

2m11-2777.2

Université de Montréal

**Coût-utilité du traitement adjuvant d'interféron alpha 2-b
chez les patients atteints de mélanome**

par
Farzad Ali
Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M. Sc.)

Janvier, 2000

©Farzad Ali, 2000



QV
705
U58
2000
V.002

[Université de Montréal]

Les données de ce document sont destinées à l'usage personnel et ne doivent pas être diffusées sans la permission écrite de l'auteur.

Faculté de pharmacie
F. J. G. G.

Document communiqué à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal en vertu de l'accord de confidentialité conclu entre les deux parties.

Document communiqué

Document communiqué



Page d'identification du jury

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :
Coût-utilité du traitement adjuvant d'interféron alpha 2-b
chez les patients atteints de mélanome

présenté par :
Farzad Ali

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Mme Sylvie Perrault	Présidente du jury
Mme Claudine Laurier	Directrice de recherche
M Ralph Crott	Co-Directeur de recherche
Mme Susan Burdette-Radoux	Membre du jury

Mémoire accepté le :

SOMMAIRE

Le mélanome est une tumeur des cellules pigmentaires de la peau appelées mélanocytes. Malgré une incidence qui accroît de façon alarmante, il n'existe pas de traitement curatif pour ce type de cancer. De plus, jusqu'à récemment, aucun traitement adjuvant n'a été associé avec un gain de survie. En 1996, Kirkwood et coll. ont trouvé que le traitement adjuvant d'interféron alpha 2-b à des hautes doses améliorait la survie des patients de façon significative sur une période de suivi médiane de sept ans. Le régime posologique préconisé dans cette étude rendait le traitement coûteux et augmentait le risque d'apparition des effets secondaires de grade III (effets myélosuppressifs, toxicité hépatique). Des analyses économiques ont été réalisées sur ce traitement mais elles n'ont toutefois pas mesuré l'effet du traitement sur la qualité de vie ni mesuré directement les coûts rattachés au traitement d'interféron alpha 2-b.

Afin de mieux connaître l'impact économique et clinique de ce traitement, nous avons entrepris une analyse économique de type coût-utilité selon une perspective du tiers-payeur. Nous avons considéré les coûts engendrés par le traitement tout en tenant compte du gain de survie démontré et de l'influence du traitement sur la qualité de vie des patients.

Notre modèle comporte quatre états : l'état sous traitement d'IFN, l'état sans symptômes, l'état de rechute et l'état de décès. En intégrant dans notre modèle les probabilités de se trouver dans chacun de ces états selon l'option (IFN, non-IFN) nous pouvons déterminer le gain de survie associé au traitement adjuvant d'IFN. La source des probabilités des événements pour les sept premières années provient de l'étude de Kirkwood. Nous avons considéré des données de la littérature sur des populations de patients atteints de mélanome pour la huitième année jusqu'à la fin de l'horizon analytique considéré c'est-à-dire 35 ans.

À ce modèle se rattache les utilités (reflets de la qualité de vie) de chacun des états. Nous avons considéré une valeur d'utilité de 1 pour l'état sans symptômes et une valeur d'utilité de 0 pour l'état de décès. Avec la méthode de Marchandage du Temps (Time Trade-Off), nous avons mesuré les utilités pour l'état sous traitement d'IFN et l'état de rechute. Nous avons choisi un échantillon de la population générale (n=108) que nous avons considéré représentatif de la population québécoise. Une valeur d'utilité médiane de 0,58 et de 0,08 a été obtenue respectivement pour l'état sous traitement d'IFN et l'état de rechute.

Nous avons mesuré les coûts associés à chacun des états et nous les avons intégrés dans le modèle. Un suivi détaillé de la consommation des ressources pour l'état sous traitement d'IFN a été réalisé. Nous avons consulté les dossiers de 18 patients. Tous les éléments spécifiques au traitement d'IFN ont été considérés (visites médicales, temps des infirmières, coût d'acquisition de l'IFN, médicaments autres qu'IFN, tests de laboratoire, accessoires d'administration I.V.). Nous avons trouvé un coût de 36 125\$ associé à l'état sous traitement d'IFN. Les coûts pour l'état sans symptômes et l'état de rechute ont été mesurés de façon plus grossière. Nous nous sommes basés sur les estimations des ressources par les cliniciens pour évaluer les coûts associés à ces deux états. Pour l'état sans symptômes, un coût annuel de 277\$ était trouvé pour les deux premières années, un coût annuel de 133\$ de la troisième à la cinquième année et de 90 \$ de la sixième à la 35^{ème} année. Également, nous avons trouvé un coût annuel de 12 304\$ associé à l'état de rechute.

En intégrant les données dans notre modèle et en appliquant un taux d'actualisation de 4%, nous avons obtenu un ratio coût-utilité de 46 580\$ /QALY. Ce ratio est plus élevé que ceux trouvés par les études antérieures. Le prix unitaire d'un Mu d'IFN, les doses d'IFN, la valeur d'utilité sous traitement d'IFN, les taux d'actualisation et le taux de rechute après la septième année étaient des éléments auxquels le résultat final était relativement plus sensible.

Tout de même, il faut souligner que cette analyse comporte certaines limites. Premièrement, la valeur d'utilité pour l'état sous traitement d'IFN a été mesurée par une méthode généralement réservée pour des états chroniques. Deuxièmement, la source des données pour les coûts est différente de celle des données de survie. Troisièmement, l'estimation des coûts pour l'état de rechute est basée sur les APR-DRG qui reflète un séjour hospitalier tandis que le traitement est surtout reçu en externe. Quatrièmement, faute d'absence de données, les probabilités des événements après sept ans ne sont pas spécifiques au traitement d'IFN. Les justifications des aspects méthodologiques de cette étude sont élaborées dans la section Méthodologie et Discussion de ce travail.

Le ratio trouvé d'après cette analyse n'est ni favorable ni défavorable. Selon leurs balises et critères, il restera au jugement des décideurs locaux de réfléchir sur la méthodologie et les résultats de cette analyse afin de prendre des décisions éclairées quant à la pertinence de ce traitement chez les patients atteints de mélanome.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire	i
Table des matières	iii
Liste des tableaux	v
Liste des figures	vii
Liste des sigles et abréviations	viii
Remerciements	ix
Introduction	1
1.0 Revue de la littérature	2
1.1 Définition du mélanome	2
1.2 Facteurs de risque	2
1.3 Incidence	2
1.4 Classification et pronostics	3
1.5 Traitements	5
1.5.1 Traitements adjuvants	6
1.5.2 Traitements après la rechute	11
1.6 Analyses économiques	12
1.7 But de l'étude	19
2.0 Méthodologie	23
2.1 Mesure des utilités	26
2.1.1 Choix de l'outil	27
2.1.2 Explication de l'outil	28
2.1.3 Description des états	30
2.1.4 Présentation du marchandage	34
2.1.5 Déroulement du marchandage	35
2.1.6 Échantillon	39
2.1.7 Validation et tests statistiques	40
2.2 Mesure des coûts	41
2.2.1 État sous traitement d'IFN	41
2.2.2 État « sans symptômes »	53
2.2.3 État de rechute	55
2.3 Mesure de l'efficacité	61
2.4 Actualisation	71
2.5 Analyses de sensibilité	71
3.0 Résultats	74
3.1 Utilités	74
3.2 Coûts	85
3.2.1 État sous traitement d'IFN	85
3.2.2 État « sans symptômes »	88
3.2.3 État de rechute	89
3.3 Modèle d'efficacité et intégration des données d'utilité et de coûts	90
3.4 Résultats avec le scénario de base	91

TABLE DES MATIÈRES

3.4	Analyses de sensibilité	92
4.0	Discussion	97
4.1	Utilités	97
4.2	Coûts	100
4.3	Modèle d'efficacité	102
4.4	Taux d'actualisation	104
4.5	Comparaison avec les études antérieures	104
4.6	Recommandations pour les études ultérieures	105
4.7	Conclusion	106
	Références	108
	Annexe 1 : Questionnaire Marchandage du Temps	x
	Annexe 2 : Résultats individuels au Questionnaire Marchandage du Temps	xix

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Facteurs de pronostic du mélanome avec la survie correspondante à 5 ans	4
Tableau II : Classification des stades du mélanome selon AJCC	4
Tableau III : Interféron dans le traitement adjuvant du mélanome	8
Tableau IV : Probabilité de décès et de rechute dans l'étude de Kirkwood	10
Tableau V : Types d'analyses économiques	13
Tableau VI : Méthodologie des analyses économiques d'Hillner et Messori	18
Tableau VII : Coûts unitaires reliés à la consultation des professionnels de la santé	44
Tableau VIII : Coûts unitaires des médicaments et accessoires d'administration	46
Tableau IX : Coûts unitaires des tests de laboratoire	48
Tableau X : Catégorie et source des ressources consommées pendant l'état sous traitement adjuvant d'IFN	50
Tableau XI : Exemple de consommation de ressources et coûts pour un patient sous traitement adjuvant d'IFN	52
Tableau XII : Ressources consommées pendant la phase «sans symptômes» avec les sources des coûts unitaires correspondants	54
Tableau XIII : Pourcentage de distribution des traitements pendant l'état de rechute	56
Tableau XIV : Ressources consommées pendant l'état de rechute et les sources des coûts unitaires correspondants	60
Tableau XV : Probabilités de se trouver dans un état de santé pour une cohorte de patients <u>ayant suivi</u> le traitement adjuvant d'IFN	63
Tableau XVI : Probabilités de se trouver dans un état de santé pour une cohorte de patients <u>n'ayant pas suivi</u> le traitement adjuvant d'IFN	64
Tableau XVII : Simulation d'une cohorte de 1000 patients dans <u>l'option traitement adjuvant d'IFN</u>	69
Tableau XVIII : Simulation d'une cohorte de 1000 patients dans <u>l'option non-IFN</u>	70
Tableau XIX : Sexe des répondants, âge moyen des répondants et la distribution selon la séquence des états de santé	75
Tableau XX : Distribution des répondants par région	75
Tableau XXI : Utilités mesurées des états sous traitement d'IFN et rechute	78
Tableau XXII : Test de Kruskal-Wallis sur les utilités mesurées de l'état sous traitement d'IFN et l'état de rechute	81
Tableau XXIII : Test de Wilcoxon Signed Rank sur les utilités mesurées de l'état sous traitement d'IFN et l'état de rechute	81
Tableau XXIV : Tests de Kruskal Wallis sur les utilités sous traitement d'IFN selon les sous-groupes de population	83
Tableau XXV : Tests de Kruskal Wallis sur les utilités de l'état de rechute selon les sous-groupes de population	84
Tableau XXVI : Coûts moyens par mois pour les 18 patients ayant suivi le traitement adjuvant d'IFN	86
Tableau XXVII : Distribution des coûts selon la catégorie des ressources	87

LISTE DES TABLEAUX

Tableau XXVIII : Résultats <u>non-actualisés</u> de survie et de coûts associés à chacune des options (IFN et non-IFN) pour un horizon analytique de 35 ans et <u>pour une cohorte de 1000 patients</u>	91
Tableau XXIX : Résultats de survie et de coûts associés à chacune des options (IFN et non-IFN) <u>actualisés à un taux de 4%</u> pour un horizon analytique de 35 ans et <u>pour une cohorte de 1000 patients</u>	91
Tableau XXX : Résultats des analyses de sensibilité	96

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Déroulement commun de la maladie	5
Figure 2 : Courbe de survie (en terme de probabilité) des patients avec et sans le traitement adjuvant d'interféron	11
Figure 3 : Schématisation du modèle de Markov de l'analyse économique d'Hillner	16
Figure 4 : Analyse de Cole et coll. sur les valeurs d'utilité favorisant le traitement adjuvant d'IFN alpha 2-b	19
Figure 5 : Illustration du modèle de survie	23
Figure 6 : Déroulement de la maladie selon l'option thérapeutique	26
Figure 7 : Marchandage du Temps (Time Trade-Off)	29
Figure 8 : Description de l'état sous traitement	33
Figure 9 : Description de l'état de rechute	33
Figure 10 : Aide visuelle de l'outil de Marchandage du temps	35
Figure 11 : Formulaire pour la collecte des résultats du marchandage	38
Figure 12 : Algorithme de décision pour les traitements suite à une rechute	58
Figure 13 : Schématisation des quatre types de traitements pendant la phase de rechute	59
Figure 14 : Courbe de survie de notre modèle d'efficacité : survie d'une cohorte de 1000 patients avec IFN ou sans IFN	68
Figure 15 : Représentativité de la population des répondants	76
Figure 16 : Distribution selon le sexe	77
Figure 17 : Les moyennes et les médianes des utilités des états sous traitement d'IFN (uTx) et l'état de rechute (u Rechute)	78
Figure 18 : Distribution des utilités sous traitement d'IFN	79
Figure 19 : Distribution des utilités de l'état de rechute	80
Figure 20 : Les utilités moyennes des états sous traitement d'IFN (uTX) et l'état de rechute (uRechute) selon la séquence	82
Figure 21 : Coûts moyens par mois des 18 patients ayant suivi le traitement adjuvant d'IFN avec plus ou moins un écart-type	87
Figure 22 : Coût annuel associé à l'état «sans symptômes» selon les années	88
Figure 23 : Distribution des coûts selon la catégorie du traitement	89
Figure 24 : Courbe de survie en appliquant le taux de rechute moyen des 6 ^{ème} et 7 ^{ème} années de l'étude de Kirkwood à la période de 8 ^{ème} à la 35 ^{ème} année	95

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

APR-DRG	All Patient Refined Diagnostic Related Group
C/U	coût/utilité
CAN	canadien
CBC	Complete Blood Count
IFN	interféron alpha 2-b
I.V.	intraveineux
Mu	million d'unités
ODC	Oncology Day center
OMP	Oncology Medical Profile
QALY	Quality Adjusted Life Year (année de vie ajustée pour la qualité)
QTwIST	Quality Time Without Symptom (temps sans symptôme ajusté pour la qualité)
RAMQ	Régie de l'Assurance Maladie du Québec
RVH	hôpital Royal Victoria
SC	sous cutané
SD	standard deviation (écart-type)
TTO	Time Trade-Off (Marchandage du Temps)
u	utilité
US	américain

REMERCIEMENTS

Premièrement, je tiens à remercier Dr Suzanne Radoux-Burdette. Cette analyse n'aurait pas pu se réaliser sans son aide indispensable.

Je tiens également à remercier mes co-directeurs Dr Ralph Crott et Dr Claudine Laurier pour leurs conseils et commentaires pertinents tout au long de la recherche.

Je suis très reconnaissant envers les personnes suivantes qui ont rendu possible cette recherche : Christine Larivière (Directrice du département des Affaires Professionnelles PJC), Richard Mayrand (Vice-Président du département des Affaires Professionnelles PJC), Dr André Loutfi (chirurgien/oncologue RVH), Robert Saran et Maria Tsokas (Département des archives ODC-RVH), Linda Crelinsten (unité des soins palliatifs RVH), Ronald Leduc (département échographie/ radiologie RVH), Tony Faschia (département d'hématologie RVH), Youri Arsenault (pharmacie ODC-RVH) Sylvie Lussier, Jean Maurice Vandergoten, Guy Lemire, Eric Hudon, Claudine Richer, Michèle Favreau, Sylvain Benoit, Mireille Malek-Tardif, Benoit Favreau, Sonia Arsenault.

Finalement, je voudrais souligner la présence et le support moral et académique de Nadia Boucher et Nicholas Makris.

INTRODUCTION

Le mélanome est une tumeur des cellules pigmentaires de la peau appelées mélanocytes. Malgré une incidence qui accroît de façon alarmante (Liu 1996, Mackie 1998, Rigel 1997), il n'existe pas de traitement curatif pour ce type de cancer. Cependant, un traitement adjuvant d'interféron alpha 2-b a été associé à un gain de survie dans une étude randomisée (Kirkwood 1996). Le régime posologique préconisé dans cette étude rendait le traitement coûteux et augmentait le risque d'apparition des effets secondaires de grade III (effets myélosuppressifs, toxicité hépatique). Si des analyses économiques sur ce traitement ont été réalisées dans le passé, elles n'ont toutefois pas mesuré l'effet du traitement sur la qualité de vie ni mesuré directement les coûts rattachés au traitement d'interféron alpha 2-b (Hillner 1997, Messori 1997).

Il paraît donc important de faire une analyse économique qui intégrerait les coûts engendrés par le traitement tout en tenant compte du gain de survie démontré et de l'influence du traitement sur la qualité de vie des patients. C'est l'objectif du présent travail qui consiste à faire une analyse de type coût-utilité du traitement adjuvant d'interféron alpha 2-b chez les patients atteints du mélanome. La mesure du gain de survie attribuable à ce traitement est basée sur des données se trouvant dans la littérature. Nous considérons les coûts engendrés par ce traitement selon une perspective du tiers-payeur et nous tenons compte de l'impact du traitement sur la qualité de vie en intégrant au modèle des valeurs d'utilités.

Dans le premier chapitre, nous allons traiter des différents aspects du mélanome ainsi que des traitements disponibles et des analyses économiques existantes sur le traitement privilégié en ce moment. Le deuxième chapitre sera consacré à la méthodologie de notre analyse (mesure des utilités, mesure des coûts, modèle de survie). Dans le troisième chapitre, nous allons présenter les résultats de notre étude et nous discuterons de ces résultats et des limites de notre modèle au quatrième chapitre.

1. REVUE DE LA LITTÉRATURE

1.1 Définition du mélanome

Le mélanome est une tumeur maligne des cellules pigmentaires de la peau. La différenciation anormale des mélanocytes est à la base du mélanome. Initialement, ce type de cancer apparaît comme un grain de beauté. Se développant très rapidement, cette tumeur, minuscule au début, peut doubler sa taille dans les semaines suivant son apparition. Certains indices nous permettent de reconnaître cette tumeur : l'asymétrie, l'irrégularité du contour, une couleur bleu noirâtre et une modification constante de la taille (Koh 1991, Rossi 1997, Sim 1997).

1.2 Facteurs de risque

L'exposition au soleil ou plus précisément une exposition aux rayons ultraviolets de type B augmente le risque de développer un mélanome (Armstrong 1992). Certains chercheurs affirment que la nature de cette exposition affecte le niveau de risque (Scotto 1987). Ils concluent qu'une exposition occasionnelle au soleil est un facteur de risque plus important qu'une exposition continue. Les gens ayant une couleur de peau plus foncée sont moins à risque que les gens ayant une couleur de peau plus pâle. Également, les gens ayant des taches de rousseur sont plus à risque de développer ce type de tumeur. (Armstrong 1992)

1.3 Incidence

Le mélanome affecte autant les femmes que les hommes. Le risque d'apparition de la tumeur est relativement élevé chez les jeunes adultes et ce risque ne cesse d'augmenter jusqu'à l'âge de 50 ans (Armstrong 1992).

Avec une incidence qui augmente annuellement de 3,9 %, le mélanome se classe parmi les cancers dont le taux d'incidence augmente de façon inquiétante (Liu 1996). Comparé aux autres types de cancer, le mélanome est le cancer dont le taux d'incidence augmente le plus rapidement aux États-Unis, en Australie, au Nord de l'Europe et au Canada (La

Jeune 1986, Rigel 1987). On affirme que cette augmentation est réelle et non attribuable à l'amélioration des techniques de dépistage (McCarthy 1980, Magnus 1981, Muir 1982, Osterlind 1987).

Pour l'année 1999, l'institut national du cancer du Canada prévoit une incidence de 6 cas pour 100 000 habitants pour le province du Québec. Pour le Canada, ce chiffre augmente à 11 cas pour 100 000 habitants et on prévoit que 2,9 personnes sur 100 000 mourront à cause du mélanome (Statistiques Canadiennes sur le Cancer 1999).

Entre 1978 et 1982, au Canada, l'incidence annuelle moyenne était de 5,3 cas par 100 000 pour les hommes et de 6 cas par 100 000 pour les femmes (Muir 1982). Le taux d'incidence le plus élevé était observé dans les provinces de l'Ontario (7,5 cas par 100 000) et de Colombie Britannique (7,4 cas par 100 000). Le province de Québec avait le taux d'incidence le plus bas (2,7 cas par 100 000). Pour la période allant de 1973 à 1977, l'incidence annuelle moyenne était de 3,9 cas par 100 000 en Ontario, de 5,1 cas en Colombie Britannique et de 1,7 cas par 100 000 au Québec (Waterhouse 1982). Nous pouvons affirmer que le taux d'incidence a presque doublé entre ces deux périodes.

1.4 Classification et pronostics

Breslow a observé qu'un mauvais pronostic était associé avec une invasion profonde des couches dermiques (Breslow 1970, Breslow 1975) (voir Tableau I). Deux autres facteurs qui affectent le pronostic sont l'atteinte des ganglions lymphatiques et la présence de métastase systémique. La survie à 5 ans pour les patients ayant une atteinte des ganglions lymphatiques est de 36 % tandis que ce chiffre diminue à 5 % s'il y a présence de métastase systémique (Koh 1991) (voir Tableau I).

Tableau I : Facteurs de pronostic du mélanome avec la survie correspondante à 5 ans

ÉPAISSEUR VERTICALE DE LA TUMEUR (EN mm)	NIVEAU D'ATTEINTE	SURVIE À 5 ANS (%)
≤ 0,75	Limité aux couches dermiques	96
0,76 à 1,49	Limité aux couches dermiques	87
1,50 à 2,49	Limité aux couches dermiques	75
2,50 à 3,99	Limité aux couches dermiques	66
≥ 4,00	Limité aux couches dermiques	47
Peu importe	Ganglions lymphatiques	36
Peu importe	Métastases systémiques (ou distale)	5

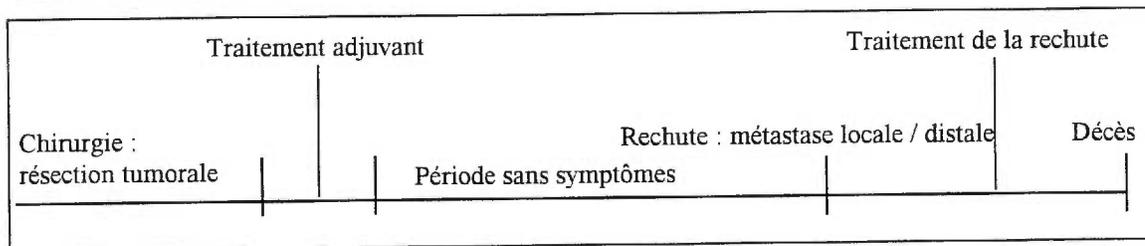
Une classification des stades de cette maladie a été présentée par *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Beahrs 1988). Cette classification se trouve au Tableau II.

Tableau II : Classification des stades du mélanome selon AJCC

STADES	DESCRIPTION
I	<ul style="list-style-type: none"> • tumeur de ≤ 0,75 mm ou 0,76 à 1,50 mm • Aucune atteinte des ganglions • Aucune métastase distale
II	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur de 1,51 à 4,00 mm • Aucune atteinte des ganglions • Aucune métastase distale
III	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur de > 4,00 mm • Aucune atteinte des ganglions • Aucune métastase distale <p style="text-align: center;">ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peu importe la profondeur de la tumeur • Atteinte des ganglions lymphatiques • Aucune métastase distale
IV	<ul style="list-style-type: none"> • Peu importe la profondeur de la tumeur • Peu importe l'atteinte des ganglions lymphatiques • Présence de métastase distale

1.5 Traitements

Figure 1 : Déroulement commun de la maladie



La Figure 1 illustre le déroulement habituel de la maladie et du traitement.

