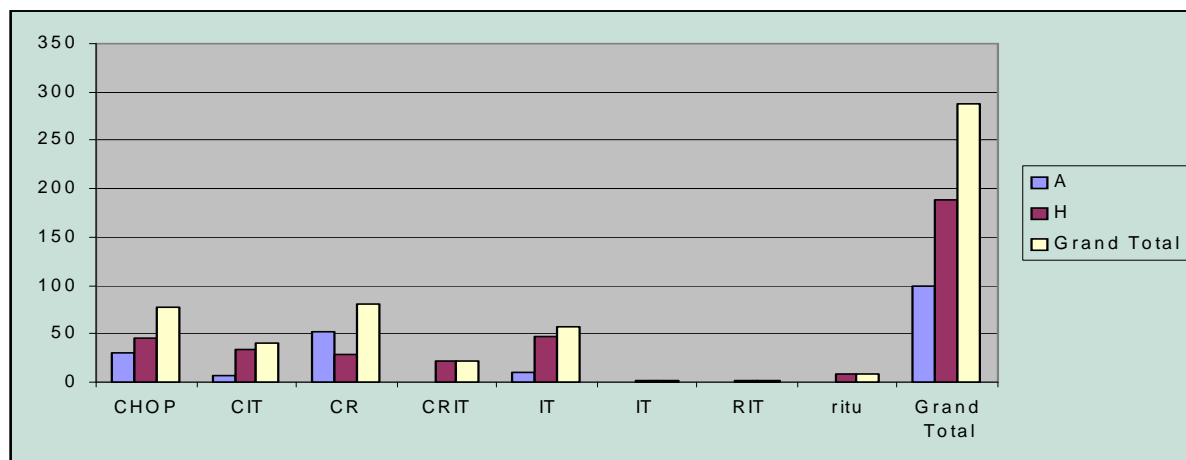


Figure 5 Représentation graphique des types des chimiothérapies et types des séjours

**Tableau 11.** Caractéristiques des patients et des séjours par type de cure

Variable	CHOP	CHOP-R	CHOP-IT	CHOP-R-IT	R-IT	R
Nombre de patients	31	16	13	7	1	5
Nombre de chimio. totale	77	80	40	22	2	9
Poids moyen (±SD)	67.7 ±16.8	75.6 ±20.6	67.9 ±8.9	65.1 ±10.5	72.5 ±0.7	62.8 ±8.1
Taille moyenne (±SD)	164.9 ±22.7	170.7 ±8.6	163.6 ±6.1	161.6 ±36.2	172.0 ±0.0	169.4 ±2.4
Surface corporelle moyenne (±SD)	1.73 ±0.2	1.86 ±0.2	1.73 ±0.1	1.74 ±0.1	1.85 ±0.1	1.72 ±0.1
DMS (±SD)	8.0 ±21.2	3.4 ±5.0	6.2 ±19.9	1.9 ±0.2	2.0 ±0.0	8.1 ±9.1
DMS (±SD) APDRG 404 et 410	2.0 ±2.6	1.9 ±0.5	1.5 ±0.7	1.9 ±0.2	2.0 ±0.0	2.7 ±0.6
APDRG (séjour)	62	22	30	22	2	9
APDRG 403 (séjour)	7	0	0	0	0	0
APDRG 404 (séjour)	27	5	11	0	0	3
APDRG 410 (séjour)	0	14	0	21	2	0

APDRG 470 (séjour)	17	0	8	0	0	0
APDRG 577 (séjour)	0	0	0	0	0	4
Autres APDRG	11	3	11	1	0	2
No. de séjours avec coûts hospitaliers disponibles	22	6	7	4	2	9

Note : DMS = Durée moyenne de séjour

### 5.3 Résultats des analyses statistiques

Les résultats des analyses statistiques effectuées sur la base de données sont organisés en 3 volets :

- Coûts de prise en charge ambulatoire calculés
- Coûts hospitaliers
- Prix facturé aux assureurs et à l'Etat

Elles comparent :