Une fois que le diagnostic du mélanome primaire (tumeur locale) est posé, on procède à une résection complète de la tumeur. Comme la tumeur se propage vers les ganglions lymphatiques par drainage lymphatique, une résection de ces ganglions semblerait logique. Par contre, deux études randomisées sur la résection empirique des ganglions lymphatiques ne suggèrent pas une augmentation de survie (Sim 1986, Veronesi 1982(1)). Le risque de rechute après cette première résection diminue avec le temps. Le risque de rechute pour la première année suivant la résection est d'environ 20% et diminue à environ 5 % la dixième année après la résection tumorale (Slingluff 1992). Kirkwood et coll. présentent des taux de rechute à un an plus élevés chez des patients patients dont la majorité était atteinte de mélanome de stade III ou IV. En effet, les taux de rechute sont de 39% et de 48% respectivement chez des patients ayant reçu un traitement adjuvant et chez ceux n'en ayant pas reçu (Kirkwood 1996). Les chances de survie pour un patient avec une rechute systémique (ou distale) sont minimes. En fait, Crowley et coll. soulignent que les patients développant une rechute systémique (ou distale) entre cinq et dix ans après le diagnostic initial ont une durée médiane de survie de 0,7 an. Si la rechute survient après 10 ans, la durée médiane de survie est de 1,6 an (Crowley 1992).

Suite à la résection de la tumeur qui constitue la première étape du traitement, il peut être indiqué d'envisager un **traitement adjuvant** (section 1.5.1). Le traitement adjuvant est le traitement administré après la résection tumorale dans l'espoir de prolonger la période sans symptômes précédant l'apparition d'une rechute ou, dans de cas rares, prévenir la

rechute. Lorsque la rechute survient, plusieurs options thérapeutiques sont offertes aux patients (section 1.5.2). Comme la durée de survie est minime après l'apparition de la rechute (surtout dans le cas de métastase distale), les agents palliatifs sont privilégiés à ce stade.

Les deux prochaines sections aborderont respectivement les traitements adjuvants et les traitements de la rechute pour les patients atteints du mélanome.

1.5.1 Traitements adjuvants

Le traitement adjuvant est offert aux patients immédiatement après la résection tumorale (voir Figure 1).

Le mélanome est un cancer de type radio-résistant limitant ainsi l'utilisation de la radiothérapie pour augmenter les chances de survie (Lang 1998, Geara 1996). Toutefois, la radiothérapie est utile comme agent palliatif dans les cas de métastases (Lang 1998, Geara 1996).

Généralement, les agents chimiothérapeutiques n'augmentent pas la survie lorsqu'ils sont utilisés comme traitement adjuvant. Une étude randomisée menée avec le dacarbazine (DTIC) par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) n'a pas montré d'avantages en terme de survie (Veronesi 1982 (2)). Une autre étude menée par *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) arrivait à des conclusions similaires (Lejeune 1988). Une troisième étude sur le dacarbazine menée par le *Central Oncology Group* a observé que la survie des patients était meilleure avec le groupe placebo qu'avec le groupe ayant reçu le dacarbazine (Hill 1981).

Le vindésine, un autre agent chimiothérapeutique, n'a pas montré d'avantages en terme de survie (Pectasides 1994). Quirt et coll. ont montré une diminution de 29 % du taux de mortalité ($p=0,08$) avec le lévamisole (Quirt 1991) mais d'autres études menées par Loutfi et Spitler n'ont pas mené aux mêmes conclusions (Loutfi 1987, Spitler 1991).

Plusieurs agents d'immunothérapie ont également été évalués pour le traitement adjuvant du mélanome. Une étude menée par l'OMS n'a pas montré d'avantages à l'administration du Bacille de Calmette Guérin (Cascinelli 1989).

Chez un petit échantillon, Spitler et coll. ont montré une amélioration de survie avec l'administration du GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony - Stimulating Factor) (Spitler 1997). On attend de reproduire ces résultats dans une étude à grand échantillon pour confirmer la place de cet agent dans le traitement du mélanome. L'étude européenne sur le corynebacterium parvum n'a pas montré une augmentation de survie (Thatcher 1986).

Une autre classe d'agents d'immunothérapie étudiée chez les patients atteints du mélanome est la classe des interférons. Les interférons sont une famille de protéines produites par l'organisme. Ils possèdent des activités antivirale, anticancéreuse et immunomodulatrice. Il y a trois types d'interféron : l'interféron alpha, l'interféron bêta et l'interféron gamma. L'interféron alpha est fabriqué par les monocytes, les macrophages et les lymphocytes B. L'interféron bêta est produit par les fibroblastes et les cellules épithéliales tandis que l'interféron gamma provient des lymphocytes T.

Les interférons extraits des leucocytes humains montrent une activité anticancéreuse minime (Legha 1989). Des études cliniques ont été entreprises avec les interférons recombinés afin d'examiner leur potentiel anticancéreux plus à fond. Le Tableau III résume les régimes thérapeutiques et les résultats de ces études (voir Tableau III).

Creagan et coll. ont étudié l'effet de l'interféron alpha 2-a sur la survie des patients atteints du mélanome avec un régime thérapeutique de 20 millions d'unités (MU)/m² d'interféron alpha 2-a administré de façon intramusculaire (IM) trois fois par semaine pour une période de trois mois. Ils ont conclu qu'il n'y avait pas de différence significative en terme de survie entre les patients recevant de l'interféron alpha 2-a et ceux ne recevant aucun traitement adjuvant (Creagan 1995).

Tableau III : Interféron dans le traitement adjuvant du mélanome

Étude	Interféron	Type de mélanome (N)	Dose (/m ²) et voie d'administration	Durée du traitement (mois)	Résultat en terme de survie
Cascinelli et coll. (1994)	IFN alpha 2-a	Stade II (426)	3 Mu 3 fois/semaine SC	36	Données non présentées Différence non significative
Creagan et coll. (1995)	IFN alpha 2-a	Stade I avancé (102) Stade II (160)	20 Mu 3 fois/semaine IM	3	Survie à 5 ans : 54% pour IFN alpha 2-a et 48% pour observation Différence non significative
Meyskens et coll. (SWOG 1995)	IFN gamma	Stade II (74) Stade III (128)	Dose modérée SC	12	Survie à 5 ans : 79% pour IFN gamma et 89% pour observation (stade II) 47 % pour IFN gamma et 57% pour observation (stade III) Différence non significative
Kirkwood et coll. (1996)	IFN alpha 2-b	Stade II (31) Stade III (249)	20Mu I.V. 5 fois/semaine x 4 semaines puis 10Mu SC 3 fois/semaine x 48 semaines	12	Survie à 5 ans : 46% pour IFN alpha 2-b et 37% pour observation Différence significative
Grob et coll. (1998)	IFN alpha 2-a	Stade II (489)	3 Mu 3 fois/semaine SC	18	Survie à 5 ans : 76% pour IFN alpha 2-a et 69% pour observation Différence non significative

Cascinelli et coll. ont aussi évalué l'efficacité de l'interféron alpha 2-a avec un régime thérapeutique de trois MU administré de façon sous-cutanée (SC) trois fois par semaine sur une période de trois ans. Il n'y avait aucune différence de survie entre le groupe traitement et le groupe contrôle (aucun traitement adjuvant) (Cascinelli 1994).

Une essai clinique sur le traitement adjuvant avec l'interféron gamma dirigée par le *SouthWest Oncology Group* a abouti aux mêmes conclusions que les deux études précédentes (Meyskens 1995).

Grob et coll. ont étudié l'effet de l'interféron alpha 2-a sur la survie globale et la durée de la période sans symptômes suivant la résection tumorale. Le régime thérapeutique était une administration sous-cutanée de trois MU trois fois par semaine pour 18 mois. Après un suivi médian de cinq ans, la différence de durée de la période sans symptômes était significativement améliorée avec le traitement d'interféron alpha 2-a versus le groupe contrôle (2,1 années versus 1,3 années). Par contre, la différence de survie globale n'était pas significative au point de vue statistique (Grob 1998).

Un total de 280 patients ont participé à une étude menée par Kirkwood et coll. (l'étude ECOG 1684 : Eastern Cooperative Oncology Group) sur l'efficacité du traitement adjuvant de l'interféron alpha 2-b chez les patients atteints du mélanome (137 dans le groupe contrôle (aucun traitement adjuvant) et 143 dans le groupe traitement). Le régime thérapeutique était étalé sur une période de 52 semaines. Le protocole exigeait que le traitement débute dans les 56 jours suivant la résection tumorale. Le traitement comportait une phase d'induction de quatre semaines où les patients recevaient 20 MU/m² par voie intraveineuse (I.V.) cinq jours par semaine et une phase de maintien de 48 semaines où les patients recevaient 10 MU/m² sous-cutané (SC) trois fois par semaine. En 1996, après une période de suivi médiane de 6,9 ans, Kirkwood et coll. ont trouvé que le groupe recevant l'IFN alpha 2-b à des doses élevées avait un pourcentage de survie sans récurrence (apparition de rechute) plus élevé que le groupe contrôle (36% versus 26%) et cette différence était statistiquement significative (voir Figure 2). La survie à cinq ans était également plus élevée (46% vs 37%) (voir Tableau III). L'interféron alpha 2-b

avait prolongé la période sans symptômes suivant la résection tumorale de 1 à 1,7 ans. La survie médiane a été prolongée de 2,8 ans à 3,8 ans avec le traitement adjuvant d'interféron alpha 2-b (Kirkwood 1996).

Selon cette étude, les probabilités de décès ou de rechute diffèrent selon l'option thérapeutique (IFN alpha 2-b versus non-IFN alpha 2-b). Ces probabilités se retrouvent au Tableau IV.

Tableau IV : Probabilité de décès et de rechute dans l'étude de Kirkwood

Temps de suivi	IFN alpha 2-b (N initial = 143)			non-IFN alpha 2-b (N initial = 137)		
	Rechute	Décès	N*	Rechute	Décès	N*
Après 1 an	0,39	0,24	109	0,48	0,29	97
Entre 1 et 2 ans	0,20	0,20	87	0,22	0,20	78
Entre 2 et 3 ans	0,12	0,12	77	0,16	0,26	58
Entre 3 et 4 ans	0,08	0,08	70	0,12	0,12	51
Entre 4 et 5 ans	0,05	0,07	65	0,08	0,11	45
Entre 5 et 6 ans	0,01	0,06	62	0,05	0,06	42
Entre 6 et 7ans	0,00	0,05	58	0,01	0,04	41

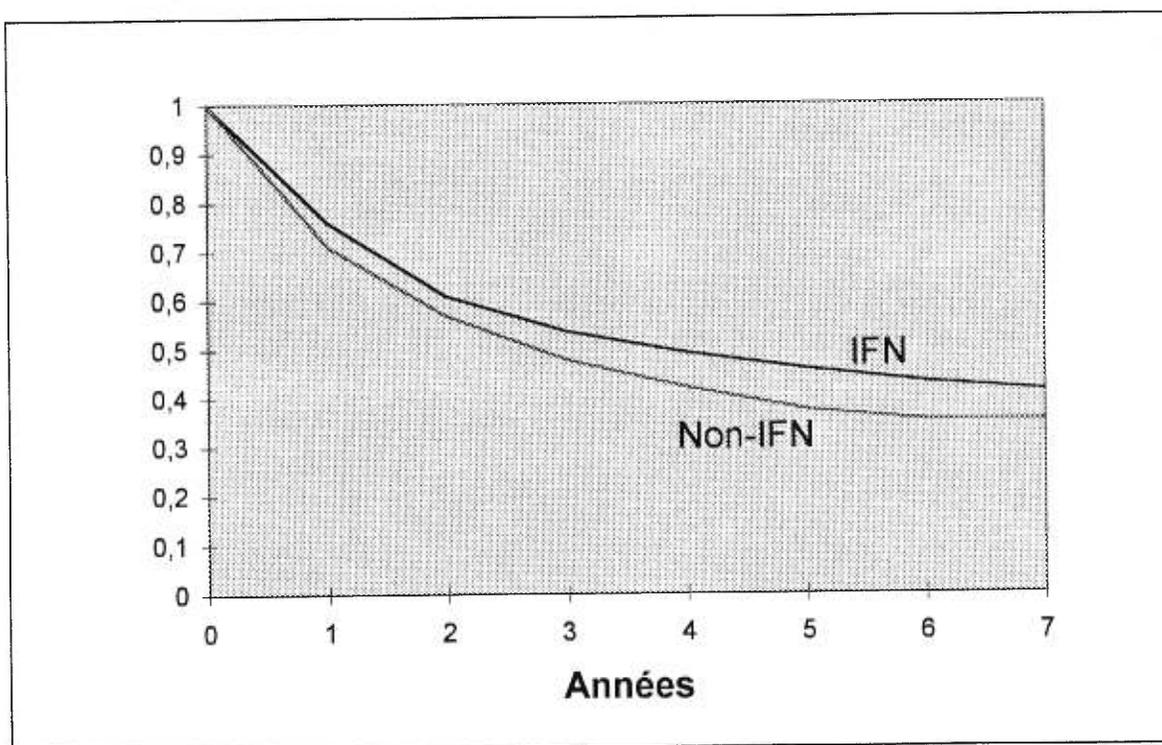
*survivants au terme de la période

Dans cette étude, le traitement adjuvant d'interféron alpha 2-b aux doses prescrites s'est avéré toxique chez plusieurs patients. En effet, plusieurs effets secondaires ressemblant aux symptômes grippaux ont été observés avec ce traitement dont la fatigue (96% des patients), la fièvre (81%), la myalgie (75%), les maux de tête (62%) et les frissons (54%). Les auteurs ont observé de la diarrhée chez 35% des patients et de l'alopécie chez 29%. Les effets myélosuppressifs étaient fréquents dont la neutropénie et la leucopénie qui étaient rapportés pour 92% et l'anémie pour 22% des patients. Une augmentation des enzymes hépatiques était observée chez 63% des patients. En fait, la toxicité hépatique était responsable de la plupart des cas de réduction des doses ou des cas de suspension de traitement et était également la cause des deux décès (Kirkwood 1997 (1)). La sévérité de

la toxicité était évaluée sur une échelle de 1 à 4. Les événements d'une toxicité relevant au moins du 3^{ème} grade étaient observés chez 78 % des patients. Des événements de toxicité de grade 4 ont été notés chez 10 % des patients dont deux décédés.

À cause de la toxicité du traitement, des réductions de doses ou des suspensions temporaires d'injections ont été nécessaires chez 37% et 36% des patients durant la phase d'induction et la phase d'entretien respectivement.

Figure 2 : Courbe de survie (en terme de probabilité) des patients avec et sans le traitement adjuvant d'interféron



1.5.2 Traitements après la rechute

La survie à cinq ans d'un patient avec une rechute systémique (métastase distale) est approximativement de 5 % (Koh 1991, Ho 1995). Malheureusement, il n'existe pas de traitement qui améliore la survie des patients après l'apparition d'une rechute ou d'une métastase distale. La chimiothérapie augmente rarement la survie. Le dacarbazine et, dans

certains cas, le temozolamide sont des agents utilisés en monochimiothérapie. Certaines combinaisons d'agents chimiothérapeutiques donnent des taux acceptables d'activité antitumorales. Une combinaison populaire est le régime de Dartmouth qui utilise le dacarbazine, le carmustine, la cisplatine et le tamoxifen (Del Prete 1984). La combinaison de dacarbazine, de cisplatine et de vinblastine donne également des réponses antitumorales jusqu'à l'ordre de 40% et est utilisée dans certains cas (Cohen 1998).

La radiothérapie dans les cas de rechute est souvent utilisée comment agent palliatif (Lang 1998, Geara 1996).

L'immunothérapie n'est pas une option thérapeutique privilégiée pour ce stade de la maladie et la combinaison d'immunothérapie et de chimiothérapie ne fait qu'augmenter la toxicité et n'offre pas d'avantages en terme de réponse anticancéreuse (Cohen 1998, Falkson 1996, Thomson 1993) .

De plus, des procédures chirurgicales et des techniques d'administration d'agents de chimiothérapie de façon isolée (*isolated limb perfusion*) ne montrent pas de résultats encourageants (Lienard 1994, Rossi 1997, Vaglini 1994).

1.6 Analyses économiques

Une analyse pharmacoéconomique a comme but d'évaluer les conséquences cliniques et financières de traitements alternatifs.

Dans un contexte où les ressources sont limitées, une analyse pharmacoéconomique facilite la comparaison des différentes options thérapeutiques en intégrant la consommation des ressources engendrées par le traitement et les effets du traitement.

Il existe quatre types d'analyse économique: minimisation des coûts, coût-efficacité, coût-utilité et coût-avantage (Drummond 1997). Une brève description de ces quatre types d'étude se trouve au Tableau V. Il existe une variante de l'analyse coût-efficacité qui

s'appelle une étude coût-conséquence. Cette dernière est considérée comme le 5^{ème} type d'étude selon l'OCCETS (OCCETS 1994).

Les études du type coût-efficacité sont souvent utilisées dans le domaine de la santé. Dans le cas où le traitement améliore la survie mais s'accompagne de toxicité et d'effets secondaires, une étude du type coût-utilité est privilégiée. Ce type d'étude intègre des notions de qualité de vie par le biais de différentes techniques. Généralement, une valeur qu'on appelle une utilité, allant de 0 (pire état de santé) à 1 (état de santé parfait), est mesurée et intégrée dans ce type d'étude. L'utilité reflète la préférence pour un état de santé donné.

Tableau V : Types d'analyses économiques

TYPE D'ANALYSE	RESSOURCES	EFFETS SUR LA SANTÉ	RÉSULTAT
Minimisation des coûts	Valeur monétaire	<ul style="list-style-type: none"> • Effets atteints au même degré 	\$
Coût-efficacité	Valeur monétaire	<ul style="list-style-type: none"> • Effet unique atteint à des degrés différents • L'effet est mesuré en unité spécifique 	\$/unité
Coût-utilité	Valeur monétaire	<ul style="list-style-type: none"> • Différents effets atteints à des degrés différents • Les effets sont résumés en année de vie ajustée pour la qualité (QALY) 	\$/QALY
Coût-avantage	Valeur monétaire	<ul style="list-style-type: none"> • Différents effets atteints à des degrés différents • Les effets sont mesurés en valeur monétaire 	\$

Nous discuterons dans cette section des analyses économiques du traitement d'IFN alpha 2-b (le protocole de Kirkwood). Ce dernier est le seul traitement adjuvant qui a amélioré la survie des patients atteints du mélanome. Le prix unitaire d'un Mu de ce traitement étant approximativement 14\$ CAN, le coût de ce traitement est considéré élevé aux doses préconisées par le protocole de Kirkwood (20 Mu/ m² 5 fois par semaine pour 4 semaines et 10 Mu/ m² 3 fois par semaine pour 48 semaines). Si nous considérons une surface corporelle moyenne de 1,73 m² et si nous supposons que le patient suit de façon régulière son traitement (sans arrêts ni suspensions de doses), le coût uniquement pour le traitement d'IFN monterait à 44 500\$.

Dans les prochaines pages, l'IFN signifiera interferon alpha 2-b afin d'alléger le texte.

Hillner et coll. (1997) ont fait des analyses de type coût-efficacité et coût-utilité du traitement adjuvant de l'IFN chez les patients atteints de mélanome. Les auteurs, dont Kirkwood, ont conçu un modèle de Markov ayant quatre états :

- état sous traitement d'IFN
- état sans symptômes
- état de rechute
- état de décès

La transition dans ce modèle de Markov se déroule comme indiqué à la Figure 3. Les patients, après leur résection tumorale reçoivent le traitement d'IFN. Après ce traitement, ils transitent vers un des trois états suivants : état sans symptômes, état de rechute, état de décès. Si le patient transite vers l'état de rechute à la fin du cycle (période d'un an), il pourra retourner vers l'état sans symptômes à la fin du cycle suivant, rester dans l'état de rechute ou transiter vers l'état de décès. Généralement, une fois que la rechute survient, quelques rares cas retournent à l'état sans symptômes et la plupart des patients transitent vers l'état de décès. Les patients qui transitent vers l'état de décès sortent du modèle.

Ce modèle de Markov aux cycles annuels s'étend sur 35 ans, soit l'espérance de vie de 85 ans moins l'âge moyen des patients dans l'étude de Kirkwood (50 ans). Pour les cinq premières années, les probabilités de survie ont été prises dans l'article de Kirkwood. De la 6^{ème} à la 35^{ème} année, les auteurs ont intégré dans le modèle les taux de rechute retrouvés dans les études auprès des patients atteints du mélanome. Évidemment, les données de taux de rechute utilisées pour la période allant de la 6^{ème} à la 35^{ème} année ne sont pas spécifiques au traitement adjuvant d'IFN mais à la maladie sous-jacente.

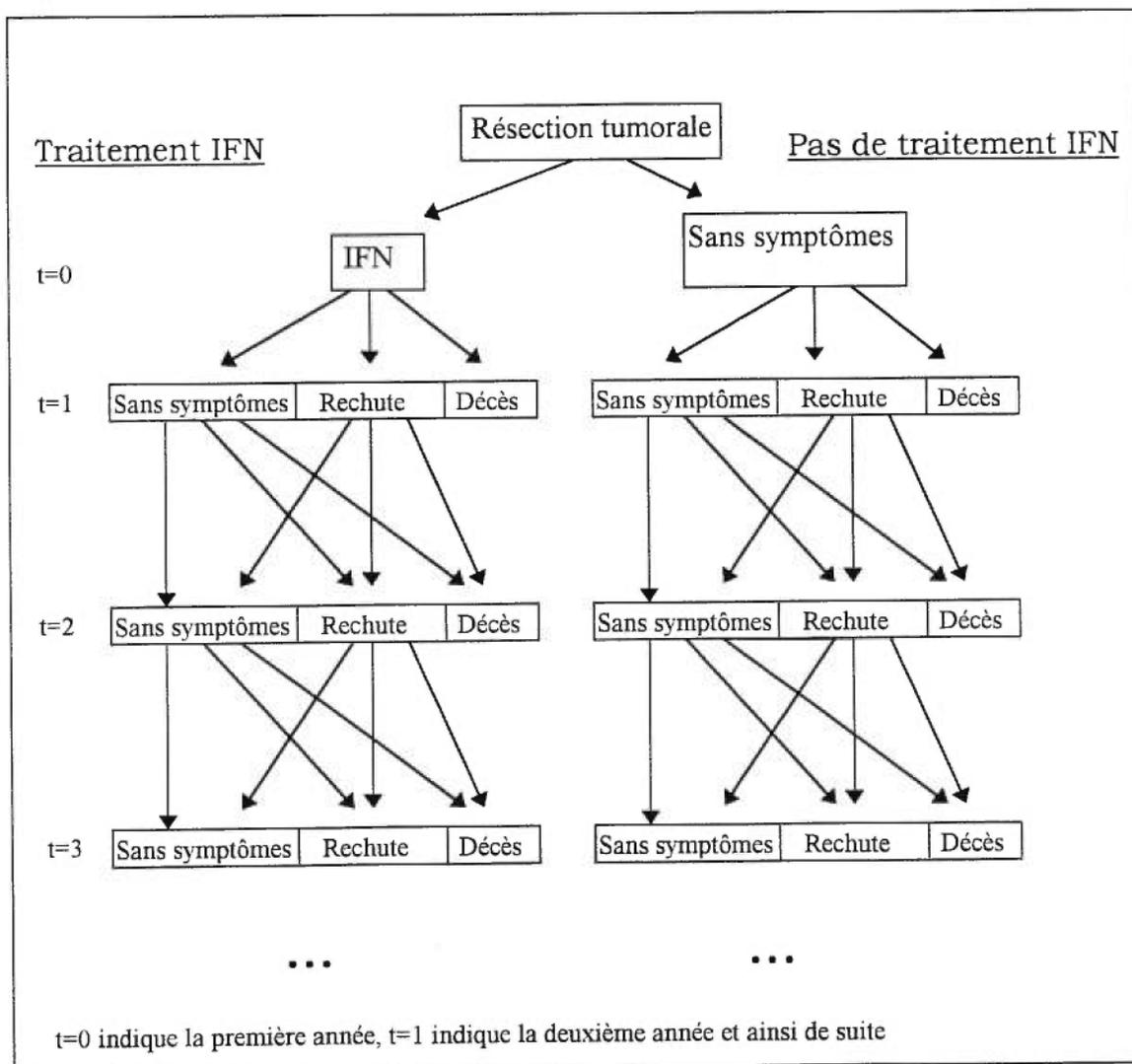
La perspective pour la mesure des coûts n'est pas clairement indiquée mais semble être celle des tiers-payeurs. Les auteurs ont estimé les coûts liés à l'état de traitement sous IFN et à l'état de rechute à l'aide d'un panel d'experts. Ils ont supposé qu'aucun coût n'était associé à l'état sans symptômes et à l'état de décès. Les auteurs n'ont pas tenu compte des coûts liés au traitement des effets secondaires ou des complications liés au traitement avec IFN. Les éléments de coûts considérés pour l'état sous traitement d'IFN étaient les visites médicales, le temps des infirmières et les doses d'IFN. Les éléments de coûts pour l'état de rechute étaient les visites médicales, le temps des infirmières, l'hospitalisation et les traitements de rechute. Aucun coût indirect n'a été considéré.