A. CHOP versus CHOP-Rituximab et CHOP versus Rituximab

B. CHOP-IT versus CHOP-Rituximab-IT et CHOP-IT versus Rituximab-IT

#### 5.3.1 Coûts de prise en charge ambulatoire calculés et prix ambulatoires

##### A. Comparaison CHOP versus CHOP-Rituximab et CHOP versus Rituximab

**Tableau 12.** Coûts de prise en charge ambulatoire calculés et prix ambulatoires

Caractéristiques cliniques, des coûts et des prix	CHOP (n=77)		CHOP-R (n=80)		R (n=9)	
	Moyenne	SD	Moyenne	SD	Moyenne	SD
Nombre de cures	3	2	5 ****	2	6 +++	4
Poids moyen	68	17	76 *	21	63	8
Taille moyenne	165	23	171 *	9	169	2
Surface corporelle moyenne	1.73	0	1.86 ***	0	1.72	0
Dose endoxan	1'309	169	1'398 ***	188	0	0
Coût endoxan	51	6	54 **	7	0	0
Dose oncovin(min)	2	0	3 ***	0	0	0
Coût oncovin(min)	115	20	128 ****	12	0	0
Dose oncovin(max)	3	0	4 ***	1	0	0
Coût oncovin(max)	159	24	175 ****	25	0	0
Dose adriamycine	87	11	93 ***	12	0	0
Coût adryamicin	595	33	613 *	65	0	0
Dose Zofran	8	0	8	0	0	0
Coût zofran	36	0	36	0	0	0
<b>Coût rituximab</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3'715</b>	<b>504</b>	<b>3'562</b>	<b>0</b>
<b>Coût médecin</b>	<b>17</b>	<b>0</b>	<b>50 ****</b>	<b>0</b>	<b>33 ****</b>	<b>0</b>
<b>Coût infirmiers</b>	<b>68</b>	<b>0</b>	<b>424 ****</b>	<b>0</b>	<b>356 ****</b>	<b>0</b>
Coût administration	22	1	22	0	22	0
Coût lingerie	38	0	38	0	38	0
Coût désinfection	64	0	64	0	64	0
<b>Coût médicaments</b>	<b>798</b>	<b>50</b>	<b>4'546 ****</b>	<b>579</b>	<b>3'562 ****</b>	<b>0</b>

<b>min.</b>						
<b>Coût médicaments max.</b>	<b>842</b>	58	<b>4'594 ****</b>	591	<b>3562 ++++</b>	0
<b>Coûts ambulatoires min.</b>	<b>1'005</b>	50	<b>5'143 ****</b>	579	<b>4'074 ++++</b>	0
<b>Coûts ambulatoires max.</b>	<b>1'049</b>	58	<b>5'190 ****</b>	591	<b>4'074 ++++</b>	0
<b>Prix ambulatoire TarMed</b>	<b>1'044</b>		<b>4'899</b>		<b>3'867</b>	

Note : \* = p< 0.05      + = p< 0.05  
 \*\* = p< 0.01      ++ = p< 0.01  
 \*\*\* = p< 0.005    +++ = p< 0.005  
 \*\*\*\* = p< 0.001    ++++ = p< 0.001

Les coûts du traitement de type CHOP sont couverts par le remboursement reçu, ce qui n'est pas le cas pour le CHOP-R ou le Rituximab.

### B. Comparaison CHOP-IT versus CHOP-R-IT et CHOP-IT versus R-IT

**Tableau 13.** Coûts de prise en charge ambulatoire calculés et prix ambulatoire

Caractéristiques cliniques et des coûts	<b>CHOP-IT (n=40)</b>		<b>CHOP-R-IT (n=22)</b>		<b>R-IT (n=2)</b>	
	<b>Moyenne</b>	<b>SD</b>	<b>Moyenne</b>	<b>SD</b>	<b>Moyenne</b>	<b>SD</b>
Nombre de cures	4	3	4	1	5	1
Poids moyen	68	8	65	10	72	1
Taille moyenne	164	6	162	36	172	0
Surface corporelle moyenne	1.73	0	1.74	0.14	1.85	0
Dose endoxan	1'302	98	1'321	117	0	0
Coût endoxan	51	4	52	5	0	0
Dose oncovin(min)	2	0	2	0	0	0
Coût oncovin(min)	121	9	122	9	0	0
Dose oncovin(max)	3	0	4	0	0	0
Coût oncovin(max)	163	9	166	15	0	0
Dose adriamycine	87	7	88	8	0	0
Coût adriamycin	586	0	593	24	0	0
Dose Zofran	8	0	8	0	0	0
Coût zofran	36	0	36	0	0	0
<b>Coût rituximab</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3'514</b>	279	<b>3'562</b>	0
Dose methotrexate IT	13	1	13	1	12	0
Coût methotrexate IT	10	0	10	0	10	0
Dose cytosar IT	30	0	30	0	30	0
Coût cytosar IT	22	0	22	0	22	0
Coût chimio. IT	32	0	32	0	32	0
<b>Coût médecin</b>	<b>45</b>	<b>0</b>	<b>67 ****</b>	0	<b>50 +++</b>	0