Les chercheurs ont utilisé des valeurs d'utilité arbitraires pour l'état sous traitement d'IFN et pour l'état de rechute afin d'estimer le coût-utilité du traitement d'IFN. Selon les auteurs, ces valeurs d'utilité s'approchent de celles retrouvées dans les autres affections malignes. Ainsi, l'état sous traitement d'IFN a reçu une valeur de 0,8 pour la phase d'induction (1 mois) et de 0,7 pour la phase de maintien (11 mois). Ils ont accordé une valeur de 0,5 à l'état de rechute et ils ont respectivement donné les valeurs de 1 et 0 à l'état sans symptômes et à l'état de décès.

Les auteurs ont considéré deux horizons analytiques. Le premier avait la même durée que la période de suivi dans l'étude de Kirkwood soit sept ans. Le deuxième s'étalait sur 35 ans. En tenant compte des valeurs d'utilités, ils ont trouvé des ratios coût/utilité (C/U) de 43 200\$ US /QALY pour l'horizon analytique de sept ans et de 15 200 \$ US /QALY

pour l'horizon analytique de 35 ans. En faisant une simple analyse coût-efficacité (C/E), les auteurs ont trouvé des ratios de 32 600\$ US /année de vie sauvée et de 13 700 \$ US /année de vie sauvée pour les horizons analytiques de sept ans et de 35 ans respectivement. Ils ont conclu que ce traitement se comparait bien aux autres traitements anticancéreux en terme des ratios coût-utilité et coût-efficacité.

Figure 3 : Schématisation du modèle de Markov de l'analyse économique d'Hillner



Messori et coll. (Messori 1997) ont évalué le coût-efficacité de l'IFN alpha 2-b dans le contexte du système des soins de santé en Italie. Pour les sept premières années, ils ont appliqué les probabilités de survie retrouvées dans l'étude de Kirkwood. Ils ont tracé une

courbe de survie et ils l'ont extrapolée jusqu'à 30 ans. La différence de survie entre les options thérapeutiques (IFN et non IFN) était obtenue à partir de cette courbe.

Une perspective sociétale est clairement indiquée par les auteurs mais ils ne considèrent pas les coûts indirects (pertes de productivité). Tout comme l'analyse de Hillner et coll., ils ont mesuré les ressources et les coûts associés au traitement d'IFN à l'aide d'un panel d'experts (visites médicales, infirmières, doses d'IFN, tests de laboratoire). Par contre, les auteurs ne tiennent compte que des coûts reliés à l'état sous traitement d'IFN car ils considèrent que les coûts reliés aux autres états de santé (état de rechute, état sans symptômes, état de décès) sont égaux dans les deux options. En fait, le modèle étant plus simple que celui d'Hillner, ils n'ont pas distingué plusieurs états de santé (sous traitement d'IFN, sans symptômes, rechute, décès). De plus, ils ne considèrent ni les coûts reliés à la toxicité ou aux complications du traitement ni les notions de qualité de vie ou d'utilité. Avec un ratio de 16 467 \$ US /année de vie sauvée, les auteurs concluent que le traitement d'IFN selon le protocole de Kirkwood est un traitement adjuvant ayant un coût-efficacité favorable chez les patients atteints du mélanome.

Un résumé de la méthodologie des analyses économiques d'Hillner et de Messori se retrouve au Tableau VI.

Cole et coll. (1996) ont cherché à déterminer sous quelles conditions l'administration d'IFN demeurait avantageux en terme de QTWiST (Quality adjusted Time Without Symptoms ou temps sans symptômes ajusté pour la qualité) en tenant compte de la réduction de la qualité de vie dû à la toxicité de l'IFN et dû à la rechute. La toxicité de grade 3 ou 4 sous traitement d'IFN était considéré.

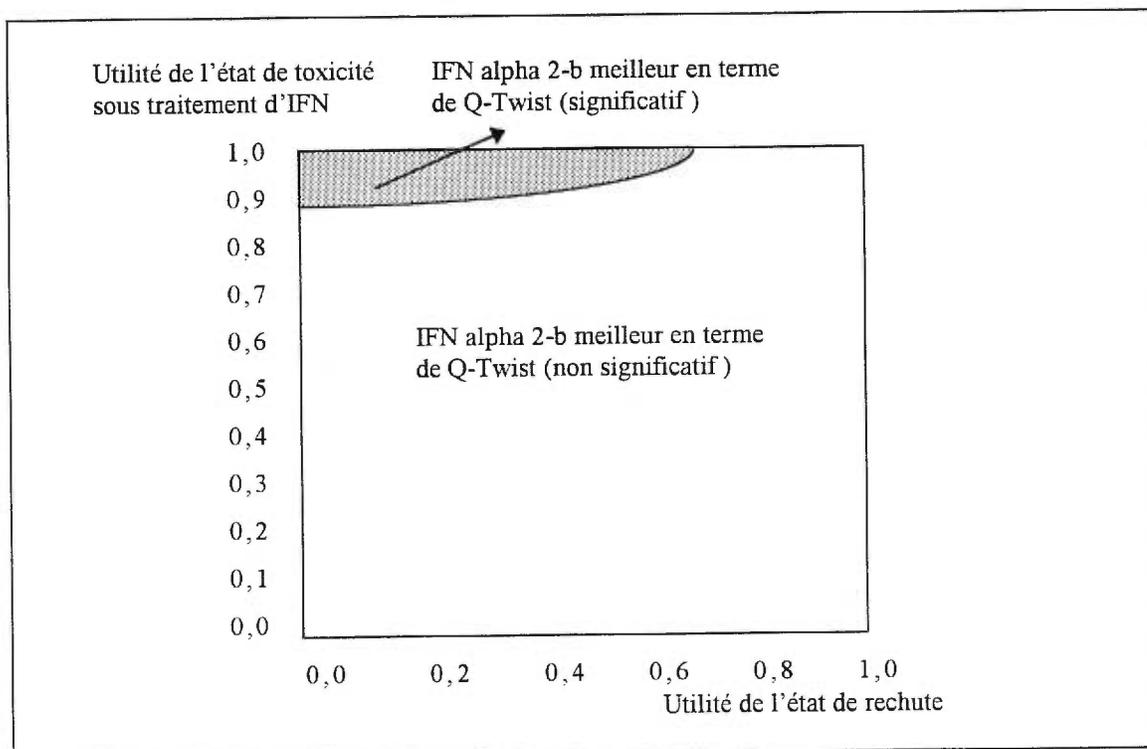
Tableau VI : Méthodologie des analyses économiques d'Hillner et Messori

ÉTUDES	HILLNER ET COLL.	MESSORI ET COLL.
Modèle d'efficacité	Modèle de Markov	Courbe de survie
Source des données d'efficacité	<ul style="list-style-type: none"> • Kirkwood et coll. pour les cinq premières années • Extrapolation : taux de rechute observé chez les patients atteints du mélanome (Slingluff, Balch) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kirkwood et coll. pour les sept premières années • Extrapolation : prolongement de la courbe à partir de sept ans (Fonction de Gompertz)
Mesure des utilités	Estimée par les auteurs	Aucune
Perspective des coûts	Tiers-Payeurs	Sociétale (sans les coûts indirects)
Mesure des coûts	Panel d'experts pour les états : <ul style="list-style-type: none"> • sous traitement d'IFN • rechute 	Panel d'experts pour l'état : <ul style="list-style-type: none"> • sous traitement d'IFN
Taux d'actualisation	3%	5%

Les auteurs n'ont pas mesuré une valeur spécifique associée à ces deux états auprès des patients. Il s'agit simplement d'une étude théorique de type " threshold ". Les chercheurs ont fait des simulations du Q-TWiST avec différentes valeurs d'utilités pour l'état de toxicité sous traitement d'IFN et l'état de la rechute. Les durées pour les périodes de toxicité et sans symptômes ainsi que la durée de la survie selon l'option thérapeutique (IFN et non IFN) étaient basées sur les données de l'étude de Kirkwood. Les auteurs ont conclu que l'utilité de l'état de rechute devrait au minimum être inférieure à 0,7 et que l'utilité de l'état de toxicité (3^{ème} ou 4^{ème} grade) sous traitement d'IFN devrait au moins être supérieure à 0,9 pour que la différence entre les Q-TWiST des deux options puisse

montrer un avantage *significatif* au point de vue statistique en faveur du traitement d'IFN (voir Figure 4).

Figure 4 : Analyse de Cole et coll. sur les valeurs d'utilité favorisant le traitement adjuvant d'IFN alpha 2-b



1.7 But de l'étude

Le mélanome figure parmi les cancers les plus virulents. Il s'agit de la tumeur ayant un des plus grands potentiels de métastases parmi les tumeurs humaines. Une tumeur de quelques millimètres peut être responsable de métastases polyviscérales rapides et peut s'avérer fatale (Legha 1989). Le taux annuel d'incidence de cette affection augmente de façon inquiétante. Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif pour ce type de cancer. La chimiothérapie, la radiothérapie et la résection des ganglions lymphatiques n'améliorent pas la survie des patients.

Le traitement adjuvant d'IFN selon le protocole de Kirkwood était le premier traitement à montrer une augmentation significative de survie chez les patients atteints de mélanome après une résection tumorale. Par contre, l'IFN utilisé à des hautes doses comme celles préconisées par l'étude de Kirkwood est non seulement un traitement très coûteux mais aussi un traitement toxique.

Dans un contexte où les coûts des traitements ne cessent d'augmenter et où le budget des tiers-payeurs reste limité, il faut confronter de façon adéquate les coûts engendrés par le traitement à ses effets afin de permettre la prise de décisions éclairées.

Logiquement, personne ne s'engagerait dans un traitement sans connaître les conséquences de ce traitement. Si la personne en connaissait les conséquences, elle ne s'engagerait pas avant de connaître le coût du traitement. Les analyses pharmacoéconomiques tiennent compte de ces deux facteurs.

Les ressources étant rares, les décideurs doivent faire des choix et privilégier certains traitements plutôt que d'autres. Jusqu'à maintenant, les analyses économiques sur le traitement d'IFN alpha 2-b n'ont pas mesuré directement les coûts engendrés par ce traitement. Elles n'ont qu'estimé ces coûts à l'aide d'un panel d'experts. Une mesure des coûts engendrés par le traitement auprès d'un échantillon de patients recevant ce traitement peut donc être utile.

Le traitement d'IFN alpha 2-b est un traitement toxique mais les analyses économiques précédentes n'ont pas considéré les coûts liés aux traitements des effets secondaires ni les coûts associés aux complications qu'engendre ce traitement. De plus, ce traitement étant toxique, la qualité de vie des patients en est affectée. En conséquence, il faut également intégrer des notions de qualité de vie dans l'analyse pharmacoéconomique.

À notre connaissance, il n'existe pas d'étude ayant mesuré directement auprès des patients ou d'un autre échantillon de la population, la qualité de vie ou la préférence relative pour l'état de santé sous traitement d'IFN. Les études précédentes ont au mieux

estimé l'utilité de façon arbitraire. L'Office Canadien de Coordination de l'Évaluation des Technologies de la Santé (OCCETS 1994) recommande, par le biais de ses lignes directrices, de mesurer et d'intégrer la notion de qualité de vie dans les études pharmacoéconomiques.

Comme mentionné auparavant, une analyse économique qui tient compte des notions de qualité de vie en intégrant des valeurs d'utilité se nomme une étude coût-utilité. Plusieurs auteurs croient qu'une étude coût-utilité est une analyse plus complète et devrait être privilégiée à d'autres analyses de type pharmacoéconomiques (Drummond 1997, Johannesson 1996).

Au Québec, l'IFN alpha 2-b est utilisé couramment chez les patients avec un mélanome de stade III. Par contre, en raison de leurs lacunes et de l'intransférabilité des résultats observés dans le système des soins d'Italie et des États-Unis, les analyses économiques publiées nous informent peu quant au coût-efficacité ou coût-utilité de ce traitement dans le contexte du système des soins québécois.

En conséquence, nous avons réalisé une analyse pharmacoéconomique de type coût-utilité de l'IFN comme traitement adjuvant chez les patients atteints de mélanome (stade III). L'étude porte sur la situation de patients Québécois selon la perspective du tiers-payeur. Nous comparons l'impact clinique et économique de ce traitement à l'absence de traitement adjuvant.

Les objectifs spécifiques de notre analyse sont les suivants :

1. Établir un modèle d'efficacité qui permet de déterminer le gain de survie attribuable au traitement adjuvant d'IFN alpha 2-b à partir des données de l'étude de Kirkwood et des données de survie retrouvées dans la littérature scientifique chez les patients atteints du mélanome après résection tumorale.
2. Mesurer les utilités afin d'intégrer les notions de qualité de vie dans le modèle et ainsi tenir compte de la toxicité résultant du traitement adjuvant d'IFN alpha 2-b.

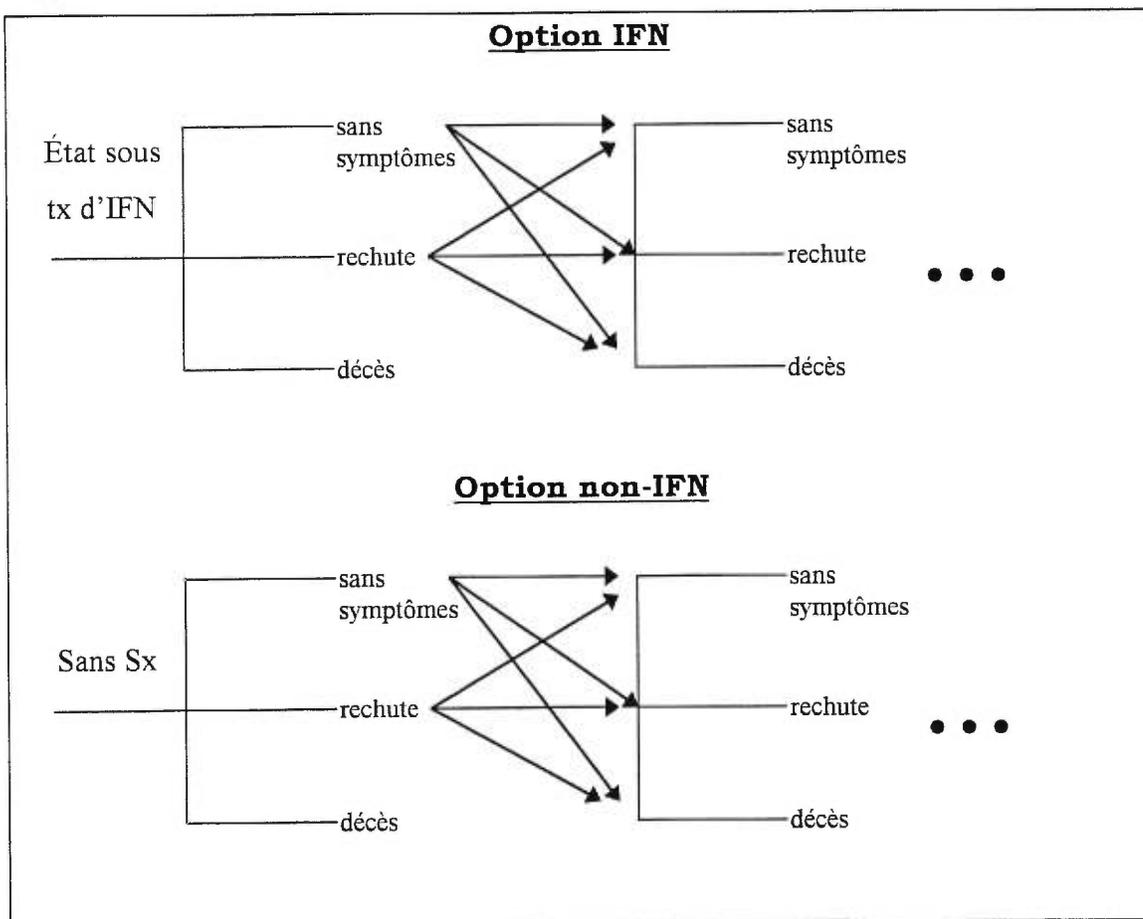
3. Mesurer tous les coûts engendrés par ce traitement et spécifiques à celui-ci en incluant les coûts associés aux traitements des complications et des effets secondaires.

Ainsi, cette analyse nous permettra de discuter de façon plus éclairée de la place de ce traitement adjuvant dans la thérapie du mélanome au Québec.

2. MÉTHODOLOGIE

Notre étude est une analyse de type coût-utilité du traitement adjuvant d'interféron alpha 2-b (IFN) chez les patients atteints du mélanome. Les résultats sont formulés en terme de dollars par année de vie sauvée ajustée par la qualité (\$/QALY). Le terme adjuvant indique que le traitement est administré après une résection tumorale. Notre comparateur est l'option où aucun traitement n'est administré après résection tumorale. À l'image de Hillner et coll., nous avons conçu un modèle comportant quatre états : état sous traitement d'IFN, état sans symptômes, état de rechute et l'état de décès (voir Figure 5).

Figure 5 : Illustration du modèle de survie



Nous avons conçu un modèle pour chacune des options (IFN et non IFN) afin de tenir compte des gains de survie attribuables au traitement adjuvant d'IFN. Le modèle

comporte les quatre états de notre analyse et un horizon analytique de 35 ans. Nous avons choisi cet horizon analytique car une étude portant sur des années de vie sauvées ne peut être limitée à un court horizon analytique. Le choix de 35 ans est basé sur la différence d'une espérance de vie de 85 ans et l'âge moyen (50 ans) des patients atteints du mélanome dans l'étude de Kirkwood. Une analyse de sensibilité avec un horizon analytique de sept ans (période de suivi médian dans l'étude de Kirkwood) sera effectuée pour des fins de comparaison.

Kirkwood et coll. ont présenté les probabilités de se trouver dans chacun des quatre états à la fin de chaque année. Ceci nous a amené à considérer le postulat suivant : les événements (probabilité de se trouver dans un état de santé) se produisent à la fin de chaque année et le patient reste dans l'état de santé pour l'année complète (12 mois).

Notre modèle considère qu'un patient qui reçoit le traitement d'IFN reste dans l'état sous traitement d'IFN pour l'année complète (la première année) avant de transiter vers l'état sans symptômes, l'état de rechute ou l'état de décès à la fin de l'année (Figure 5). S'il transite vers l'état sans symptômes à la fin de cette première année, il restera dans cet état pour l'année complète (la deuxième année) avant de transiter vers un autre état à la fin de l'année et ce selon les probabilités retrouvées dans l'étude de Kirkwood. Les patients qui ne reçoivent pas le traitement d'IFN passent directement vers l'état sans symptômes suite à la résection tumorale et, par après, suit le même cheminement décrit ci-dessus (Figure 5). Dans notre modèle, l'année 0 représente la première année suivant la résection tumorale (jour 1 jusqu'au dernier jour de l'an 1). L'année 1 représente la deuxième année après la résection tumorale.

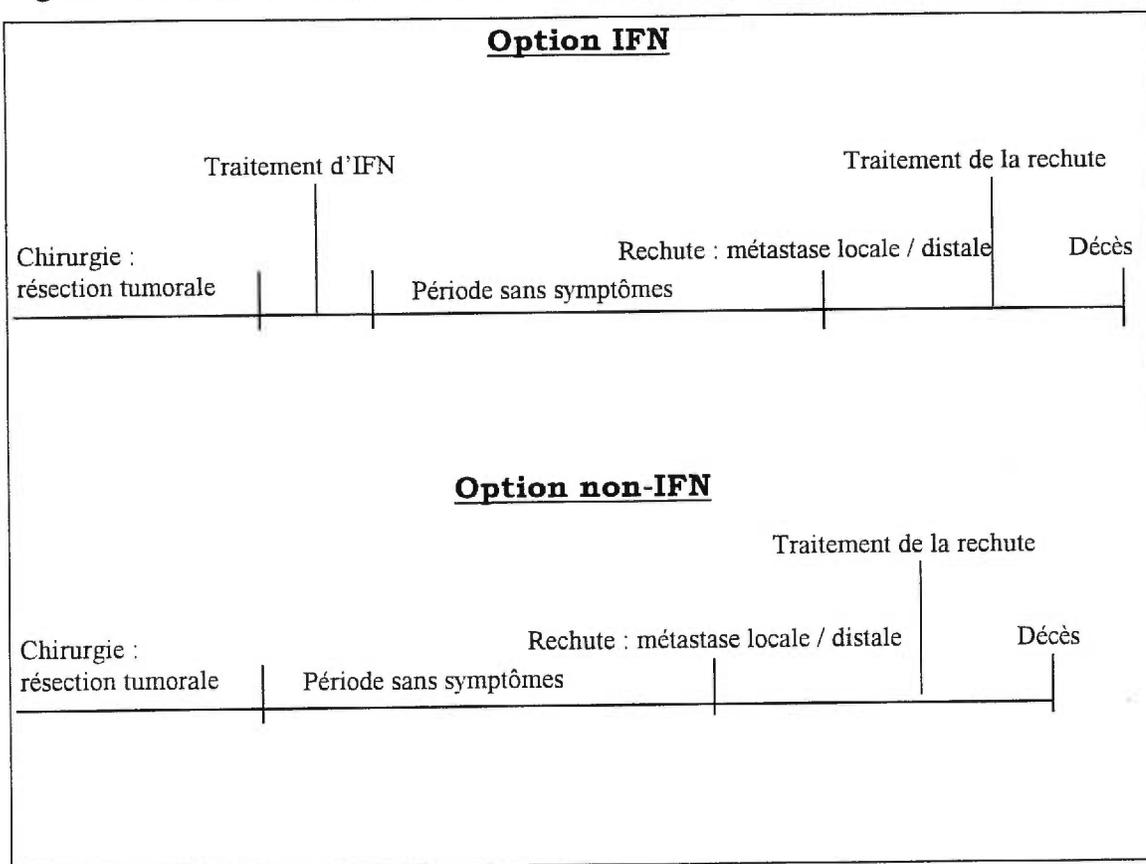
Le déroulement commun de mélanome selon les options est illustré à la Figure 6. Comme notre modèle ne considère que la situation au terme d'un cycle d'un an (conséquence des données existantes), notre modèle prévoit un passage direct de l'état sans symptômes vers l'état de décès ou de l'état sous traitement d'IFN vers l'état de rechute sans passer par l'état intermédiaire.

Il est assumé que les coûts et consommation de ressources avant la résection tumorale (étape de dépistage et diagnostic) ainsi que la résection tumorale sont équivalents chez les deux groupes (IFN et non-IFN). Il est également assumé que le taux de probabilité d'une rechute après sept ans est équivalent dans les deux groupes et qu'aucune différence en terme de coûts ou nature de traitement existe entre les deux groupes une fois que la rechute survient.

En intégrant dans notre modèle les probabilités de se trouver dans chacun de ces états selon l'option (IFN, non-IFN) nous pouvons déterminer le gain de survie associé au traitement adjuvant d'IFN. De plus, en mesurant et en intégrant les utilités (valeurs de préférence pour un état de santé), nous tenons compte de l'impact de ce traitement sur la qualité de vie. D'autre part, la mesure des coûts pour chacun de ces états et par conséquent la différence de coûts selon chaque option (IFN, non-IFN) nous permettra de considérer l'impact économique de ce traitement.

Dans ce chapitre nous décrivons la méthodologie adoptée pour la mesure des utilités, la mesure des coûts et la conception du modèle d'efficacité.

Figure 6 : Déroulement de la maladie selon l'option thérapeutique



2.1 Mesure des utilités

Pour une étude du type coût-utilité, il faut mesurer des valeurs appelées des utilités.

« Dans un sens technique strict (commun en science décisionnelle), l'utilité est une mesure cardinale de la préférence ou de la désirabilité d'un état de santé particulier ou d'un résultat particulier sur le plan de la santé, établie dans des conditions d'incertitude. Dans un sens plus général, les termes d'utilité et préférence sont souvent employés (surtout en économie) de manière interchangeable. » (OCCETS 1994)

En fait, une utilité est une valeur allant de 0 à 1 et reflétant le degré de préférence pour un état de santé. Généralement, 0 correspond au pire état de santé possible et 1 correspond au meilleur. Souvent, une utilité ayant une valeur de zéro correspond à la mort et celle ayant une valeur égale à 1 est associée à l'état de parfaite santé. Les utilités servent à

pondérer les années de vie gagnées avec une option thérapeutique afin de nous donner des QALY (Quality Adjusted Life Years) ou années de vie ajustées pour la qualité.

Ainsi, un traitement qui prolonge la vie d'un patient pour un certain nombre d'années durant lesquelles la qualité de vie est affectée sera considéré comme une option moins favorable qu'un traitement qui prolongera la vie du patient pour un même nombre d'années durant lesquelles la qualité de vie est supérieure.

2.1.1 Choix de l'outil

Le Pari Standard (Standard Gamble) et le Marchandage du Temps (Time Trade-Off) sont reconnus comme étant les deux stratégies permettant une mesure acceptable des utilités associés aux différents états de santé (Drummond 1997, Johannesson 1996, Torrance 1976).

Le Pari Standard est une « méthode permettant de mesurer l'utilité directement ; elle repose sur les axiomes fondamentaux de la théorie de l'utilité attendue de von Neumann et Morgenstern. On obtient une cote d'utilité en déterminant les probabilités que le répondant n'ait pas de préférence pour une issue incertaine (le pari) et une issue certaine. » (OCCETS 1994) L'issue certaine correspond à l'état de santé que l'on désire évaluer et le pari consiste généralement à une probabilité $1-p$ de décéder immédiatement et une probabilité p d'être en parfaite santé.

Comme défini ci-dessus, le Pari Standard est une stratégie de mesure d'utilité ayant un fondement théorique très solide (von Neumann 1953) mais, malheureusement, elle est difficile à administrer (Dolan 1996 (1), Drummond 1997, Johannesson 1996). Souvent les répondants ont de la difficulté à comprendre les notions de probabilité que comporte cette méthode. Le Marchandage du Temps (Time Trade-Off) étant plus facile à expliquer, est utilisé plus couramment afin d'obtenir des utilités bien que certains disent qu'il ne respecte pas les principes théoriques des utilités, lesquels exigent que les préférences soient établies dans un contexte d'incertitude (Dolan 1996 (1), Drummond 1997, Johannesson 1996).

Le Marchandage du Temps est une méthode qui a été développée par Torrance et coll. dans le but de fournir une technique de mesure de préférence donnant des résultats comparables au Pari Standard mais étant plus simple à administrer que ce dernier (Torrance 1972). Cette méthode est devenue populaire grâce au fait qu'elle a été souvent utilisée par les chercheurs du domaine avec des résultats satisfaisants (Johannesson 1996).

Stiggelbout et coll. ont observé que le Marchandage du Temps est une méthode valable pour déceler les utilités des états de santé reliés aux affections cancéreuses (Stiggelbout 1995).

Une étude empirique par Bleichrodt et coll. a démontré que le Marchandage du Temps présentait une corrélation supérieure à une simple échelle visuelle (Visual Analog Scale) et au Pari Standard avec l'ordre établi (ranking) par les répondants des différents états de santé (non cancéreux) (Bleichrodt (In press)). Dolan et coll. ont étudié le Pari Standard et le Marchandage du Temps et ils ont trouvé que le Marchandage du Temps était une méthode plus appropriée car les répondants le comprenaient plus facilement et les résultats obtenus reflétaient l'ordre que les répondants accordaient aux états de santé. De plus, le Marchandage du Temps présentait une corrélation *test-retest* ($r=0,81$) qui était meilleure que celle obtenue avec le Pari Standard ($r=0,63$) (Dolan 1996 (1)).

Vu toutes ces raisons et le fait que le Marchandage du Temps est considéré comme un outil plus facile à administrer que le Pari Standard, nous l'avons choisi pour mesurer les utilités (reflets de la qualité de vie) des états de santé dans notre modèle d'analyse du traitement adjuvant d'IFN chez les patients atteints de mélanome.

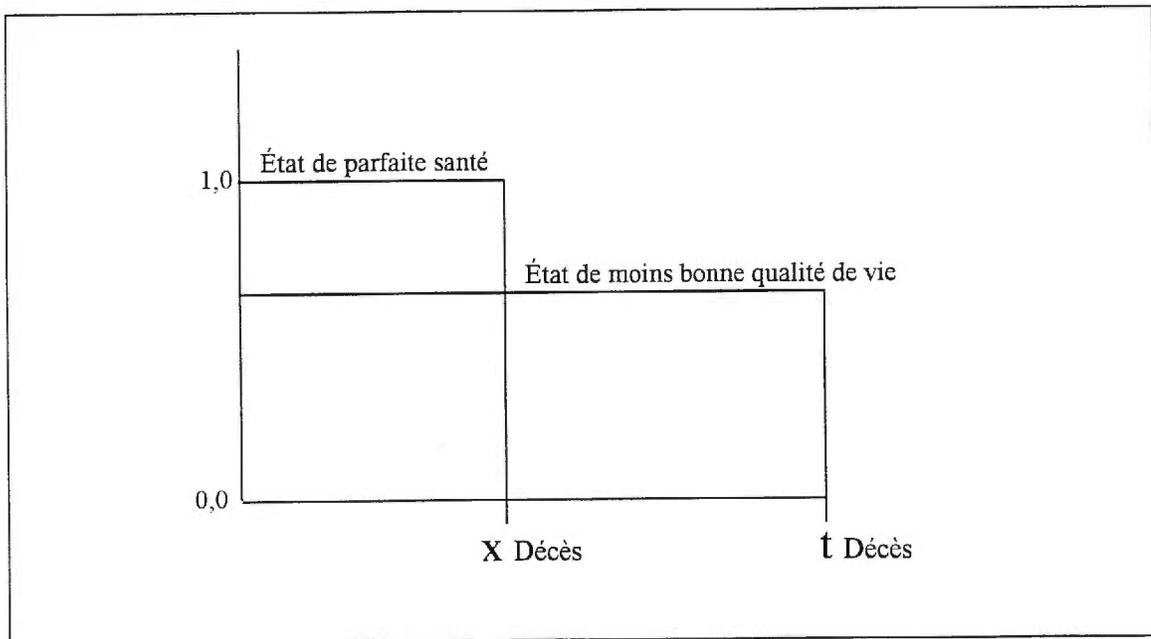
2.1.2 Explication de l'outil

Le Marchandage du Temps ou Time Trade-Off (TTO) est un outil de mesure qui par le moyen de marchandage d'années de vie permet de mesurer la préférence relative que le sujet accorde à un état de santé donné.

D'abord, on offre au répondant le choix de vivre un nombre t d'années de vie dans un état de parfaite santé (meilleur état de santé possible) et le même nombre t d'années dans un état de moins bonne qualité de vie (voir Figure 7). Logiquement, le répondant choisira l'état de parfaite santé avec le nombre t d'années de vie. Ensuite, on diminue la durée de l'état de parfaite santé à x et on offre au répondant le choix de vivre x nombre d'années de vie dans l'état de parfaite santé ou t nombre d'année dans l'état de moins bonne qualité de vie ($x < t$). En proposant diverses valeurs x , on cherche la valeur x où le répondant considère que les deux options sont équivalentes (point d'indifférence). Cela indique le point d'arrêt. L'utilité est alors obtenue par x/t .

Par exemple, si un répondant considère équivalentes 6 années de vie dans un état de parfaite santé et 10 années de vie dans un état de santé avec une moins bonne qualité de vie, l'utilité de ce dernier sera de $(6/10) 0,6$.

Figure 7 : Marchandage du Temps (Time Trade-Off)



2.1.3 Description des états

Le Marchandage du Temps, comme expliqué à la section précédente, offre aux répondants de faire un choix entre deux états de santé ayant des durées spécifiques. Il est nécessaire que le répondant comprenne les deux états de santé. L'état de parfaite santé que nous nommerons l'état de santé A n'est pas difficile à faire comprendre. Par contre, l'état de moins bonne qualité de vie que nous nommerons l'état de santé B demande plus d'explication. L'état de santé B est l'état pour lequel nous essayons de déterminer l'utilité. Si le répondant est un patient qui vit dans l'état de santé B alors il suffit simplement de rappeler au répondant que l'état de santé B est l'état dans lequel il vit. Si le répondant n'est pas un patient qui vit dans l'état de santé B, il faut lui expliquer clairement cet état de santé. Ainsi, une description adéquate est de mise pour les répondants qui ne vivent pas et qui n'ont jamais vécu dans l'état de santé que nous évaluons.

Nous sommes basés sur l'article de Cole (Cole 1996) et sur le modèle d'Hillner (Hillner 1997) pour définir des états de santé que vivent les patients atteints de mélanome après une résection tumorale avec ou sans traitement d'IFN.

D'après ces deux articles, notre modèle requiert des utilités ou des valeurs de préférence pour quatre états de santé :

- Mort
- État sans symptômes : état de santé sans signes de rechutes ou de symptômes cliniques
- État sous traitement d'IFN : état de santé sous traitement adjuvant d'interféron alpha 2-b suivant la résection tumorale
- État de rechute systémique : état de santé suivant l'apparition d'une métastase distale

Nous avons accordé une valeur de 0 à l'état de « mort » et une valeur de 1 à l'état « sans symptômes ». Donc, il nous fallait des utilités pour les deux autres états de santé : sous traitement d'IFN et en rechute systémique.

Il est important de souligner le fait que nous ne tenons pas compte de l'état de rechute locale car presque tous les patients qui reçoivent le traitement adjuvant d'IFN sont des patients du stade III (89 % des patients dans l'étude de Kirkwood, 100 % des patients suivis à l'hôpital Royal-Victoria (voir section 2.2.1)). Or, nous considérons le fait que les patients avec un stade avancé (stade III) transitent la plupart du temps vers le stade IV (rechute systémique). Ils peuvent également transiter vers l'état de rechute locale mais ceci étant rare (Koh 1991), nous l'avons éliminé afin de simplifier le modèle.

Nous avons donc décrit ces deux états de santé afin de permettre la mesure de leurs utilités par le biais de l'outil du Marchandage du Temps.

Les descriptions de ces deux états ont été développées d'après une revue de la littérature (Cole 1996, de Takats 1998, Houghton 1996, Kiley 1998, Kirkwood 1996, Kirkwood 1997(1), Négrier 1997, Pensiero 1995, Rossi 1997, Sigurdardottir 1996(1), Sigurdardottir 1996(2), Sollner 1997) et en consultation avec le Dr Susan Burdette-Radoux, oncologue à l'hôpital Royal-Victoria. Vous retrouverez la description de l'état sous traitement d'IFN à la Figure 8 et celle de l'état de rechute à la Figure 9.

Précisons que l'état de rechute est un état de durée limitée qui se termine par le décès alors que l'état sous traitement d'IFN est un état de santé **temporaire** qui se termine par le passage à un état qui peut varier (section 2.1.4). Furlong et coll. privilégient une description explicite des états de santé temporaires et nous croyons qu'une description plus élaborée est de mise pour notre étude (Furlong 1990). Il ne faut pas induire non plus une surcharge cognitive chez les répondants au risque qu'ils ne comprennent plus la description de l'état. Ainsi, nous avons décidé de décrire simplement les points principaux

de l'état de santé en prenant soins d'expliquer la nature de l'état, le déroulement de l'état et les risques encourus (voir Figures 8 et 9).

La conception de cet outil de mesure d'utilité a été inspirée par le document de Furlong et coll. sur l'instrumentation et le développement des outils de mesure d'utilité des états de santé (Furlong 1990).

Figure 8 : Description de l'état sous traitement

Description de l'état sous traitement

Imaginez que vous suivez un traitement qui vous oblige à aller dans une clinique externe pour recevoir un médicament, par la voie intraveineuse (injection), pendant 20 minutes. Vous devrez faire cela 5 jours sur 7 pour le 1^{er} mois.

Puis, pour les 11 mois qui suivent, vous, ou un membre de votre famille, allez vous administrer le médicament par la voie sous-cutanée 3 fois par semaine (par exemple : le lundi, le mercredi et le vendredi). Cela veut dire que vous allez vous piquer sous la peau de la cuisse, de l'abdomen, des bras ou autres régions qui seront indiquées par votre médecin.

Au cours des 12 mois, vous allez visiter votre médecin une fois par mois.

Ce médicament cause certains effets secondaires. Les effets secondaires les plus couramment rencontrés sont ceux ressemblant aux symptômes de la grippe comme la fatigue, la fièvre, les maux de tête, les frissons, la nausée (envie de vomir) et la perte d'appétit.

Ce médicament pourrait également affecter le fonctionnement de votre foie mais le médecin le saura par les tests de laboratoire et la dose de votre médicament sera diminuée avant que quelque chose de grave n'arrive à votre foie.

Pour pallier certains effets, on vous demandera de prendre plus de liquide et de prendre certains médicaments comme le Tylenol® (en cas de fièvre surtout).

Figure 9 : Description de l'état de rechute

Description de l'état rechute

Vous apprenez que vous avez une tumeur qui est réapparue. Votre médecin vous dit que vos chances de survie sont minimes. En fait, il vous annonce qu'il ne vous reste probablement qu'environ 12 mois à vivre.

On vous dit aussi que vos poumons, votre foie ou vos os seront probablement affectés par votre maladie.

Quand ces organes seront affectés par la progression de la tumeur, ils deviendront de moins en moins fonctionnels. *Par exemple, si vos poumons sont affectés, vous pouvez connaître des problèmes de respiration.*

Pendant ces 12 mois, à cause de la progression de la maladie, vous allez probablement (pas toujours) sentir de la douleur qui pourrait être sévère. Pour la douleur, on vous prescrira des médicaments qui peuvent vous rendre somnolent.

Vous pouvez sentir de l'anxiété pendant ces 12 mois. Vous allez probablement sentir de la fatigue et vous pouvez devenir déprimé à cause de votre état de santé.

Lorsque votre état se détériore, vous serez hospitalisé... possiblement à plusieurs reprises.

2.1.4 Présentation du marchandage

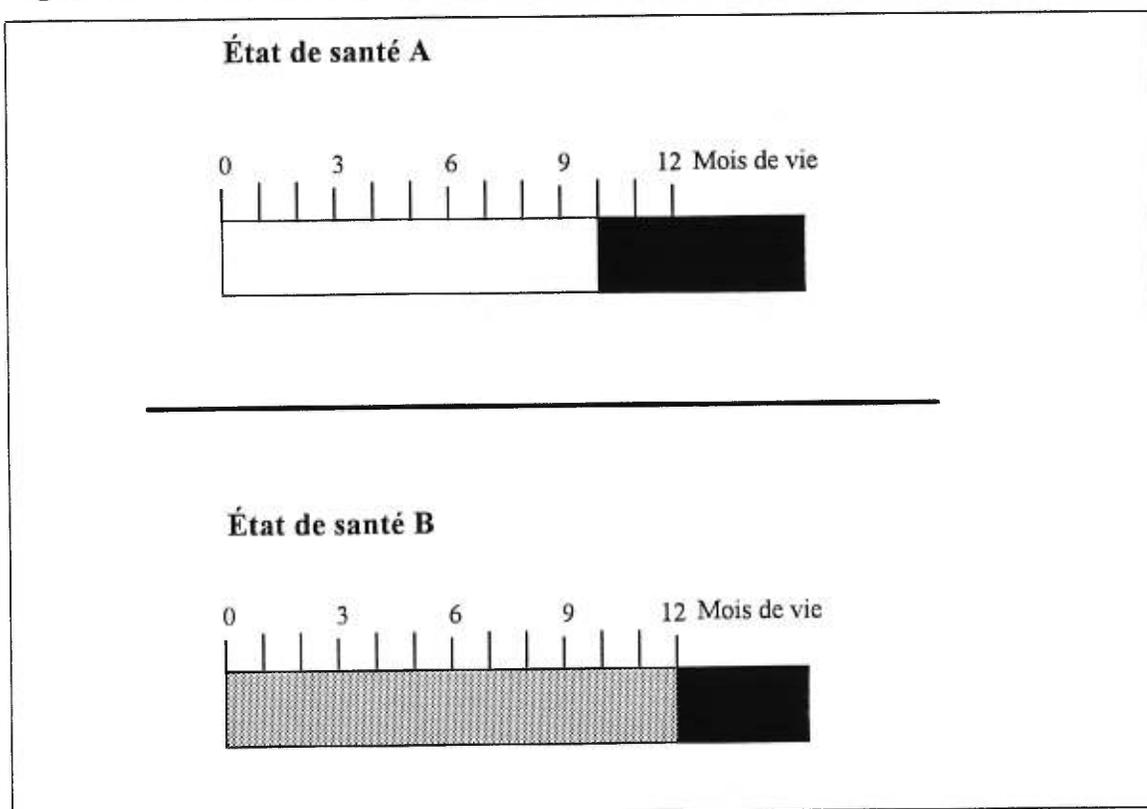
À la Figure 10, se retrouve une représentation de la planche de Marchandage du Temps (aide visuelle) que nous avons utilisée afin de présenter le marchandage. Les chiffres indiquent le nombre de mois de vie. L'état A est un état de parfaite santé et l'état B est l'état que nous évaluons. L'état B est soit l'état sous traitement d'IFN ou l'état de rechute. L'état A est munie d'une règle coulissante pour permettre de varier sa durée. Ainsi à la Figure 10, l'état A a une durée de 10 mois. L'état B a une durée toujours fixe de 12 mois.

Sur la planche du Marchandage du Temps, la zone noire qui suit chacun des états indique la mort. Le scénario présenté indique que chaque état de santé est suivi d'un décès. Évidemment ce scénario ne reflète pas la réalité car un patient recevant le traitement d'IFN ne mourra pas nécessairement à la fin des 12 mois du traitement. Par contre, il faut faire suivre l'état de santé A (parfaite santé) et l'état de santé B (l'état que nous évaluons) par un état de moins bonne qualité de vie, préférablement la mort car si les états de santé étaient suivis par un état de bonne qualité de vie, les répondants donneraient des résultats aberrants afin qu'ils puissent atteindre plus rapidement cet état. Le marchandage, dans ce cas, ne fonctionnerait plus et ne mesurerait pas nécessairement la valeur d'utilité décrite par Torrance (Torrance 1972, Torrance 1976).

Lorsque, par le Marchandage du Temps, on essaie de mesurer les utilités d'un état de santé chronique, cet état est suivi de la mort. Une méthode à deux étapes est suggérée pour les états de santé temporaires. Ceci consiste à faire dans un premier lieu un marchandage entre l'état temporaire que nous désirons évaluer suivi de parfaite santé et un état de moins bonne qualité de vie suivi de parfaite santé. Dans un deuxième lieu, il faut mesurer l'utilité de l'état de moins bonne qualité de vie en faisant le marchandage avec un état de parfaite santé, les deux suivis de décès (Drummond 1997). Le fait d'utiliser, en seconde étape, un marchandage où l'état de santé se termine par la mort est justifié par Drummond et coll. En effet, selon ces auteurs l'intégration des utilités obtenues à des modèles, où nous parlons de QALY ou d'années de vie ajustées pour la qualité, nécessite le marchandage avec la mort même si l'état de santé est un état de santé

temporaire (Drummond 1997). Notre méthode élimine la première étape et dans notre marchandage, nous avons fait suivre l'état de santé temporaire par le décès. Nous supposons que notre stratégie à une étape donnerait des résultats similaires à une stratégie plus complexe .

Figure 10 : Aide visuelle de l'outil de Marchandage du temps



2.1.5 Déroulement du marchandage

Le répondant est invité à lire la description de l'état de santé pour lequel, nous voulons mesurer l'utilité. Puis, l'interviewer décrit une deuxième fois l'état de santé oralement pour s'assurer que le répondant l'a bien compris. Par la suite, l'interviewer demande au répondant d'imaginer qu'il vit cet état de santé.

L'interviewer donne la possibilité au répondant de choisir entre deux états :

-L'état qui a été décrit (état sous traitement d'IFN ou état de rechute) pour une durée de 12 mois suivi du décès

et

-L'état de parfaite santé (sans symptômes) pour une durée variant entre 1 et 12 mois suivi du décès

Le répondant a évalué les deux états de santé décrit soit l'état sous traitement d'IFN et l'état de rechute. L'ordre de présentation des états était alterné car nous avons supposé qu'il existe un effet d'ancrage par le premier état présenté. Donc, si nous commençons avec l'état de santé sous traitement d'IFN pour le répondant numéro un, il fallait débiter avec l'état de rechute pour le répondant numéro deux. Ainsi, nous avons contrôlé l'effet d'ancrage (ou effet de séquence).