<b>Coût infirmiers</b>	<b>119</b>	<i>0</i>	<b>449 ****</b>	<i>0</i>	<b>382 +++</b>	<i>0</i>
Coût administration	22	<i>0</i>	22	<i>0</i>	22	<i>0</i>
Coût lingerie	38	<i>0</i>	38	<i>0</i>	38	<i>0</i>
Coût désinfection	63	<i>0</i>	63	<i>0</i>	63	<i>0</i>
<b>Coût médicaments min.</b>	<b>850</b>	<i>141</i>	<b>4'349 ****</b>	<i>303</i>	<b>3'594 ****</b>	<i>0</i>
<b>Coût médicaments max.</b>	<b>891</b>	<i>141</i>	<b>4'393 ****</b>	<i>312</i>	<b>3'594 ****</b>	<i>0</i>
<b>Coûts ambulatoires min.</b>	<b>1'137</b>	<i>141</i>	<b>4'988 ****</b>	<i>303</i>	<b>4'148 ****</b>	<i>0</i>
<b>Coûts ambulatoires max.</b>	<b>1'178</b>	<i>141</i>	<b>5'032 ****</b>	<i>312</i>	<b>4'148 ****</b>	<i>0</i>
<b>Prix ambulatoire TarMed</b>	<b>1'289</b>		<b>4'791</b>		<b>3'992</b>	

Note : \* = p< 0.05      + = p< 0.05  
 \*\* = p< 0.01      ++ = p< 0.01  
 \*\*\* = p< 0.005    +++ = p< 0.005  
 \*\*\*\* = p< 0.001    \*\*\*\* = p< 0.001

Les coûts du traitement de type CHOP-IT sont couverts par le remboursement reçus, ce qui n'est pas le cas pour le CHOP-R-IT ou le Rituximab-IT.

### 5.3.2 Coûts hospitaliers disponibles et prix facturé

#### A. Comparaison CHOP versus CHOP-Rituximab et CHOP versus Rituximab

L'analyse des coûts liés aux séjours hospitaliers donne les résultats suivants (Tableau14)

**Tableau 14.** Coûts hospitaliers disponibles et prix facturé

	<b>CHOP(n=22)</b>		<b>CHOP-Rituximab(n=6)</b>		<b>Rituximab(n=9)</b>	
	<b>Moyenne</b>	<b>SD</b>	<b>Moyenne</b>	<b>SD</b>	<b>Moyenne</b>	<b>SD</b>
Coût clinique total	8'262	13'888	1'047	636	2'940	3'290
Coût opération total	711	1'216	193	473	841	999
Coût laboratoire total	2'313	2'945	336	370	1'014	1'218
Coût soins total	9'126	13'151	1'322	625	3'980	4'063
Coût radiologie total	1'112	1'424	221	458	568	942
Coût médicament total	2'756	2'477	5'203*	286	4'687+++	897
Coût matériel total	1'997	2'536	713	348	1'270	1'086
Coût total hospitalier	24'637	34'362	8'322	2'214	14'128	10'604
Prix facturé aux assureurs	4'822	4'755	4'448	2'998	9'947	4'815
Prix facturé à l'état	5'805	5'725	5'355	3'609	11'975	5'797
Prix total hospitalier facturé	10'626	10'480	9'804	6'607	21'922 +++	10'612

Note : +++ =  $p < 0.005$

\* =  $p < 0.05$

Le financement ne couvre pas les coûts de chimiothérapie avec CHOP-Rituximab sauf Rituximab seule qui est mieux facturé par rapport au CHOP.