Nous avons utilisé la méthode de convergence ou la méthode de « ping-pong » pour déceler les valeurs d'utilité. Selon cette méthode, illustré à la Figure 11 le marchandage entre l'état optimal et l'état décrit est présenté en considérant alternativement que l'état optimal est de longue durée et qu'il est de courte durée. Le but est de diminuer les biais d'ancrage ou « *framing* » qui sont observés lorsque les répondants sont confrontés avec des marchandages où la durée de l'état décrit est systématiquement prolongé ou raccourci (Furlong 1990).

Voici un exemple d'un marchandage avec l'état sous traitement d'IFN:

Mme YZ a décidé de participer à notre étude suite à la lecture de la formule de consentement. Elle lit la description de l'état sous traitement d'IFN. Puis cet état est décrit verbalement. On lui demande de choisir entre cet état ayant une durée de 12 mois et l'état de parfaite santé ayant la même durée.

Logiquement Mme YZ choisit l'état de parfaite santé. Par la suite, on diminue la durée de l'état de parfaite santé à 1 mois et on redemande à Mme YZ de choisir entre l'état que nous venons de décrire ayant une durée de 12 mois et l'état de parfaite santé ayant maintenant une durée de 1 mois. Si Mme YZ choisit l'état de parfaite santé durant 1 mois, on arrête le marchandage car si elle a choisi la parfaite santé durant 1 mois, elle la choisira sûrement pour le restant du marchandage avec une durée plus longue (2 mois, 3 mois, 4 mois, etc.). Si Mme YZ préfère l'état sous traitement d'IFN durant 12 mois à l'état de parfaite santé durant 1 mois, on continue le marchandage. Ainsi, pour notre répondante, il y aurait une durée de parfaite santé qui aurait la même valeur que les 12 mois dans l'état qu'on vient de décrire et cette valeur se trouverait entre 2 à 11 mois.

Nous sommes conscients que ceci ne détermine pas de façon précise le point d'indifférence. Idéalement, il aurait fallu poursuivre le marchandage à $\frac{1}{2}$ mois et même à $\frac{1}{4}$ pour une plus grande précision. Par contre, nous avons supposé que ce degré de précision n'était pas nécessaire pour notre étude.

Un scénario et un questionnaire ont été développés pour standardiser l'entrevue d'un répondant à l'autre, pour aider l'interviewer à faire son enquête et pour faciliter la collecte adéquate des résultats. Un exemplaire de ce questionnaire se retrouve à l'Annexe 1. Le formulaire de collecte des résultats se retrouve à la Figure 11.

Figure 11 : Formulaire pour la collecte des résultats du marchandage

Si vous avez à choisir entre 12 mois en parfaite santé suivi de la mort ou 12 mois dans l'état que je viens de décrire suivi de la mort, lequel choisirez-vous ?	B-12 mois _____ (arrêt)
A-12 mois _____	
Si vous avez à choisir entre 1 mois en parfaite santé suivi de la mort ou 12 mois dans l'état que je viens de décrire suivi de la mort, lequel choisirez-vous ?	B-12 mois _____
A-1 mois _____ (arrêt)	
Maintenant, si vous avez à choisir entre 11 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état de santé que je viens de décrire, lequel choisirez-vous ?	B-12 mois _____ (arrêt)
A-11 mois _____	
Si vous avez à choisir entre 2 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état que je viens de vous décrire, lequel choisirez-vous ?	B-12 mois _____
A-2 mois _____ (arrêt)	
Si vous avez à choisir entre 10 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état que je viens de vous décrire, lequel choisirez-vous ?	B-12 mois _____ (arrêt)
A-10 mois _____	
Si vous avez à choisir entre 3 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état que je viens de vous décrire, lequel choisirez-vous ?	B-12 mois _____
A-3 mois _____ (arrêt)	
Si vous avez à choisir entre 9 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état que je viens de vous décrire, lequel choisirez-vous ?	B-12 mois _____ (arrêt)
A-9 mois _____	
Si vous avez à choisir entre 4 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état que je viens de vous décrire, lequel choisirez-vous ?	B-12 mois _____
A-4 mois _____ (arrêt)	
Si vous avez à choisir entre 8 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état que je viens de vous décrire, lequel choisirez-vous ?	B-12 mois _____ (arrêt)
A-8 mois _____	
Si vous avez à choisir entre 5 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état que je viens de vous décrire, lequel choisirez-vous ?	B-12 mois _____
A-5 mois _____ (arrêt)	
Si vous avez à choisir entre 7 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état que je viens de vous décrire, lequel choisirez-vous ?	B-12 mois _____ (arrêt)
A-7 mois _____	
Si vous avez à choisir entre 6 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état que je viens de vous décrire, lequel choisirez-vous ?	B-12 mois _____ (arrêt)
A-6 mois _____ (arrêt)	

2.1.6 Échantillon

Bien qu'il y ait eu des études auprès des cancéreux, nous avons décidé pour des questions d'éthique d'exclure les patients atteints du cancer et ceux qui ont déjà reçu un traitement pour le cancer car notre outil met en relief le décès associé avec l'état de santé.

Avec des états de santé bien décrits, plusieurs auteurs ont trouvé qu'il n'y avait pas de différence entre les utilités émises par les patients et par la population générale (Kaplan 1982, Sackett 1978, Wolfson 1982). Il faut souligner tout de même que des différences peuvent exister selon la perspective choisie. Premièrement, les patients peuvent s'adapter à leur état de santé et donneront des valeurs d'utilité élevées à leur état même si la désirabilité de cet état de santé pour la société en général est très basse. Deuxièmement, les patients peuvent mal interpréter le but d'une étude de qualité de vie sur son état de santé. Le patient pourrait croire qu'en donnant des valeurs basses, il aurait plus d'attention et de bénéfices que s'il dévoilait sa préférence réelle pour son état de santé.

Comme nous avons décidé de prendre une perspective du tiers payeur dans notre analyse, le recours à un échantillon de la population générale est justifié tout en étant conforme à l'éthique.

Avec l'aide du département des Affaires professionnelles du Groupe Jean-Coutu et suite à la révision et l'acceptation par le comité d'éthique de l'Université de Montréal, nous avons décidé de faire passer notre questionnaire de qualité de vie auprès des clients des pharmacies associées au Groupe Jean-Coutu. Ainsi, notre échantillon était formé d'hommes et de femmes âgés d'au moins 18 ans qui ont voulu participer de leur propre gré.

La taille d'échantillon pour notre questionnaire de Marchandage du Temps a été obtenue par la formule suivante :

$$\text{Nombre de répondants} = z^2 \sigma^2 / d^2$$

Pour un seuil de confiance de 0,05 ($\alpha=0,05$ ou $Z=1,96$), une précision d'estimé de 0,1 ($d=0,1$) et un écart-type de 0,3 pour le Marchandage du Temps ($\sigma=0,3$), nous avons obtenu une taille d'échantillon de **35 répondants** (Daniel 1995). Ainsi, notre estimé devrait se situer à $\pm 0,1$ de la valeur réelle dans 95% des cas.

Nous supposons qu'en choisissant des pharmacies dans différentes régions de la province, nous contrôlons pour le biais de lieu. Nous supposons également que les clients de ces pharmacies sont une représentation fidèle de la population québécoise. Par contre, nous sommes conscients que notre échantillon reste un échantillon non-aléatoire et que la formule mentionnée ci-dessus pour le calcul de taille d'échantillon est généralement utilisée pour des échantillons aléatoires.

La désirabilité ou la préférence relative des deux états de santé (état sous traitement d'IFN, état de rechute) dévoilée par cette population nous a permis d'intégrer les notions de qualité de vie dans notre modèle économique du traitement adjuvant d'IFN chez les patients atteints du mélanome.

2.1.7 Validation et tests statistiques

Une des façons de valider notre outil de mesure des utilités est de confirmer s'il produit des résultats significativement différents en presumant que l'état sous traitement d'IFN et l'état de rechute sont considérés différents. Le test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour voir si une différence significative existait entre les résultats obtenus pour les deux états. Nous avons utilisé ce test car il n'exige pas une distribution normale. Ce test compare les rangs associés à chacun des résultats des groupes analysés. Nous avons également utilisé ce test afin de voir si la variation des résultats peut être expliquée par un des facteurs suivants : âge, lieu, sexe, effet de séquence des états.

2.2 Mesure des Coûts

Comme mentionné à la section précédente, notre modèle comporte quatre états. Il faut trouver les utilités de chacun de ces états, les probabilités de se trouver dans chacun des états et, évidemment, les coûts associés à chacun des états. Dans cette section, nous allons décrire la méthodologie de mesure des coûts associés aux états de santé de notre modèle.

Nous avons considéré un coût nul pour l'état de décès. Il est vrai que le décès est généralement précédé de coûts importants mais ces coûts sont considérés pour l'état de rechute. Pour les trois autres états (sous traitement d'IFN, sans symptômes, rechute), nous allons discuter dans cette section de la mesure des ressources et de la mesure des prix unitaires selon la perspective choisie de l'analyse qui est celle du tiers-payeur : assurance publique ou assurance privée.

2.2.1 État sous traitement d'IFN

Il est important de souligner que les coûts reliés au dépistage et au diagnostic du mélanome ainsi que les coûts reliés à la résection tumorale arrivent avant le choix de l'option thérapeutique (IFN et non-IFN) et ne sont pas spécifiques à celle-ci. De plus, ces coûts étant similaires dans les deux options, il est peu utile d'en tenir compte

Pour mesurer les ressources consommées pendant l'état sous traitement d'IFN, nous avons regardé les dossiers de 18 patients atteints de mélanome et recevant le traitement adjuvant d'IFN à l'hôpital Royal Victoria de 1997 à 1999. De ces 18 patients, sept dossiers ont été analysés de façon rétrospective. Nous avons suivi quatre patients de façon prospective et les dossiers de sept autres patients ont été analysés de façon rétrospective et prospective car ils avaient déjà commencé leur traitement depuis quelques mois lorsque nous avons débuté notre étude. Il faut souligner que nous avons accès aux seuls patients qui signaient le formulaire de consentement fourni par l'hôpital Royal-Victoria (tous les patients qui ont été approchés pour signer le formulaire l'ont

fait). Évidemment, nous n'avions pas eu accès aux patients décédés sauf s'ils avaient signé le formulaire avant leur décès (n=1).

Les 18 patients à l'hôpital Royal-Victoria étaient atteints de mélanome stade III. Dans l'étude de Kirkwood, la majorité des patients (89%) étaient également atteints de mélanome stade III (Kirkwood 1996)

Au Québec, le nombre de patients atteints du mélanome qui reçoivent le traitement adjuvant d'IFN est modeste. Le choix de l'établissement de santé dans notre analyse était basé sur la grande proportion des patients y recevant le traitement adjuvant d'IFN.

Nous n'avons tenu compte que des ressources spécifiques au traitement d'IFN en considérant les ressources suivantes :

- consultations avec les oncologues
- consultations avec les autres spécialistes et professionnels de la santé
- temps de surveillance et administration des médicaments par l'infirmière pour la phase intraveineuse (I.V.) du traitement
- IFN
- médicaments autres qu'IFN prescrits par l'oncologue autant pour la phase I.V. que la phase sous-cutanée (SC)
- tests de laboratoire

Nous avons éliminé les ressources qui n'étaient pas reliées au traitement d'IFN. Parfois, dans les dossiers médicaux, le clinicien indiquait que la ressource consommée était reliée au traitement d'IFN. Mais souvent, nous ne savions pas si la ressource consommée était associée à ce dernier. C'est pour cette raison qu'au fur et à mesure de notre recherche nous remettions une liste des ressources consommées par les patients au Dr Susan Burdette-Radoux (oncologue) afin qu'elle puisse nous indiquer quelles ressources consommées étaient associées au traitement d'IFN. Seulement les ressources consommées spécifiques au traitement d'IFN ont été retenues.

L'état sous traitement d'IFN comporte lui-même deux phases. Une phase de traitement intraveineux (I.V.) et une phase de traitement sous-cutané (SC). Pour la phase de traitement I.V. les patients viennent à l'hôpital cinq jours sur sept pendant quatre semaines et se font administrer le traitement par une infirmière. Durant cette phase, ils sont vus par l'oncologue une fois par semaine (quatre fois au total pour cette phase). Si des complications surviennent, ils voient l'oncologue plus qu'une fois par semaine. Dans de rares cas, ils sont vus moins que quatre fois durant cette phase.

Pour la phase de traitement sous-cutané ou phase de traitement de maintien, les patients s'administrent eux-mêmes le médicament à domicile. En général, ils visitent l'oncologue une fois par mois.

Il faut différencier entre une visite médicale principale et une visite médicale de contrôle. Contrairement à la première, la deuxième n'est pas accompagnée d'une évaluation physique complète. Lorsque l'oncologue n'écrivait que deux à trois lignes dans le dossier médical sans mention d'évaluation physique, nous avons considéré qu'il s'agissait d'une visite médicale de contrôle. Les prix de ces visites sont tirés du Manuel des Tarifs de la Régie d'Assurance Maladie du Québec 1999.

Des consultations avec des spécialistes autres que les oncologues étaient nécessaires chez certains des patients à cause des effets secondaires du traitement adjuvant d'IFN (apparition d'éruptions cutanées, affection de la thyroïde, hyperglycémie, infection urinaire, acuité visuelle réduite). Ainsi, certains patients ont consulté des dermatologues, des endocrinologues, des urologues et/ou des ophtalmologues. Les prix de ces consultations sont tirés du Manuel des Tarifs de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec 1999. Également, pour les pertes d'appétit et par conséquent les pertes de poids reliées au traitement d'IFN, certains patients ont été référés à une diététicienne par leur oncologue. Selon l'avis du département des ressources humaines, nous avons considéré une heure de consultation pour la diététicienne. Le département des ressources humaines de l'hôpital Royal Victoria nous a fourni les salaires horaires moyens (1998) des

diététiciennes. Au Tableau VII se retrouvent les coûts unitaires relatifs aux visites et consultations.

Selon les dossiers médicaux et les infirmières en fonction, le temps de surveillance total par l'infirmière pour l'administration de l'IFN pendant la phase I.V. est de 20 minutes. Une demi-heure d'enseignement par l'infirmière pour la première dose sous-cutanée de l'IFN était également requise. Le département des ressources humaines de l'hôpital Royal Victoria nous a fourni les salaires horaires moyens (1998) des infirmières. Pour le salaire horaire moyen d'une infirmière à l'hôpital Royal-Victoria, veuillez consulter le Tableau VII.

Tableau VII : Coûts unitaires reliés à la consultation des professionnels de la santé

	COÛTS (\$)	SOURCES
Consultation médicale avec l'oncologue	30,00	Manuel des Tarifs de la RAMQ 1999
Consultation de contrôle avec l'oncologue	14,75	Manuel des Tarifs de la RAMQ 1999
Consultation avec le dermatologue	21,30	Manuel des Tarifs de la RAMQ 1999
Consultation avec l'endocrinologue	30,50	Manuel des Tarifs de la RAMQ 1999
Consultation avec l'ophtalmologue	29,50	Manuel des Tarifs de la RAMQ 1999
Consultation avec l'urologue	30,00	Manuel des Tarifs de la RAMQ 1999
Salaire horaire d'une diététicienne	23,08	Département des ressources humaines de l'hôpital RV
Salaire horaire d'une infirmière	20,16	Département des ressources humaines de l'hôpital RV

Les doses d'IFN prescrites pendant la phase I.V. et la phase de maintien ont été considérées avec les arrêts et réductions de dose. Les nombreux médicaments prescrits pendant la phase I.V. et la phase de maintien pour pallier les effets secondaires du

traitement d'IFN ont été considérés. Ces médicaments étaient prescrits pour traiter les nausées, traiter les symptômes grippaux, les maux de tête, les infections et l'anxiété causés par le traitement d'IFN. Pour la phase I.V., nous avons considéré les coûts unitaires des médicaments à la pharmacie de l'ODC (Oncology Day Center) car cette dernière remplit toutes les ordonnances pendant cette phase du traitement. Pour les médicaments prescrits pendant la phase de maintien (SC), nous avons considéré les coûts de ces derniers dans une pharmacie communautaire car les patients ne sont plus servis par la pharmacie de l'ODC pendant cette phase mais ils se sont plutôt servis par une pharmacie d'officine. Nous avons consulté la liste des prix des médicaments dans les pharmacies associées au Groupe Jean-Coutu pour la phase de maintien. Le coût considéré a été le coût vendant. Connaissant la difficulté de déterminer la proportion du montant des médicaments défrayée par un tiers-payeurs (franchise, types d'assurance, pourcentages différents de couverture, etc.), nous avons considéré le montant total dans l'analyse économique. Ceci inclue l'honoraire du pharmacien. Pour arriver à un coût par comprimé. Nous avons considéré le coût vendant pour le médicament selon la quantité prescrite divisé par la quantité prescrite (généralement les quantités prescrites pour un médicament donné étaient similaires sinon). Au Tableau VIII, se retrouve une liste de ces médicaments avec les coûts unitaires correspondants.

Il faut souligner que le prix **d'un Mu** (Million d'unités) d'IFN varie selon le format (13,37\$: 25 Mu, 13,55\$: 18Mu, 13,87\$: 10Mu, 15,00\$: 5 Mu, 15,33\$: 3 Mu). Nous avons considéré le prix moyen qui est de 14,17\$. Une analyse de sensibilité de -25% et +25% du prix unitaire d'un Mu nous permettra de mesurer le degré d'influence de cet élément sur les résultats finaux. Par la suite, nous pouvons considérer les prix extrêmes et ainsi trouver un intervalle de ratio coût-utilité reflétant cette variation de prix.

L'utilisation d'un cathéter Jelco #22 et d'une solution saline (100 ml) pour la dilution de la dose d'IFN était requise pendant la phase I.V. du traitement. On administrait également un sac (500 ml) de D5NS (dextrose 5% dans solution saline) avant l'administration I.V. et un sac de D5NS après l'administration I.V. d'IFN afin d'hydrater les patients. Les

coûts unitaires de ces ressources tel que déterminés par la pharmacie d'oncologie de l'hôpital Royal-Victoria se retrouve au Tableau VIII.

Tableau VIII : Coûts unitaires des médicaments et accessoires d'administration

	PHASE I.V. : COÛTS PAR UNITÉ À LA PHARMACIE DE L'ODC (HÔPITAL ROYAL-VICTORIA) EN DOLLARS	PHASE DE MAINTIEN : COÛTS PAR UNITÉ DANS UNE PHARMACIE COMMUNAUTAIRE (RÉSEAU JEAN COUTU) EN DOLLARS
IFN (une Mu)	8,16	14,17
Cathéter Jelco #22	1,05	N/A
Solution saline NS (100ml)	1,2328	N/A
Solution d'hydratation D5NS (500ml)	1,17	N/A
Tylenol 325mg	0,01	0,046
Lomotil 10mg	0,441	Aucun patient n'a reçu ce médicament pendant la phase du maintien
Rivotril 0,5mg	0,0761	0,335
Ativan 1mg sl	0,01	0,2897
Biaxin 500mg	3,0172	3,75
Gravol 50mg	0,03	0,1997
Benadryl I.V. 25mg	0,84	Aucun patient n'a reçu ce médicament pendant la phase du maintien
Ativan 1mg	0,01	0,223
Gravol 25mg	0,03	0,399
Zofran 8mg	17,88	20,96
Zofran 8mg I.V.	10,788	Aucun patient n'a reçu ce médicament pendant la phase du maintien
Cortate Cr 0,05% (1 g)	Aucun patient a reçu ce médicament pendant la phase I.V.	0,233
Celestoderm V (1 g)	0,0182	0,144
Atarax 25 mg	0,0251	0,434
Hepalean 10u/ml (10ml)	0,44	Aucun patient n'a reçu ce médicament pendant la phase du maintien
Stemetil I.V.	0,30	Aucun patient n'a reçu ce médicament pendant la phase du maintien
Colace 100mg	0,016	0,3057
Dulcolax	0,0126	0,266

Tableau VIII (suite)

Lait de magnésie (250ml)	1,15	6,99
Motrin 200	0,0143	0,149
Decadron 10mg I.V.	1,2328	Aucun patient n'a reçu ce médicament pendant la phase du maintien
K-Dur	0,0102	0,4062
Septra DS	0,0765	0,61065
Orbenin 250	0,0403	0,4211
Orbenin 500	0,0834	Aucun patient n'a reçu ce médicament pendant la phase du maintien
Naproxen 250mg	Aucun patient a reçu ce médicament pendant la phase I.V.	0,2969
Fleet 45ml	Aucun patient a reçu ce médicament pendant la phase I.V.	3,79
Iloticin Gouttes (1 boîte)	1,91	11,29

Les tests de laboratoire spécifiques au traitement d'IFN ont été considérés. Normalement, à chacune des visites médicales, les patients passaient un test de formule sanguine complète (Complete Blood Count : CBC) et un test intitulé « Oncology Medical Profile (OMP) » qui englobe entre autres les tests d'électrolytes sanguins et d'enzymes hépatiques. Des tests de fonction thyroïdienne, profil ferrique, de profil hépatique, de glycémie et des cultures d'urine figurent parmi les nombreux tests de laboratoire passés par les patients et ayant été considérés spécifiques au traitement d'IFN. Au Tableau IX, se trouve une liste complète de ces tests de laboratoire avec les coûts unitaires correspondants. Ces coûts sont établis en consultation avec le département d'héματο-oncologie de l'hôpital Royal-Victoria et à partir du manuel de « Laboratoires de Biologie Médicale » du Gouvernement du Québec 1998-99).

Généralement, il y a trois sources d'information pour les ressources consommées : les dossiers médicaux (le dossier de l'hôpital étant plus complet que celui de l'ODC (Oncology Day Center)), la banque de données informatisée RVH et les dossiers pharmaceutiques se trouvant à la pharmacie de l'ODC. Les catégories de ressources que nous avons considérées avec leurs sources sont présentées au Tableau X.

Tableau IX : Coûts unitaires des tests de laboratoire

	COÛTS (\$)
CBC (Complete Blood Count)	4,25
OMP (Oncology Medical Profile)	8,40
Free T4	10,90
TSH	6,00
T3 Total	6,00
T3 Uptake	6,00
Thyroglobulins Microsom.	15,00
Liver Profile	4,40
Lipid Profile	5,53
Vit Profile B12/SFO	16,00
Iron Profile : SFE UIBC, TIBC	12,25
Serum Ferritin	8,00
Haptoglobulin	15,00
Retic Count	6,50
Coag Pt-Ptt	8,00
AST/SGOT	3,70
Na,K,HCO,Cl, Cre,Urea, Aga,	4,05
Glucose Random	2,90
CK-CPK serum	7,00
Urine Culture	18,0
Urinalysis	4,50
Pt Manual	5,00
Ptt Manual	5,00
B2 Microglobulin	9,00
Prothrombin Time	4,00
Amylase Serum	3,70
Spe-Ig Profile	15,00

sources : département d'hémo-oncologie de l'hôpital Royal-Victoria et manuel de « Laboratoires de Biologie Médicale » du Gouvernement du Québec 1998-99)

Les dossiers pharmaceutiques ont fourni des informations plus complètes sur les médicaments consommés pendant la phase intraveineuse (I.V.) que les dossiers médicaux. La quantité des médicaments prescrits pendant les deux phases se trouvait tous soit dans les dossiers médicaux ou les dossiers de la pharmacie de l'ODC sauf pour le Tylenol durant les 11 mois de traitement SC. Sachant que chaque patient doit prendre deux comprimés de Tylenol 325 mg une heure avant l'administration SC de leur traitement et que, dans un mois de traitement SC, il y a 13 injections SC, nous avons estimé la consommation de 26 comprimés de Tylenol 325 mg ($13 \times 2 = 26$) par patient par mois.