En limitant l'analyse aux APDRG 404 et 410 pour éliminer les coûts liés à la phase de diagnostic, on obtient les résultats suivants (Tableau 15)

**Tableau 15.** Analyse limitée à APDRG 404 et 410

	<b>CHOP(n=6)</b>		<b>CHOP- Rituximab(n=5)</b>		<b>Rituximab(n=3)</b>	
	<b>Moyenne</b>	<b>SD</b>	<b>Moyenne</b>	<b>SD</b>	<b>Moyenne</b>	<b>SD</b>
Coût clinique total	2'464	2'456	790	89	1'177	177
Coût opération totale	617	1'159	232	518	1'304	1'131
Coût laboratoire total	544	703	207	214	632	511
Coût soins totaux	2'221	2'849	1'068	76	1'571	240
Coût radiologie totale	227	352	36	80	536	699
Coût médicament total	1'764	868	5'129***	248	4'431+	80
Coût matériel total	935	857	622	298	1'081	324
Coûts hospitaliers total	7'836	6'690	7'462	764	9'651	861

Note : \*\*\* = p< 0.005

+ = p< 0.05

Le prix total facturé pour APDRG 404 est de 8'226 francs.

Le prix total facturé pour APDRG 410 est de 7'224 francs.

Le financement limité au APDRG 410 ne couvre pas les coûts de chimiothérapie avec CHOP, CHOP-R ou Rituximab seule.

Le financement limité au APDRG 404 ne couvre pas les coûts de chimiothérapie avec Rituximab.



**B. Comparaison CHOP-IT versus CHOP-R-IT et CHOP-IT versus R-IT**

**Tableau 16.** Coûts hospitaliers disponibles et prix facturé

	<b>CHOP-IT(n=7)</b>		<b>CHOP-R-IT(n=4)</b>		<b>R-IT(n=2)</b>	
	<b>Moyenne</b>	<b>SD</b>	<b>Moyenne</b>	<b>SD</b>	<b>Moyenne</b>	<b>SD</b>
Coût clinique total	13'150	24'066	770	23	750	0
Coût opération totale	2'226	3'893	0	0	0	0
Coût laboratoire total	2'614	3'755	399	38	356	7
Coût soins totaux	14'664	27'282	1'196	82	1'147	53
Coût radiologie totale	512	695	0	0	0	0
Coût médicament total	1'419	444	5'276**	160	4'340	20
Coût matériel total	656	549	842	161	746	20
Coûts hospitaliers total	35'284	61'119	7'641	294	6'594	81
Prix facturé aux assureurs	4'932	6'229	3'299	97	3'278	0
Prix facturé à l'état	5'937	7'499	3'971	117	3'946	0
Prix hospitaliers	10'869	13'727	7'270	214	7'224	0

Note : \*\* =  $p < 0.01$

Le financement ne couvre pas les coûts pour les chimiothérapies type CHOP-R-IT, R-IT.

**Tableau 17.** Analyse limitée à APDRG 404 et 410

	<b>CHOP-IT(n=2)</b>		<b>CHOP-R-IT(n=4)</b>		<b>R-IT(n=2)</b>	
	<b>Moyenne</b>	<b>SD</b>	<b>Moyenne</b>	<b>SD</b>	<b>Moyenne</b>	<b>SD</b>
Coût clinique total	1'265	72	770	23	750	0
Coût opération totale	0	0	0	0	0	0
Coût laboratoire total	448	63	399	38	356	7
Coût soins totaux	907	26	1'196	82	1'147	53
Coût radiologie totale	83	17	0	0	0	0
Coût médicament total	1'285	25	5'276	160	4'340	20
Coût matériel total	656	46	842	161	746	20
Coûts hospitaliers total	3'988	76	7'641	293	6'594	81

Le prix total facturé pour APDRG 404 est 8'226 francs.

Le prix total facturé pour APDRG 410 est 7'224 francs.

Le financement limité au APDRG 410 ne couvre pas les coûts de la chimiothérapie avec CHOP-R-IT.

## **6. DISCUSSION**

### ***6.1 Caractéristiques générales des résultats***

Actuellement, pour le traitement de première intention de LNH diffus à grandes cellules, le protocole prévoit 8 cures de chimiothérapie de type CHOP-R. La première cure de Rituximab est administrée dans un service hospitalier à cause des précautions à prendre face à certaines réactions pouvant survenir avec la première injection de Rituximab, et les cures suivantes, en ambulatoire, si l'état des patients le permet.