Durant la phase de maintien, nous nous sommes limités au dossier médical pour la consommation des médicaments. Évidemment, tous les médicaments prescrits par d'autres médecins que ceux de l'hôpital Royal-Victoria (RV) et les médicaments achetés en vente libre ne sont pas été pris en compte. Par contre, de façon générale, les patients consultent l'hôpital RV pour toute affection due à la maladie sous-jacente ou au traitement d'IFN. Reste à déterminer si les patients ont pu reconnaître les effets dus à l'IFN ou reconnaître les symptômes dus à la maladie sous-jacente.

Les ressources consommées ont été entrées par patient sur une feuille d'Excel 95 Version 7.0. Nous avons également mesuré l'utilisation des ressources par mois. De cette façon, nous calculons une moyenne par mois. Ceci nous permet d'inclure des patients même s'ils n'ont pas fini leur traitement car ils participent à la moyenne des premiers mois. Ainsi, un patient ayant reçu sept mois de traitement, participera à la moyenne des sept premiers mois seulement. La moyenne du 8^{ème} au 12^{ème} mois de traitement sera donnée par les patients autres que ce dernier qui, eux, ont fini leur traitement. Par contre, si le traitement d'un patient est cessé après quatre mois, il participera à la moyenne des 12 mois car son utilisation des ressources du 5^{ème} au 12^{ème} mois est égale à 0. De cette manière, nous tenons également compte des arrêts de traitement. En effet, dans l'étude de Kirkwood, les arrêts complets de traitement chez les patients recevant le traitement adjuvant d'IFN étaient de l'ordre de 24 % et seulement 60% des patients ont continué avec au moins 80% de la dose initiale prescrite (Kirkwood 1997 (1)). Or, les arrêts de traitements ou

suspensions de traitement sont des caractéristiques communes à ce traitement dont il faut en tenir compte.

Tableau X : Catégorie et source des ressources consommées pendant l'état sous traitement adjuvant d'IFN

CATÉGORIES DES RESSOURCES	SOURCES		
	Dossiers médicaux (ODC et RVH)	Banque de dossiers patients informatisée RVH	Dossiers pharmaceutiques
consultations avec les oncologues	✓		
consultations avec les autres spécialistes et professionnels de la santé	✓		
doses d'IFN prescrites pour la phase I.V.	✓		✓
doses de l'IFN prescrites pour la phase de maintien	✓		
temps de surveillance et administration des médicaments par l'infirmière pour la phase intraveineuse (I.V.) du traitement	✓		
médicaments prescrits (autre qu'IFN) pendant la phase I.V.	✓		✓
médicaments prescrits (autre qu'IFN) pendant la phase sous-cutanée (SC)	✓		
tests de laboratoire		✓	

La définition des mois de traitement suit un raisonnement particulier. Il y a en tout 52 semaines de traitement. Le premier mois est défini par les quatre semaines de traitement

I.V.. Cette phase est suivie par 48 semaines de traitement sous-cutané. La division de ces 48 semaines en 11 mois est basée sur le nombre d'injections sous-cutanées (SC) d'IFN. Sachant que pendant cette phase, les patients s'injectent l'IFN trois fois par semaine (lundi-mercredi-vendredi) , nous définissons un mois de traitement SC comme la période qui devrait contenir 13 injections d'IFN (peu importe si les patients se sont injectés le traitement ou pas). Cette manière de procéder est plus judicieuse que de considérer aveuglement un mois de traitement selon les dates du calendrier (13 janvier au 12 février, 13 février au 12 mars, etc.). Si nous considérons un mois de traitement selon les dates du calendrier, nous n'obtiendrons pas un nombre égal d'injections d'IFN par mois. Cela influencerait les coûts moyens par mois.

Un exemple des coûts mesurés pour un patient dans l'état sous traitement d'IFN se trouve au Tableau XI. Il faut se rappeler que les autres patients peuvent consommer plus ou moins de ressources que le patient que nous présentons en exemple. La nature des ressources peuvent également changer (tests de laboratoire, médicaments prescrits, consultations avec d'autres spécialistes).

Évidemment, il faut d'abord pondérer le nombre d'unité de chaque ressource consommée par le coût unitaire correspondant puis faire la somme des coûts pour un mois. Ce qui nous importe est la somme des coûts pour les 12 mois de traitement (un mois de traitement I.V. + 11 mois de traitement SC). Pour le patient dont les ressources consommées sont indiquées au Tableau XI, le coût total pour cet état de traitement sous IFN est de 41 365,38 \$. Ainsi, nous avons tenu compte de toutes les ressources engendrées par le traitement adjuvant d'IFN et spécifiques à celui-ci.

Tableau XI : Exemple de consommation de ressources et coûts pour un patient sous traitement adjuvant d'IFN

	COÛT RVH(\$)	COÛT PATIENT EXTERNE (\$)	1 ^{ER} MOIS (I.V.)	1 ^{ER} MOIS (SC)	2 ^{EME} MOIS (SC)	3 ^{EME} MOIS (SC)	4 ^{EME} MOIS (SC)	5 ^{EME} MOIS (SC)	6 ^{EME} MOIS (SC)	7 ^{EME} MOIS (SC)	8 ^{EME} MOIS (SC)	9 ^{EME} MOIS (SC)	10 ^{EME} MOIS (SC)	11 ^{EME} MOIS (SC)
Nombre de visites médicales	30	30	5	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
Temps Infirmière (min)	0,336	0,336	380	30										
Dose IFN (MU)	8,16	14,17	714,4	244,4	244,4	244,4	244,4	244,4	244,4	244,4	244,4	225,6	122,2	131,6
Jelco no 22	1,05	1,05	19											
NS 100 ml	1,2328	1,2328	19											
Hydratation D5NS (500ml)	1,17	1,17	38											
Tylenol 325 mg	0,01	0,046	120	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	28
Stemetil 10mg	0,053	0,3778	30											
CBC	4,25	4,25	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
OMP	8,4	8,4	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
Free T4	10,9	10,9												
TSH	6	6												
T3 Total	6	6												
T3 Uptake	6	6												
Consultation : diététicienne	23,0831	23,0831		1										
AtiVan 1 mg sl	0,01	0,2897	10											
Gravol 50mg	0,03	0,1997	30											
Benadryl	0,84	---	2											
I.V.														
Coût total par mois (\$)			6251,09	3625,46	3506,99	3506,99	3535,89	3535,89	3506,99	3506,99	3506,99	3240,60	1732,77	1908,71

2.2.2 État « sans symptômes »

Les coûts associés à cet état sont les coûts de surveillance ou les coûts de suivi. Les analyses économiques précédentes (Hillner 1997, Messori 1997) sur le traitement adjuvant d'IFN chez les patients atteints du mélanome n'ont pas tenu compte des coûts reliés à cet état car ils ont considéré que ces coûts sont égaux peu importe l'option choisie. Il est vrai de dire que les coûts par patient sont identiques peu importe l'option mais il faut tout de même en tenir compte car le nombre de patients dans cet état varie selon l'option thérapeutique (IFN et non-IFN).

La fréquence d'utilisation des ressources pour cette phase diminue avec le temps car le suivi est moins fréquent avec les années en raison d'un risque de rechute qui diminue. Notre modèle tient compte de ce fait. La nature des ressources et la fréquence d'utilisation des ressources selon l'année depuis la résection tumorale a été fournie par l'oncologue.

Pour les deux premières années suivant la résection tumorale, les patients dans l'état sans symptômes visitent leur médecin quatre fois par année (aux trois mois) et passent une radiographie et une échographie abdominale une fois par année. De la 3^{ème} à 5^{ème} année, les patients visitent leur médecin deux fois par année et passent une radiographie une fois par année. De la 6^{ème} à la 35^{ème} année, les patients visitent leur médecin une fois par année et passent une radiographie une fois par année (voir Tableau XII).

À l'échographie et à la radiographie, s'ajoutent respectivement des coûts du médecin pour l'interprétation des tests de 30\$ et de 18,75\$ (ce sont des coûts supplémentaires qui n'apparaissent pas au Tableau XII) dont nous tenons également compte. La source de ces coûts unitaires est le Manuel des Tarifs de la RAMQ 1999.

Tableau XII : Ressources consommées pendant la phase «sans symptômes» avec les sources des coûts unitaires correspondants

	Visites médicales (par année)	CBC / OMP* (par année)	Échographie abdominale (par année)	Radiographie (par année)
2 ^{ème} année	4	4	1	1
3 ^{ème} - 5 ^{ème} année	2	2	0	1
6 ^{ème} - 35 ^{ème} année	1	1	0	1
Source des coûts unitaires	Manuel des Tarifs de la RAMQ 1999	Département d'hémato- oncologie, RVH	Département d'échographie / radiologie, RVH	Département d'échographie / radiologie, RVH
Coûts unitaires	30\$/visite	4,25\$/CBC 8,40\$/OMP	28,87\$/ Échographie	28,88\$/ Radiographie

*CBC : Complete Blood Count
OMP : Oncology Medical Profile

Il faut souligner que les patients qui reçoivent l'IFN pour la première année ont également des coûts de suivi qui ne sont pas spécifiques au traitement d'IFN mais à la maladie sous-jacente (mélanome). Comme nous n'avons pas tenu compte de ces coûts de suivi pour l'état sous traitement IFN, nous avons aussi mis un coût nul à la première année de la phase sans symptômes. Bien que cette stratégie sous-estime le coût réel de chaque option, elle n'influence pas la différence de coûts pour cette première année, cette différence étant égale aux coûts reliés au « traitement IFN » :

$$(Coûts\ sans\ Sx)_{groupe\ IFN} = (Coûts\ sans\ Sx)_{groupe\ Non-IFN}$$

$$(Coûts-IFN + Coûts\ sans\ Sx)_{groupe\ IFN} - (Coûts\ sans\ Sx)_{groupe\ Non-IFN} = Coûts\ IFN^*$$

*Le nombre de patients dans les deux options pour la première année est égale.

2.2.3 État de rechute

Le traitement de la rechute n'est pas standard à l'hôpital Royal-Victoria. Le traitement change selon le protocole qui est en place pour une année spécifique et selon le type de rechute. Cela cause un problème car nous avons besoin des coûts reliés à cette phase pour notre modèle. Généralement, il existe deux types de rechute. La rechute locale est la réapparition de la tumeur au niveau de la peau ou les ganglions lymphatiques. La rechute systémique est l'atteinte des organes du corps. Considérant le fait que la plupart des patients recevant le traitement adjuvant d'IFN sont au stade III du mélanome, seule la rechute systémique a été considérée.

Nous avons demandé au Dr Susan Burdette-Radoux et au Dr Antoine Louf, respectivement oncologue et chirurgien à l'hôpital Royal-Victoria, d'estimer la distribution des traitements usuels pour la phase de rechute. Nous avons ainsi obtenu un arbre de décision fournissant des probabilités de recevoir les différents types de traitement après le diagnostic de la rechute.

Un bon pronostic est défini par une réapparition d'une tumeur locale (sur la peau) ou une atteinte de la tumeur cancéreuse limitée aux ganglions. Un mauvais pronostic signifie une atteinte ganglionnaire avancée et/ou une atteinte d'autres organes.

En analysant l'arbre de décision qui se trouve à la Figure 12, nous réalisons que cinq types de traitement sont offerts aux patients dans cet état :

1. Chimiothérapie
2. Radiothérapie
3. Soins palliatifs
4. Observation
5. Thérapie expérimentale

Il est difficile de définir le 5^{ème} type de traitement « thérapie expérimentale » et de lui associer un coût. Nous avons donc omis ce type de traitement et nous avons gardé les

quatre autres tout en respectant les proportions. Ainsi, par exemple, pour la branche « Sans symptômes » du noeud « Bon pronostic », nous obtenons la distribution suivante en enlevant l'option « thérapie expérimentale » :

$$35\% / 0,85 = 41\% \rightarrow \text{Observation}$$

$$50\% / 0,85 = 59\% \rightarrow \text{Chimiothérapie}$$

Au Tableau XIII, se retrouve la distribution des quatre traitements prescrits pour l'état de rechute pour une cohorte donnée de patients.

Tableau XIII : Pourcentage de distribution des traitements pendant l'état de rechute

TRAITEMENT	POURCENTAGE DE DISTRIBUTION
Chimiothérapie	52 %
Observation	15 %
Soins palliatifs	26 %
Radiothérapie	7 %

D'après les données de la littérature, nous considérons que la survie moyenne après l'apparition de la rechute est d'un an (voir section 2.3). Donc, dans notre modèle, un patient dans l'état de rechute vit un an avant de décéder. La chimiothérapie dure trois mois et la radiothérapie dure un mois. Nous avons postulé que les patients à la fin de ces traitements entrent dans la phase d'observation et qu'au terme de l'année tous recevront des soins palliatifs (voir Figure 13).

Pour calculer le coût de la chimiothérapie et de la radiothérapie, nous avons utilisé les coûts selon le *All Patients Refined - Diagnosis Related Groups* (APR-DRG) tel qu'établi en appliquant le NIRRU correspondant à ces APR-DRG au coût moyen d'une hospitalisation au Québec. Les NIRRU reflètent l'intensité de l'activité ou de la consommation des ressources associé à un APR-DRG. Cette unité est par la suite multipliée par le coût/ NIRRU. Ce montant est de 2833\$ (pour l'année 1997-1998). L'unité de NIRRU intégrée dans notre mesure de coûts est une moyenne des quatre types de diagnostics (ainsi la moyenne de 4 valeurs de NIRRU possibles pour la radiothérapie et la moyenne de quatre valeurs de NIRRU possibles pour la chimiothérapie). Ce coût

inclut entre autres les coûts du traitement, des tests de laboratoire et le temps des infirmières. Par contre, les visites médicales ne sont pas incluses dans ce coût. Le nombre de visites médicales par mois pour chacune de ses options se retrouvent au Tableau XIV. Il faut souligner que les cas de radiothérapie et de chimiothérapie ne sont spécifiques à un cancer en particulier tel que le mélanome.

Comme mentionné auparavant, nous supposons que tous les patients, peu importe le type de traitement, auront recours aux soins palliatifs à la fin de l'année de rechute. Pour ces soins palliatifs, nous avons accordé un coût par jour passé dans l'unité des soins palliatifs de l'hôpital Royal-Victoria, établi par l'hôpital à 244 \$ par jour par patient. Nous considérons, selon l'avis des oncologues que la durée de recours aux soins palliatifs est d'un mois (30 jours). Une analyse de sensibilité uni-dimensionnelle nous permettra de voir si cette hypothèse devrait être testée de façon plus rigoureuse.

Au Tableau XIV, se retrouve la liste des ressources consommées pendant l'état de rechute avec les sources des coûts unitaires correspondants. La fréquence des visites médicales, le type de tests de laboratoire (CBC et OMP), la fréquence des tests de laboratoire et la durée de séjour à l'unité des soins palliatifs pour la phase de rechute ont été estimés par les oncologues.

Figure 12 : Algorithme de décision pour les traitements suite à une rechute

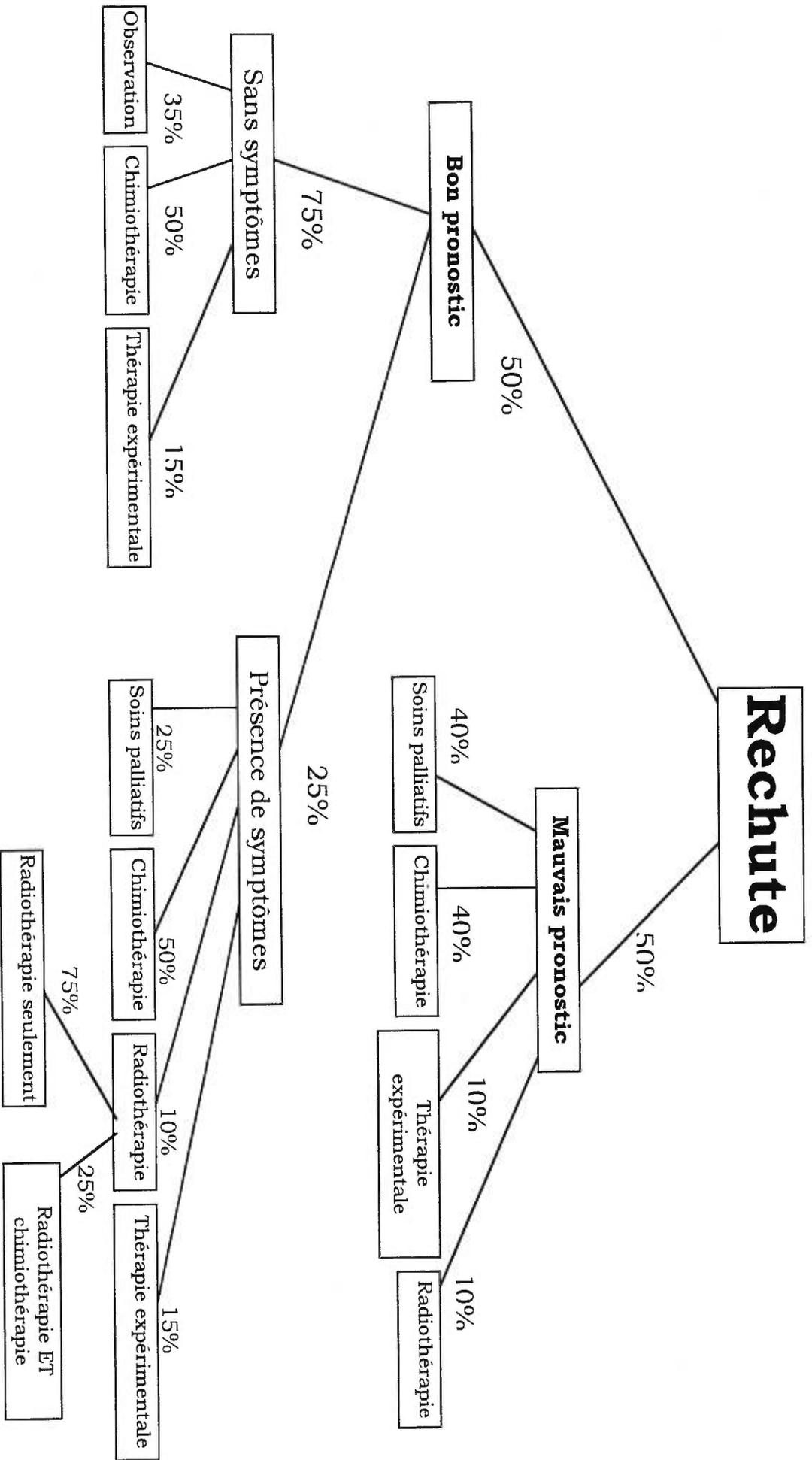


Figure 13 : Schématisation des quatre types de traitements pendant la phase de rechute

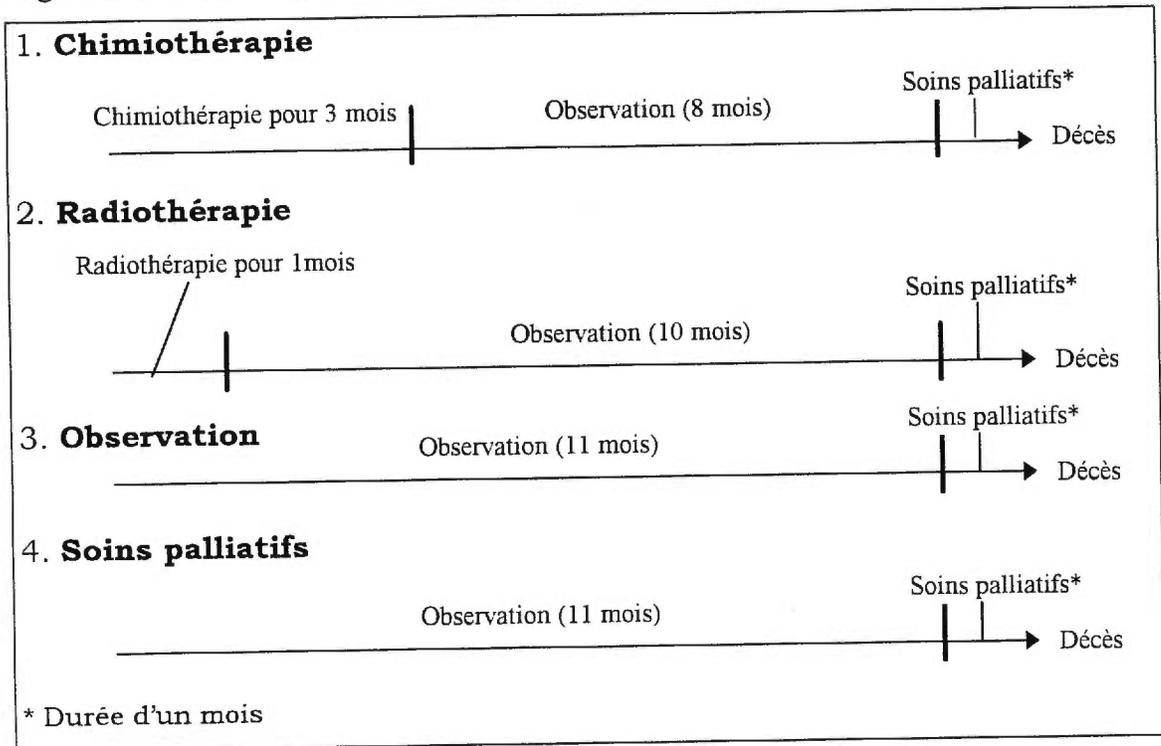


Tableau XIV : Ressources consommées pendant l'état de rechute et les sources des coûts unitaires correspondants

	DURÉE (MOIS)	NIRRU	VISITES MÉDICALES PAR MOIS	NOMBRE DE JOURS DANS L'UNITÉ DES SOINS PALLIATIFS	CBC ET OMP* PAR MOIS
Chimiothérapie					
-Chimiothérapie	3	2,53	2	---	Inclus dans NIRRU
-Observation	8	---	1	---	1
-Soins palliatifs	1	---	2	30	Inclus dans coût journalier/soins palliatifs
Radiothérapie					
-Radiothérapie	1	3,46	2	---	Inclus dans NIRRU
-Observation	10	---	1	---	1
-Soins palliatifs	1	---	2	30	Inclus dans coûts journalier/soins palliatifs
Observation					
-Observation	11	---	1	---	1
-Soins palliatifs	1	---	2	30	Inclus dans coûts journalier/soins palliatifs
Soins palliatifs					
-Observation	11	---	1	---	1
-soins palliatifs	1	---	2	30	Inclus dans coûts journalier/soins palliatifs
Source des données pour les coûts unitaires		MSSS	RAMQ	Unité des soins palliatifs de l'hôpital Royal- Victoria	Département d'hémato-oncologie de l'hôpital Royal- Victoria
Coûts Unitaires		2 833\$/NIRRU	30\$/visite	244\$/patient-jour	4,25\$/CBC 8,40\$/OMP

*CBC : Complete Blood Count
OMP : Oncology Medical Profile

2.3 Mesure de l'efficacité

Presque toutes les analyses pharmacoéconomiques sont basées sur un modèle mesurant les effets gagnés par l'option thérapeutique comparativement à une ou plusieurs autres options. L'effet du traitement que nous voulons mesurer en premier lieu est la survie et ce afin de définir le nombre d'années de vie gagnées par le traitement adjuvant d'IFN chez les patients atteints de mélanome comparativement à ceux qui n'ont pas reçu ce traitement adjuvant.

Comme mentionné auparavant, notre analyse comporte 4 états :

- état sous traitement d'IFN
- état sans symptômes
- état de rechute
- état de décès

Une illustration de notre modèle de survie se retrouve à la Figure 5. Pour les sept premières années, nos données proviennent de l'étude de Kirkwood (Kirkwood 1996). Les auteurs nous fournissent les probabilités de se trouver dans chacun des quatre états et ce à la fin de chaque année. Ainsi, à la fin de la première année, Kirkwood et coll. ont observé que 37 % des patients sont dans l'état sans symptômes, que 39 % des patients sont dans l'état de rechute et 24 % des patients sont décédés (voir tableau XV). À partir du cycle 8, les données proviennent d'une source autre que l'étude de Kirkwood. Du 8^{ème} au 34^{ème} cycle (voir Tableau XV et XVI), nous considérons les taux de rechute utilisés par Hillner dans son modèle. Ce dernier s'est inspiré de deux articles (Slingluff 1992, Balch 1992) afin d'estimer les taux de rechute pour une population atteinte de mélanome. Le taux de rechute pour les patients atteints de mélanome est de 5,4% du 8^{ème} au 10^{ème} cycle. Ce chiffre diminue à 2,5% du 11^{ème} au 34^{ème} cycle. Il faut souligner que ces taux de rechute sont applicables à une population atteinte de mélanome et non spécifique à une option particulière. Nous avons appliqué ces taux de rechute aux deux options (IFN et non-IFN) du 8^{ème} au 34^{ème} cycle.

Notre modèle suppose que l'on puisse passer d'un état de rechute à un état sans symptômes. Les probabilités présentées par Kirkwood incluent cette possibilité mais elle ne se présente que pour la troisième et la quatrième année de l'option IFN et que pour la troisième année de l'option non-IFN. Cependant à partir de la 8^{ème} année, nous disposons que des probabilités de rechute. Nous avons donc fait l'hypothèse que lorsqu'un patient est en rechute au terme d'un cycle, il transite à la fin de l'année suivante vers l'état de décès. Les patients rechutant restent dans cet état pour l'année complète avant de décéder à la fin de l'année. Ainsi, à partir de la 8^{ème} année, la probabilité de transiter de la rechute à l'état sans symptômes ou de rester en rechute est de 0. Cette durée de survie d'un an après la rechute est supporté par Crowley et coll. qui soulignent que les patients développant une rechute systémique (ou distale) cinq à dix ans après le diagnostic initial ont une durée médiane de survie de 0,7 an. Si la rechute survient après 10 ans, la durée médiane de survie est de 1,6 an (Crowley 1992). Également, dans l'étude de Kirkwood, la survie moyenne après rechute était de 10,4 mois pour le groupe ayant reçu un traitement d'IFN et de 12,4 mois pour le groupe d'observation (Kirkwood 1996). Considérant ces données et ayant un modèle dont le niveau de précision se limite aux années et non aux mois, nous croyons qu'une durée de survie d'un an après la rechute est une estimation adéquate. Par ailleurs, les probabilités de Kirkwood incluent la probabilité de décéder d'une autre cause que le mélanome. À partir du 8^{ème} cycle, nous postulons que les seules causes de décès possibles sont liées au mélanome.

Nous trouvons aux Tableaux XV et XVI respectivement les probabilités de se trouver dans chacun des états selon les deux options (IFN et non-IFN) et pour un horizon analytique de 35 ans.

Tableau XV: Probabilités de se trouver dans un état de santé pour une cohorte de patients **ayant suivi** le traitement adjuvant d'IFN

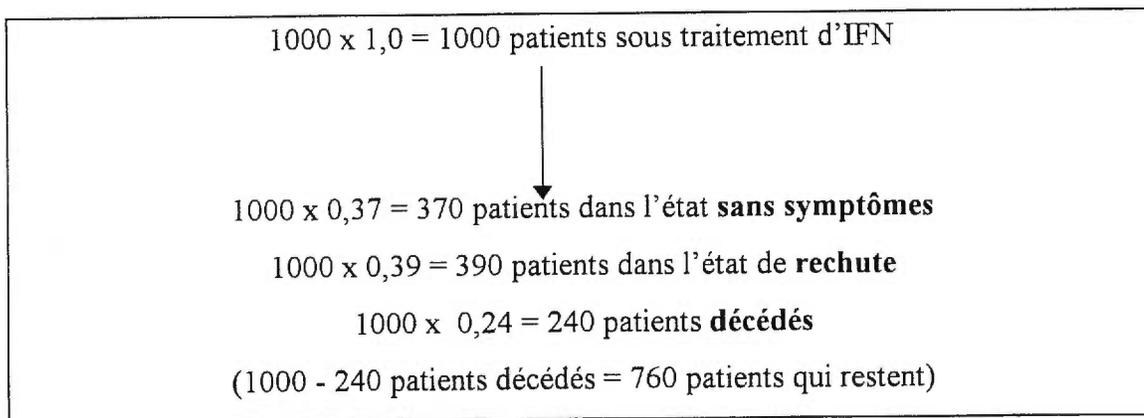
CYCLES	SANS SYMPTOMES	TRAITEMENT D'IFN	RECHUTE	DÉCES
0	0	1	0	0
1	0,37	0	0,39	0,24
2	0,6	0	0,2	0,2
3	0,76	0	0,12	0,12
4	0,84	0	0,08	0,08
5	0,88	0	0,05	0,07
6	0,93	0	0,01	0,06
7	0,95	0	0	0,05
8	0,946	0	0,054	0,00
9	0,895	0	0,051	0,054
10	0,895	0	0,051	0,054
11	0,922	0	0,024	0,054
12	0,951	0	0,024	0,025
13	0,951	0	0,024	0,025
14	0,951	0	0,024	0,025
15	0,951	0	0,024	0,025
16	0,951	0	0,024	0,025
17	0,951	0	0,024	0,025
18	0,951	0	0,024	0,025
19	0,951	0	0,024	0,025
20	0,951	0	0,024	0,025
21	0,951	0	0,024	0,025
22	0,951	0	0,024	0,025
23	0,951	0	0,024	0,025
24	0,951	0	0,024	0,025
25	0,951	0	0,024	0,025
26	0,951	0	0,024	0,025
27	0,951	0	0,024	0,025
28	0,951	0	0,024	0,025
29	0,951	0	0,024	0,025
30	0,951	0	0,024	0,025
31	0,951	0	0,024	0,025
32	0,951	0	0,024	0,025
33	0,951	0	0,024	0,025
34	0,951	0	0,024	0,025

Tableau XVI: Probabilités de se trouver dans un état de santé pour une cohorte de patients **n'ayant pas suivi** le traitement adjuvant d'IFN

CYCLES	SANS SYMPTOMES	TRAITEMENT D'IFN	RECHUTE	DÉCES
0	1	0	0	0
1	0,23	0	0,48	0,29
2	0,58	0	0,22	0,2
3	0,68	0	0,16	0,16
4	0,76	0	0,12	0,12
5	0,81	0	0,08	0,11
6	0,89	0	0,05	0,06
7	0,95	0	0,01	0,04
8	0,937	0	0,053	0,01
9	0,895	0	0,051	0,054
10	0,895	0	0,051	0,054
11	0,922	0	0,024	0,054
12	0,951	0	0,024	0,025
13	0,951	0	0,024	0,025
14	0,951	0	0,024	0,025
15	0,951	0	0,024	0,025
16	0,951	0	0,024	0,025
17	0,951	0	0,024	0,025
18	0,951	0	0,024	0,025
19	0,951	0	0,024	0,025
20	0,951	0	0,024	0,025
21	0,951	0	0,024	0,025
22	0,951	0	0,024	0,025
23	0,951	0	0,024	0,025
24	0,951	0	0,024	0,025
25	0,951	0	0,024	0,025
26	0,951	0	0,024	0,025
27	0,951	0	0,024	0,025
28	0,951	0	0,024	0,025
29	0,951	0	0,024	0,025
30	0,951	0	0,024	0,025
31	0,951	0	0,024	0,025
32	0,951	0	0,024	0,025
33	0,951	0	0,024	0,025
34	0,951	0	0,024	0,025

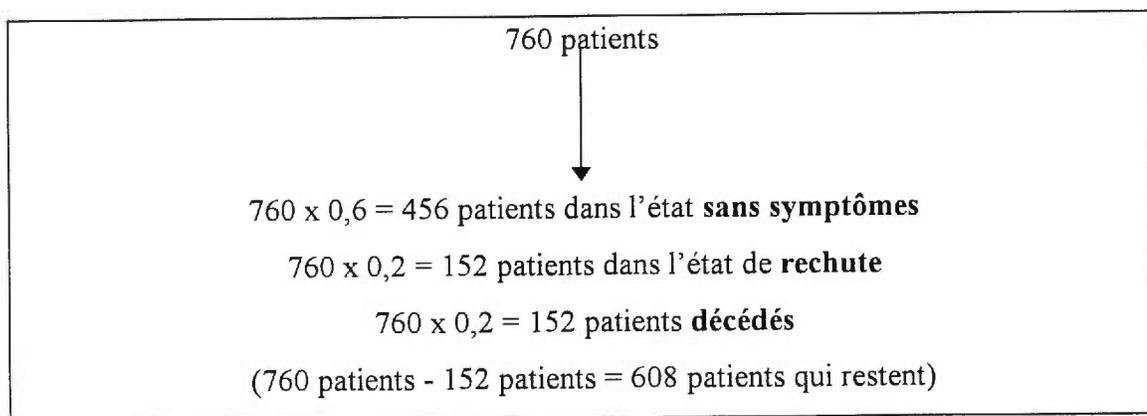
Jusqu'au 7^{ème} cycle, une cohorte de patients dans les deux options (IFN et non-IFN) sera soumise aux probabilités de se trouver dans chacun des quatre états selon les données de l'étude de Kirkwood (Kirkwood 1996). À partir du 8^{ème} cycle, la cohorte sera soumise à des taux de rechute retrouvés dans la littérature et la fraction de la cohorte qui passera vers l'état de rechute se dirigera vers l'état de décès l'année suivante. Ainsi, cette fraction sortira du modèle.

Pour clarifier notre modèle, l'exemple suivant est proposé. Prenons une cohorte de 1000 patients qui vont suivre le traitement d'IFN après la résection tumorale. Au tableau XV, nous observons que la fraction des patients recevant le traitement d'IFN pour la première année (cycle 0) est de 1. Il faut se rappeler que les patients recevant le traitement adjuvant d'IFN ne le reçoivent que pour la première année suivant la résection tumorale. Par la suite, ils se retrouvent dans un des trois autres états (sans symptômes, rechute, mort). Donc, à la fin de la première année (cycle 1), 0 % retournera vers l'état sous traitement d'IFN (ce n'est que pour la première année), 37 % de cette population passeront à l'état sans symptômes, 39 % passeront vers l'état de rechute et 24 % vers l'état de décès :



Donc, 370 patients resteront dans l'état sans symptômes durant la deuxième année, 390 passeront la deuxième année dans l'état de rechute et 240 patients sortiront du modèle car ils sont décédés.

Après deux années complètes, ces 760 patients se redistribueront selon les 4 états. De ces 760 patients, aucun ira vers l'état sous traitement d'IFN, 60 % iront vers l'état sans symptômes, 20 % iront vers l'état de rechute et 20 % vers l'état de décès (voir Tableau XV):



Pendant la troisième année, 456 patients vivront dans l'état sans symptômes, 152 dans l'état de rechute et 152 patients sortiront du modèle.

Notre modèle est conçu de cette manière jusqu'au 7^{ème} cycle. Du 8^{ème} au 34^{ème} cycle, comme mentionné auparavant, les patients dans l'état de rechute vivent durant un an et par la suite ils décèdent (et sont enlevés du modèle). Présentons un exemple à partir du 10^{ème} cycle. Compte tenu de décès précédent, 387 patients débiteront ce cycle. Comme 5,4% d'entre eux étaient en rechute au début du cycle, 5,4% (20,88) décéderont au terme du cycle. Des 366 patients qui n'ont pas débuté le cycle en rechute, 94,6% resteront sans symptômes au terme du cycle ce qui représente 89,5% des personnes ayant débuté le cycle. En outre, des 366 patients qui n'ont pas débuté le cycle en rechute, 5,4% transitent vers la rechute (5,1% du total) (voir Tableau XV et Tableau XVII). Ainsi, nous obtenons pour une cohorte de 1000 patients et pour chacune des années (de la 1^{ère} à la 35^{ème} suivant la résection tumorale), le nombre de patients dans les quatre états (sans symptômes, sous traitement d'IFN, rechute, mort) et cela selon les deux options : IFN et non-IFN (voir Tableau XVII, XVIII et la Figure 14). Nous parlons alors de patients-année. Ceci constitue la charpente de notre modèle car nous allons pondérer ces valeurs

(patients-années) par les utilités des états correspondants et parallèlement, nous allons pondérer ces valeurs par les coûts reliés à chacun des états.

En faisant la somme des 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} colonnes du Tableau XVII (IFN) et en soustrayant la somme des 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} colonnes du Tableau XVIII (non-IFN), nous obtenons la différence de patients-années sauvées (sans ajustement pour la qualité de vie) avec le traitement adjuvant d'IFN pour une cohorte de 1000 patients et pour un horizon analytique de 35 ans. Comme mentionné auparavant, pour obtenir des années de vie sauvées ajustées pour la qualité, il faut pondérer les années de vie dans chacun des états par leurs valeurs d'utilité respectives. Après une actualisation (voir section 2.4) des années de vie ajustées pour la qualité et une actualisation des coûts, nous allons calculer en premier lieu la somme des années de vie ajustées pour la qualité pour les deux options (IFN et non-IFN) et en deuxième lieu, nous allons calculer la somme des coûts (coûts des trois états : sans symptômes, sous traitement d'IFN et rechute) pour chacune des options (IFN et non-IFN). Par la suite, nous allons mesurer le ratio suivant:

$$\frac{\Delta \text{ Coûts}}{\Delta \text{ QALY}} = \frac{\text{Différence des coûts (IFN -non IFN)}}{\text{Différence d'années de vie ajustées pour la qualité (IFN - non IFN)}}$$

Ce ratio nommé ratio coût-utilité différentiel (C/U) deviendra la valeur qui nous permettra de discuter de façon plus éclairée de la place du traitement adjuvant d'IFN chez les patients atteints du mélanome.

Il faut souligner que notre source des données pour l'efficacité ou le gain de survie attribuable au traitement adjuvant d'IFN est l'étude de Kirkwood. Par contre, notre mesure des doses de l'IFN (mesure des coûts) est faite auprès d'un autre échantillon de patients. Plusieurs auteurs ont trouvé que la dose de l'IFN prédisait l'efficacité (Demierre 1997, Eggermont 1997 (1), Kirkwood 1994, Kirkwood 1998 (2)), il serait intéressant de comparer les doses administrées chez les patients dans l'étude de Kirkwood à celles administrées aux patients de notre échantillon afin de voir à quel point le modèle de survie pourrait s'appliquer. Dans l'étude de Kirkwood et coll., la dose médiane administrée pendant la phase I.V. était de 19,1 Mu /m² et de 9,1 Mu/m² pendant la phase S.C.

(Kirkwood 1996). La valeur médiane de la surface corporelle était de $1,9 \text{ m}^2$. Dans une analyse secondaire, nous allons intégrer ces valeurs afin de déterminer à quel degré les résultats finaux sont différents à ceux obtenus en considérant la consommation de ressources d'un échantillon de patients québécois atteints du mélanome.

Figure 14 : Courbe de survie de notre modèle d'efficacité : survie d'une cohorte de 1000 patients avec IFN ou sans IFN

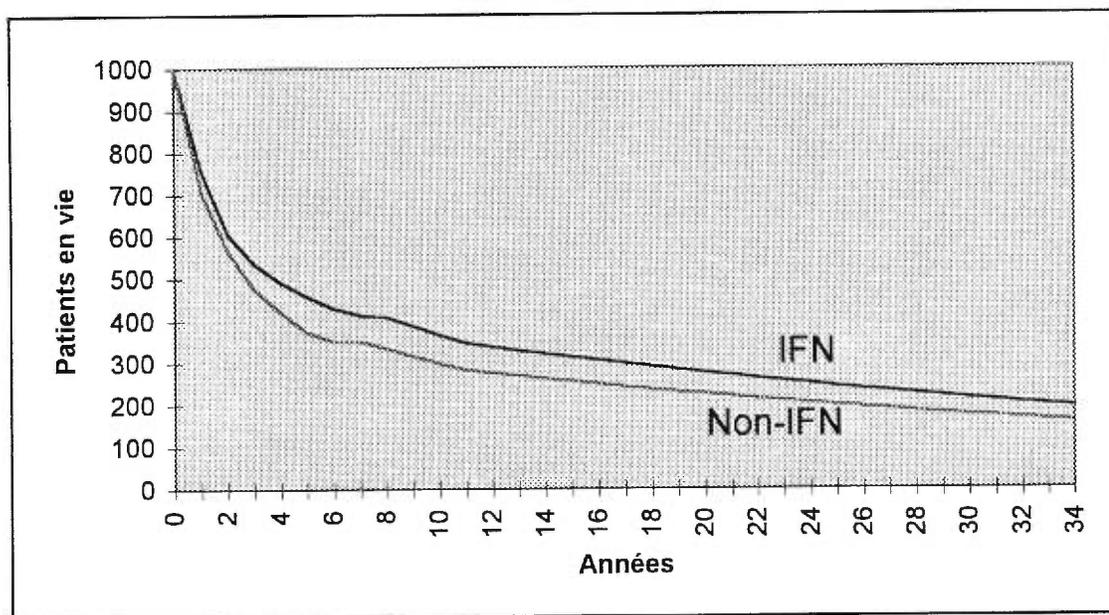


Tableau XVII : Simulation d'une cohorte de 1000 patients dans l'option IFN

CYCLES	NOMBRE DE PATIENTS EN VIE AU DEBUT DU CYCLE	SANS SYMPTOMES	TX IFN	RECHUTE	MORT
0	1000,0	0,00	1000,00	0,00	0,00
1	760,0	370,00	0,00	390,00	240,00
2	608,0	456,00	0,00	152,00	152,00
3	535,0	462,08	0,00	72,96	72,96
4	492,2	449,43	0,00	42,80	42,80
5	457,8	433,17	0,00	24,61	34,46
6	430,3	425,74	0,00	4,58	27,47
7	408,8	408,80	0,00	0,00	21,52
8	408,8	386,72	0,00	22,08	0,00
9	386,7	365,84	0,00	20,88	22,08
10	365,8	346,08	0,00	19,76	20,88
11	346,1	337,43	0,00	8,65	19,76
12	337,4	329,00	0,00	8,44	8,65
13	329,0	320,77	0,00	8,22	8,44
14	320,8	312,75	0,00	8,02	8,22
15	312,8	304,93	0,00	7,82	8,02
16	304,9	297,31	0,00	7,62	7,82
17	297,3	289,88	0,00	7,43	7,62
18	289,9	282,63	0,00	7,25	7,43
19	282,6	275,56	0,00	7,07	7,25
20	275,6	268,68	0,00	6,89	7,07
21	268,7	261,96	0,00	6,72	6,89
22	262,0	255,41	0,00	6,55	6,72
23	255,4	249,02	0,00	6,39	6,55
24	249,0	242,80	0,00	6,23	6,39
25	242,8	236,73	0,00	6,07	6,23
26	236,7	230,81	0,00	5,92	6,07
27	230,8	225,04	0,00	5,77	5,92
28	225,0	219,41	0,00	5,63	5,77
29	219,4	213,93	0,00	5,49	5,63
30	213,9	208,58	0,00	5,35	5,49
31	208,6	203,37	0,00	5,21	5,35
32	203,4	198,28	0,00	5,08	5,21
33	198,3	193,33	0,00	4,96	5,08
34	193,3	188,49	0,00	4,83	4,96

Tableau XVIII : Simulation d'une cohorte de 1000 patients dans **l'option non-IFN**

CYCLES	NOMBRE DE PATIENTS EN VIE AU DEBUT DU CYCLE	SANS SYMPTOMES	TX IFN	RECHUTE	MORT
0	1000,0	1000,00	0,00	0,00	0,00
1	710,0	230,00	0,00	480,00	290,00
2	568,0	411,80	0,00	156,20	142,00
3	477,1	386,24	0,00	90,88	90,88
4	419,9	362,61	0,00	57,25	57,25
5	373,7	340,09	0,00	33,59	46,19
6	351,3	332,58	0,00	18,68	22,42
7	337,2	333,70	0,00	3,51	14,05
8	333,7	315,68	0,00	18,02	3,51
9	315,7	298,63	0,00	17,05	18,02
10	298,6	282,50	0,00	16,13	17,05
11	282,5	275,44	0,00	7,06	16,13
12	275,4	268,56	0,00	6,89	7,06
13	268,6	261,84	0,00	6,71	6,89
14	261,8	255,30	0,00	6,55	6,71
15	255,3	248,91	0,00	6,38	6,55
16	248,9	242,69	0,00	6,22	6,38
17	242,7	236,62	0,00	6,07	6,22
18	236,6	230,71	0,00	5,92	6,07
19	230,7	224,94	0,00	5,77	5,92
20	224,9	219,32	0,00	5,62	5,77
21	219,3	213,83	0,00	5,48	5,62
22	213,8	208,49	0,00	5,35	5,48
23	208,5	203,28	0,00	5,21	5,35
24	203,3	198,19	0,00	5,08	5,21
25	198,2	193,24	0,00	4,95	5,08
26	193,2	188,41	0,00	4,83	4,95
27	188,4	183,70	0,00	4,71	4,83
28	183,7	179,11	0,00	4,59	4,71
29	179,1	174,63	0,00	4,48	4,59
30	174,6	170,26	0,00	4,37	4,48
31	170,3	166,01	0,00	4,26	4,37
32	166,0	161,86	0,00	4,15	4,26
33	161,9	157,81	0,00	4,05	4,15
34	157,8	153,86	0,00	3,95	4,05

2.4 Actualisation

Les individus, en général, préfèrent recevoir les avantages ou les bénéfices dans l'immédiat plutôt que dans le futur. Il s'agit d'une préférence temporelle. Ainsi, un gain obtenu dans x année a une valeur moindre que si le gain était obtenu immédiatement. Pour tenir compte de ce fait, les analyses économiques dans le domaine de la santé actualisent les données de coûts et d'efficacité. L'actualisation se fait par la formule suivante :

$$\text{Coûts}_{\text{Année1}}/(1 - r)^0 + \text{Coûts}_{\text{Année2}}/(1 + r)^1 + \text{Coûts}_{\text{Année3}}/(1 + r)^2 + \text{Coûts}_{\text{Année4}}/(1 + r)^3 + \dots + \text{Coûts}_{\text{AnnéeN}}/(1 + r)^{N-1}$$

Le "r" dans la formule est le taux d'actualisation. Certains auteurs préconisent un taux de 0,03 (3 %) ou 0,04 (4 %) tandis que d'autres privilégient un taux de 0,05 (5 %). Nous avons opté pour un taux de 4 % vu le taux d'intérêt sur des placements sûrs au moment de l'étude. Des analyses de sensibilité sur le taux d'actualisation permettra de rendre utiles les résultats finaux pour les décideurs qui préfèrent un taux d'actualisation différent de celui utilisé.