D'une manière générale, notre étude montre que l'administration de Rituximab dans le protocole CHOP-Rituximab en comparaison avec le protocole CHOP seule donne plus de travail de prise en charge en ambulatoire alors qu'il n'existe pas de différence significative au niveau de la prise en charge hospitalière. En ce qui concerne la facturation, le Rituximab est mieux facturé seul, comparé avec CHOP-Rituximab-IT et R-IT, des protocoles moins bien payés.

### ***6.2 Caractéristiques des coûts et prix ambulatoires***

Dans le contexte ambulatoire, et selon notre méthodologie de calcul, il existe une différence significative ( $p < 0.001$ ) entre les groupes de patients ayant reçu des cures de chimiothérapie type CHOP, CHOP-Rituximab ou Rituximab seul au niveau du coût des médicaments, du coût de prise en charge donc au niveau de coût ambulatoire total. Les coûts ambulatoires totaux incluent les coûts des médicaments calculés sur la base des prix observés en 2002 et les coûts de prise en charge calculés grâce au document « Nouvelles procédures thérapeutique et diagnostiques » du CHUV (2002). Une différence similaire ( $p < 0.001$ ) peut être observée pour les patients traités par CHOP-IT versus CHOP-R-IT et les patients traités par CHOP-IT versus R-IT.

Ces différences de coûts ambulatoires sont dues d'une part au coût élevé du Rituximab et d'autre part au temps de travail des infirmières et médecins qui est plus grand pour l'administration du Rituximab que pour le CHOP seul.

Les coûts du traitement pour les cures de type CHOP et CHOP-IT sont couverts par le remboursement reçu. Il existe une différence approximativement de 290 francs entre les coûts et le prix pour CHOP-R, 206 francs entre les coûts et le prix pour Rituximab, 240 francs entre les coûts et le prix pour CHOP-R-IT et 156 francs entre les coûts et le prix pour R-IT.

### **6.3 Caractéristiques des coûts hospitaliers et des prix facturés aux assureurs et à l'Etat.**

La comparaison entre les coûts hospitaliers disponibles ne donne pas des différences significatives. Le coût total du séjour est comparable pour les groupes des patients avec CHOP versus CHOP-Rituximab ( $p=0.336$ ), CHOP versus Rituximab ( $p=0.654$ ), CHOP-IT versus CHOP-Rituximab-IT ( $p=0.412$ ), CHOP-IT versus Rituximab-IT ( $p=0.500$ ).

De même façon il n'existe pas de différence significative entre ces groupes des patients par rapport des coûts hospitaliers détaillés (coût clinique total, opération totale, laboratoire total, soins totaux, radiologie totale, matériel total). La différence est significative au niveau du coût total des médicaments à cause du coût du Rituximab.

Les résultats montrent une différence entre les durées moyenne des séjours pour les groupes des patients ayant reçus les différentes cures de chimiothérapie (Pour CHOP= 8.00, CHOP-R=3.41, CHOP-IT=6.20, CHOP-R-IT= 1.95, R-IT=2.00, R=8.11).

Au CHUV pour l'année 2002, le coût moyen par patient pour APDRG 410 a été de 6941 francs et pour APDRG 404 de 8121 francs. Nos quelques patients sont en majorité dans les codes 404 et 410 et donc les pertes liées à ces prises en charge ne sont pas immédiatement apparentes.

Au niveau du prix facturé aux assureurs et à l'Etat il n'existe pas de différence significative entre CHOP versus CHOP-Rituximab ( $p=0.732$ ) ; Rituximab seule est mieux facturé par rapport au CHOP avec une différence significative ( $p=0.004$ ) ; pas de différence entre le prix facturé pour CHOP-IT versus CHOP-R-IT ( $p=0.226$ ) et pour CHOP-IT versus R-IT ( $p=0.714$ ).

Le financement limité aux APDRG 404 et 410 ne couvre pas les coûts de chimiothérapie avec CHOP-R, Rituximab seule, CHOP-R-IT.

### **6.4 Limites de l'étude**

Notre étude comporte des limitations liées à la population elle-même et aux certains données hospitalières et de coûts disponibles.

#### **6.4.1 Limites liées à la population**

Notre population est limitée, par manque de données, à 48 patients (288 admissions) ce qui en diminue la robustesse des résultats.

Au niveau des durées de séjour il existe une hétérogénéité par inclusion de la période de diagnostic.

Les différences statistiquement significatives entre les groupes des patients ayant reçus les protocoles des cures type CHOP, CHOP-R, CHOP-R-IT, CHOP-IT, R-IT apparaissent surtout pour les coûts ambulatoires calculés.

D'autre part, il faudrait un collectif plus important pour pouvoir affirmer ou infirmer certaines tendance non statistiquement significatives au niveau des coûts hospitaliers totaux.

#### *6.4.2 Limites liées aux données de coûts*

Les données des coûts fournies par les Hospices sont disponibles seulement pour la période 1999-2002, il nous manque les données de coûts 2003 qui auraient pu être d'importance pour les résultats finaux parce que la plupart des patients traités par CHOP-Rituximab l'ont été en 2003.

On ne connaît pas pour chaque patient hospitalisé la date précise de diagnostic, la date et le coût lié strictement à la cure de chimiothérapie au cours d'un séjour hospitalier. Pour cette raison, on ne peut pas tirer de conclusions très précises des comparaisons entre les coûts hospitaliers disponibles pour les différents groupes de patients.

Les données fournies par le Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie du CHUV donnent des informations sur les types de chimiothérapie mais ne fournissent pas d'informations de coûts.

### **6.5 Recommandations**

Au niveau ambulatoire, un potentiel d'économie pourrait être envisageable par une amélioration de la coordination des services infirmiers dans la prise en charge des patients traités par Rituximab, une infirmière pouvant s'occuper de deux patients à la fois.

Un passage strict en ambulatoire après la première cure de Rituximab devrait être effectué chaque fois qu'il est possible.

Le système de surveillance des coûts pourrait être généralisé à d'autres nouvelles chimiothérapies et autres technologies. Le progrès technologique aboutit toujours à un renchérissement des coûts de prise en charge, et il faut instaurer un mécanisme de révision systématique des APDRG, si des nouvelles technologies sont adoptées.

En ce qui concerne le prix facturé, une renégociation du prix des APDRG 410, 404 est souhaitable.

## 7. CONCLUSION

La discussion précédente a mis en lumière les nombreuses limites associées aux données disponibles pour cette étude et, par conséquent, les réserves à l'égard des résultats obtenus.

La preuve du bénéfice clinique du Rituximab en association avec la chimiothérapie de type CHOP pour le traitement du LNH diffus à grandes cellules a été faite et démontrée dans l'étude menée par B. Coiffier et ses collaborateurs (8).

Un désavantage du Rituximab est qu'au moins la première cure doit se faire dans un service hospitalier, ce que devrait imposer une révision de certains APDRG, plus précisément en principe les APDRG 410, 404 pour inclure le coût du médicament.

Pour les services ambulatoires, une meilleure coordination au niveau de prise en charge pourrait donner des résultats positifs pour minimiser la différence enregistrée entre les coûts ambulatoires totaux du CHOP et CHOP-R.

Du point de vue du CHUV, cette étude constitue l'essentiel du travail qui lui permettra d'adopter une position un peu plus claire par rapport à ce nouveau protocole de traitement chimiothérapique : CHOP et Rituximab. Le CHUV pourra mettre en rapport les recettes et les coûts variables et pourra ainsi adopter une position en toute connaissance de causes.

Enfin, en considérant le temps consacré pour réaliser ce projet en comparaison avec la dimension modeste de l'étude et tenant compte que dans l'avenir les études médico-économiques vont être généralisées de plus en plus au sein de l'institution, il paraît important que le CHUV investisse du temps pour développer ses systèmes d'informations, améliore ses bases de données et développe des outils standardisés pour mieux mener à bien ses analyses médico-économiques.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Launois R, L'évaluation Economique des Stratégies Thérapeutique, In : Réalités Industrielles, Annales des Mines,1991(julliet/aout) : 81-86.
2. Dr. Herbrecht R, Lymphomes non-hodgkiniens cours en line  
[http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_line/e\\_cours/cancero/MALADIE\\_HODGKIN](http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_line/e_cours/cancero/MALADIE_HODGKIN)
3. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. – Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues ; 2001 ;IARC Press – Lyon
4. Coiffier B, Immunochemotherapy : The New Standard in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma in the Elderly, Seminars in Oncology, Vol 30, No 1, Suppl 2 (February), 2003 : 21-27
5. Salles G, Coiffier B, Lymphomes malins non-hodgkiniens de haut grade de malignité, 1999, Document Medespace  
<http://www.medespace.com/cancero/doc/1mnh.html>
6. Wake B, Hyde C, Bryan S, Barton P, Song F, Fry-Smith A, et al. Rituximab as third-line treatment for refractory or recurrent Stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma : a systematic review and economic evaluation, Health Technol Assess 2002 ;6(3).
7. Pettengell R, Linch D, Position paper on the therapeutic use of rituximab in CD 20–positive diffuse large B–cell non-Hodgkin's lymphoma, British Journal of Haematology, 2003, 121, 44-48.
8. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, Johnson P, Lister A, Feuring-Buske M, Radford J.A, Capdeville R, Diehl V, Reyes F, Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma : multicenter phase II study, 1998, Blood, 92, 1927-1932.
9. Coiffier B, Lepage E, Gaulard P, et al ; CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma, N Engl J Med 346 :235-242, 2002
10. Office fédéral des assurances sociales, Coûts et financement du système de santé ; <http://www.ofas.admin.ch>
11. Rapport TAR APDRG 2002, Principes et règles de financement et de la facturation par APDRG ; 2001 ; <http://www.hospvd.ch/public/ise>
12. Schenker L, Le financement des hôpitaux suisses par APDRG en 2002, Juin 2001 ; <http://www.hospvd.ch/public/ise>
13. Manuel Cost-weights suisses version 3 ; <http://www.hospvd.ch/public/ise/apdrg>
14. Tarif médical unifié (TarMed) ; <http://www.edi.admin.ch/i/dossiers/tarmed.htm>
15. Weissenburger A, Le nouveau tarif médical TARMED ; 2001/2 Sécurité sociale.

## **ANNEXE 1**

### **A. Classification WHO des lymphomes :**

- **NEOPLASIES DE PHENOTYPE B**

Tableau 1

<b>PRECURSEURS B</b>	Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique
<b>Cellules B matures</b>	
LLC B / Lymphome à petit lymphocyte	
Lymphome prolymphocytaire B	
Lymphome lymphoplasmocytaire	
Lymphome à cellules du manteau	
Lymphome splénique des zones marginales	
Lymphome à tricholeucocytes	
Lymphome folliculaire (centro-folliculaire)	
Lymphome extraganglionnaire des zones marginales des tissus lymphoïdes annexés aux muqueuses	
Lymphome B ganglionnaire des zones marginales ( ± B monocytoïde)	
Lymphome diffus à grandes cellules B	
Lymphome de Burkitt	
Plasmocytome	
Myélome plasmocytaire	

- **MALADIE DE HODGKIN**

Tableau 2

<b>Maladie de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire</b>	
<b>Maladie de Hodgkin classique</b>	
	<i>Sclérosante nodulaire</i>
	Classique riche en lymphocytes
	<i>A cellularité mixte</i>
	<i>En déplétion lymphocytaire</i>



- **NEOPLASIES DE PHENOTYPE T**

Tableau 3

<b>PRECURSEURS T</b>	Leucémie aiguë/ lymphoblastique	lymphome
<b>Cellules T matures / NK</b>	<b>Présentation</b>	
LLC T		
Leucémie pro-lymphocytaire T		
Leucémie à grands lymphocytes granuleux	Leucémique	
Syndrome de Sézary		
Leucémie à cellules NK		
Lymphome T / NK extraganglionnaire nasal et type nasal (lymphome angiocentrique)		
Mycosis fongoide		
Lymphomes cutanés primitifs à grandes cellules anaplasiques	Extra-ganglionnaire	
Lymphome T sous-cutané de type panniculite		
Lymphome T intestinal type entéropatique		
Lymphome T gamma / delta hépatosplénique		
Lymphome T angio-immunoblastique (LAI)		
Lymphome T périphérique non spécifié	Ganglionnaire	
Lymphome T ou nul anaplasique à grandes cellules de type systémique primitif		
Leucémie / Lymphome T de l'adulte (HTLV1+)		