2.5 Analyses de sensibilité

Il est recommandé de faire des analyses de sensibilité afin de tenir compte de l'incertitude associée à des hypothèses basées sur des estimations grossières. Ces analyses nous permettront également d'établir une échelle de valeurs possibles et d'identifier les éléments aux changements desquels le résultat final est sensible. Ces éléments pourraient faire l'objet d'analyses plus précises dans des études ultérieures.

Dans le contexte de notre étude, nous allons faire des analyses de sensibilité avec les éléments suivants :

1. Valeur d'utilité de l'état sous traitement d'IFN
2. Valeur d'utilité de l'état de rechute
3. Prix d'un Mu d'IFN

4. Nombre de jours passés en soins palliatifs
5. Coût total associé à l'état de rechute
6. Coût total associé à l'état sans symptômes
7. Taux d'actualisation
8. Consommation de ressources dont l'association avec le traitement d'IFN est incertaine
9. Exclusion des ressources autres qu'IFN pour l'état sous traitement d'IFN
10. Exclusion des valeurs d'utilité (ratio coût-efficacité)
11. Courbe de survie extrapolée selon les données de l'étude de Kirkwood
12. Considération des doses médianes administrées aux patients de l'étude de Kirkwood

Les éléments 3, 5 et 6 seront modifiés de +25 ou -25%. Les valeurs d'utilité seront modifiées de \pm un écart-type. Le nombre de jours passés dans l'unité de soins palliatifs sera modifié de \pm 100% (0 à 60 jours). Le taux d'actualisation prendra les valeurs de 0 %, 3 % et 5 % (la valeur de base étant de 4 %). Nous avons également besoin de savoir jusqu'à quel point les coûts des ressources dont l'association avec le traitement d'IFN est en doute influencent le résultat final et nous voulons également savoir jusqu'à quel point le résultat final sera modifié si nous excluons toutes les ressources autres qu'IFN. Une autre analyse considérera l'exclusion des valeurs d'utilité. Dans ce cas, nous parlerons d'une simple analyse coût-efficacité. Si des décideurs préfèrent ne pas tenir compte des notions de qualité de vie, le ratio coût-efficacité leur sera utile.

De plus, à la Figure 14 , nous pouvons remarquer une saillie dans la courbe de survie. Cette dernière apparaît au niveau de la transition des données de survie de Kirkwood (1 à 7 ans) et des données retrouvées chez des populations atteintes du mélanome (8 à 35 ans). Il serait intéressant d'entreprendre une analyse de sensibilité en continuant la courbe de survie avec les données de Kirkwood (en utilisant un modèle paramétrique de survie). Ainsi, dans une analyse de sensibilité, nous avons décidé d'appliquer de la 8^{ème} à la 35^{ème} année la moyenne des taux de rechute des deux dernières années dans l'étude de Kirkwood (0,005 pour IFN et 0,03 pour non-IFN).

Nous allons également intégrer les doses médianes administrées dans l'étude de Kirkwood afin de comparer le résultat obtenu à celui découlant de notre scénario de base qui considère les doses administrées chez un échantillon de patients québécois.

3. RÉSULTATS

3.1 Utilités

Afin de mesurer les utilités (reflet de la qualité de vie) associées aux deux états de santé (sous traitement d'IFN et état de rechute), nous avons administré le questionnaire du Marchandage du Temps développé à cet effet (voir section 2.1) à des clients de neuf pharmacies à travers le Québec :

- 1 pharmacie à Westmount
- 1 pharmacie à Montréal-Est
- 1 pharmacie à Montréal-Nord
- 2 pharmacies à Laval
- 1 pharmacie au Plateau (Montréal)
- 1 pharmacie à St-Eustache
- 1 pharmacie à Sherbrooke
- 1 pharmacie au Cap de la Madeleine

Les entrevues ont eu lieu entre le 24 septembre 1998 et le 3 décembre 1998. Le nombre de répondants dans cette partie d'étude a dépassé la taille minimale d'échantillon requise. En fait, la participation a été satisfaisante avec un total de 108 répondants. La raison la plus fréquente de non-participation a été le manque de temps. Dix-neuf répondants ont arrêté après le premier état. La raison la plus fréquente a été encore une fois le manque de temps. Un certain nombre (non mesuré) de clients ne voulaient pas participer car ils ne voulaient pas signer le formulaire de consentement. Deux répondants ne voulaient plus participer après la simple lecture du premier état de santé décrit et leur participation a été annulée.

En général, selon le jugement de l'enquêteur (auteur de ce mémoire), les descriptions des états de santé, la planche du Marchandage du Temps et le fonctionnement du marchandage étaient bien compris.

En tout, 45 hommes et 63 femmes ont participé à cette partie de l'étude. L'âge moyen des répondants était de 49,5 ans (SD=17,9). Cinquante-quatre répondants ont débuté avec l'état sous traitement d'IFN et cinquante-quatre répondants ont débuté avec l'état de rechute. Quatre-vingt-neuf répondants ont évalué les deux états de santé. Quatre répondants ont évalué seulement l'état de rechute et 15 répondants ont évalué seulement l'état sous traitement d'IFN. Ainsi, l'état sous traitement d'IFN a été évalué par 104 répondants tandis que l'état de rechute a été évalué par 93 répondants. Au tableau XIX et XX respectivement, se retrouvent les caractéristiques des répondants et la distribution par région.

Tableau XIX : Sexe, âge moyen des répondants et distribution des répondants selon la séquence des états de santé

NOMBRE TOTAL DE PATIENTS	HOMMES N (%)	FEMMES N (%)	ÂGE MOYEN (SD)	DÉBUTÉ AVEC L'ÉTAT SOUS TRAITEMENT D'IFN N (%)	DÉBUTÉ AVEC L'ÉTAT DE RECHUTE N (%)
108	45 (42)	63 (58)	49,5 (17,9)	54 (50)	54 (50)

Tableau XX : Distribution des répondants par région

RÉGION	NOMBRE DE RÉPONDANTS (%)
Westmount	10 (9,3)
Montréal-Est	11 (10)
Montréal-Nord	10 (9,3)
Laval (1)	10 (9,3)
Laval (2)	11 (10)
Plateau (Montréal)	19 (18)
Ste-Eustache	12 (11)
Sherbrooke	13 (12)
Cap de la Madeleine	12 (11)

Si nous comparons la population de nos répondants à la population québécoise (données des statistiques Canada 1999), nous remarquons que nous avons en proportion plus de répondants dans les groupes d'âge 50 à 64 ans et 65 à 79 que la population québécoise (voir Figure 15). De plus, nous remarquons que nous avons moins de répondants dans les groupes d'âge 20 à 34 et 35 à 49 ans que la population québécoise (voir Figure 15). Par contre, si nous appliquons le test de Chi-Carré en comparant les distributions par groupe d'âge dans l'échantillon choisi et un échantillon de 100 personnes de la population québécoise ($n=100$), aucune différence significative n'est détectée ($p=0,463$). En terme de sexe, la proportion des femmes dans notre population des répondants est plus grande que celle de la population québécoise (voir Figure 16). Encore une fois, aucune différence significative n'est obtenue par le test de Chi-Carré ($p=0,320$). Donc, malgré les légères différences, notre population apparaît comme une représentation acceptable de la population québécoise. Il faut reconnaître que la puissance statistique de la comparaison est cependant limitée par la taille des échantillons.

Figure 15 : Représentativité de la population des répondants

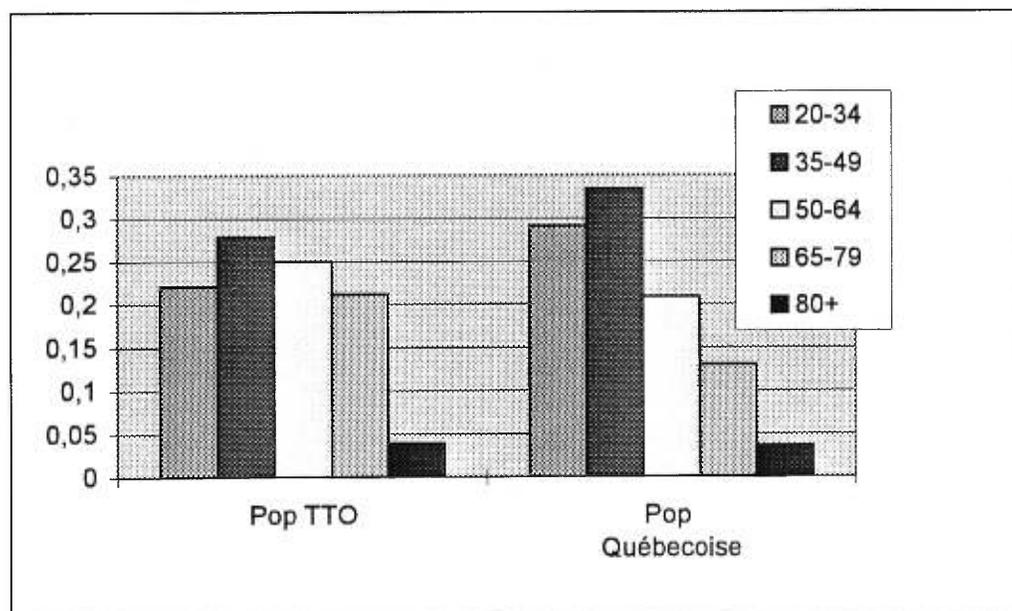
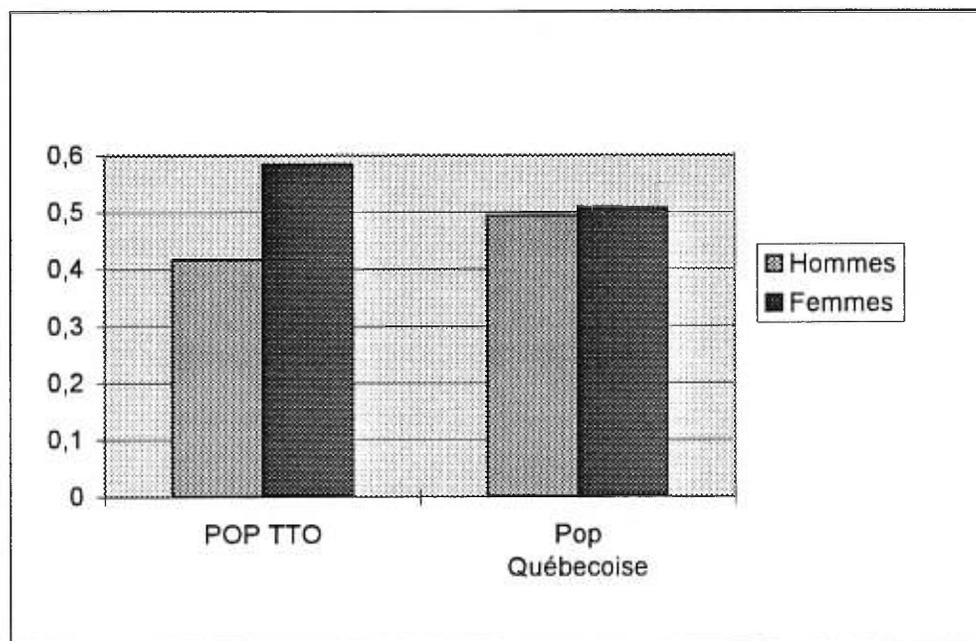


Figure 16 :Distribution selon le sexe

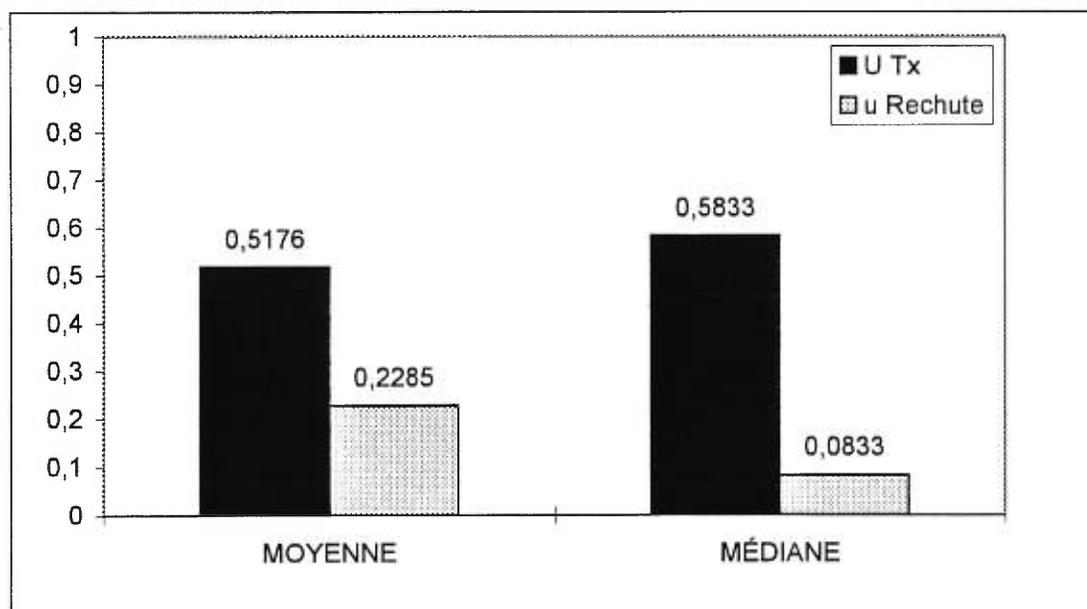


La moyenne des utilités mesurées pour l'état sous traitement d'IFN est de 0,52 et pour l'état de rechute, l'utilité moyenne est de 0,23 (voir Tableau XXI et Figure 17). La grande variation des résultats pour les deux états fait que les écarts-types sont élevés (voir Tableau XXI). À l'Annexe 2, se retrouvent les résultats obtenus pour chacun des répondants. Il faut souligner que compte tenu du nombre limité de marchandage proposé, les utilités ne peuvent prendre que 12 valeurs, soit 0.00, 0.08, 0.17, 0.25, 0.33, 0.42, 0.50, 0.58, 0.67, 0.75, 0.83, 1.00.

Tableau XXI : Utilités mesurées des états sous traitement d'IFN et rechute

ÉTAT	NOMBRE DE VALEURS	MINIMUM	MAXIMUM	MOYENNE	ÉCART-TYPE	MÉDIANE
sous traitement d'IFN	104	0,08	0,92	0,52	0,29	0,58
rechute	93	0,08	0,92	0,23	0,23	0,08

Figure 17 : Les moyennes et les médianes des utilités des états sous traitement d'IFN (uTx) et l'état de rechute (u Rechute)



La distribution des valeurs d'utilité pour l'état sous traitement d'IFN se trouve à la Figure 18. À partir du graphique, nous pouvons remarquer que la distribution n'est pas une distribution qui suit la loi normale. Dans ce cas, l'utilisation de la moyenne n'est pas préconisée et il faut utiliser la médiane dans notre modèle d'analyse. Nous pouvons observer que plusieurs répondants ont donné une valeur d'utilité de 0,0833 à l'état de santé. En effet, 21 répondants ont donné cette basse valeur d'utilité (0,0833) autant à l'état sous traitement d'IFN qu'à l'état de rechute. En premier lieu, nous pouvons émettre l'hypothèse que ces répondants n'ont pas bien compris l'outil et n'étaient pas capables de différencier entre deux états dont la qualité de vie est considérée différente. La deuxième hypothèse, plus plausible, serait probablement le bas seuil de tolérance à la souffrance de ces 21 répondants. Un des commentaires notés par l'enquêteur était le suivant ; « J'aime mieux mourir que souffrir ». La distribution des valeurs d'utilité pour l'état de rechute est à la Figure 19.

Figure 18 : Distribution des utilités sous traitement d'IFN

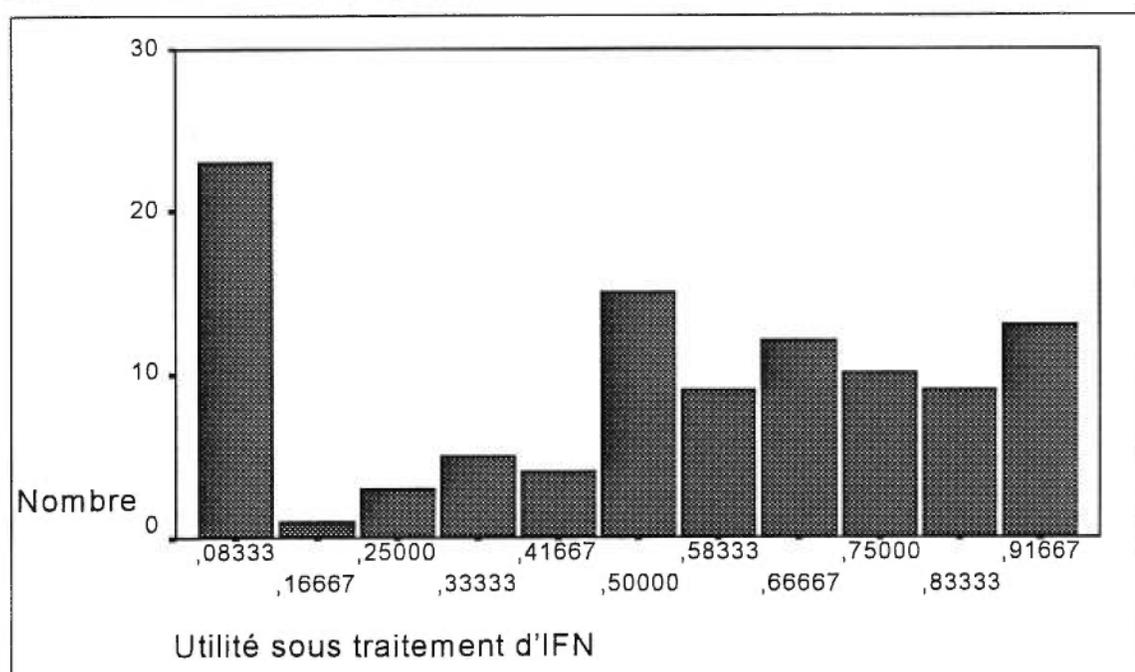
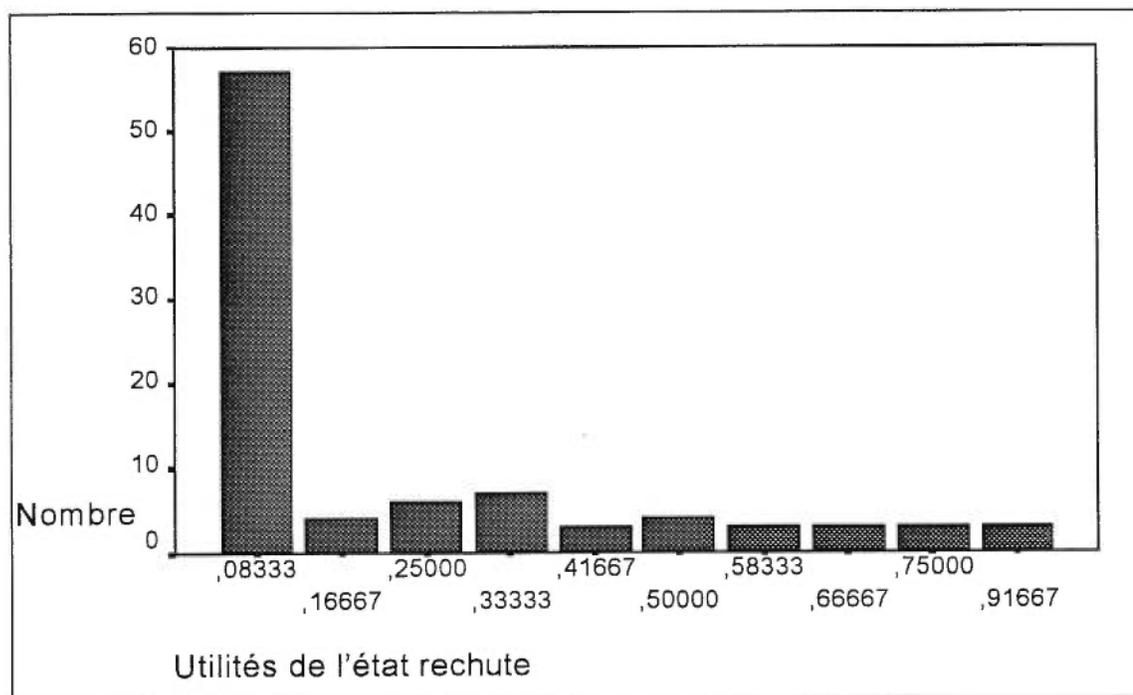


Figure 19 :Distribution des utilités de l'état de rechute



Pour l'état de rechute, il nous semble également prudent d'utiliser la médiane plutôt que la moyenne.

Un des tests de validité que nous pouvons performer sur notre outil est de voir si notre outil est capable de produire des résultats d'utilité différents si les deux états évalués sont considérés différents (voir section 2.1.6). Nous devons obtenir en moyenne une valeur d'utilité inférieure pour l'état ayant une qualité de vie plus basse. Ainsi, l'état de rechute est logiquement un état de santé ayant une qualité de vie inférieure à celle de l'état sous traitement d'IFN. À partir de notre outil, nous obtenons une moyenne d'utilité pour l'état de rechute (0,23) inférieure à celle pour l'état sous traitement d'IFN (0,52), il reste à déterminer si les résultats d'utilité obtenus pour un état est significativement différent des résultats obtenus pour l'autre. La distribution des résultats ne suivant pas la loi normale (Figures 18 et 19), nous avons décidé d'utiliser le test non-paramétrique de Kruskal-Wallis afin de détecter s'il y a une différence significative entre les résultats obtenus pour les deux états. En effet, comme on peut le voir au Tableau XXII, en utilisant ce test nous trouvons une différence significative entre les résultats ($p < 0,001$).

Tableau XXII : Test de Kruskal-Wallis sur les utilités mesurées de l'état sous traitement d'IFN et l'état de rechute

ÉTAT	NOMBRE DE VALEURS D'UTILITÉ	RANG MOYEN
Sous traitement d'IFN	104	123,64
Rechute	94	71,44
p	< 0,001	

Le Wilcoxon Signed Rank Test est un autre test non-paramétrique que nous pouvons utiliser afin de voir si une différence significative existe entre les résultats obtenus pour les deux états. Ce test utilise les rangs tout comme le test de Kruskal-Wallis mais considère également le degré de différence entre les résultats. Ce test étant adéquat que sur les résultats pairés, seulement les 89 répondants qui ont évalué les deux états peuvent être considérés. Une différence significative est encore une fois démontrée avec ce test pour les répondants qui ont évalué les deux états de santé ($p < 0,001$). Voir Tableau XXIII.

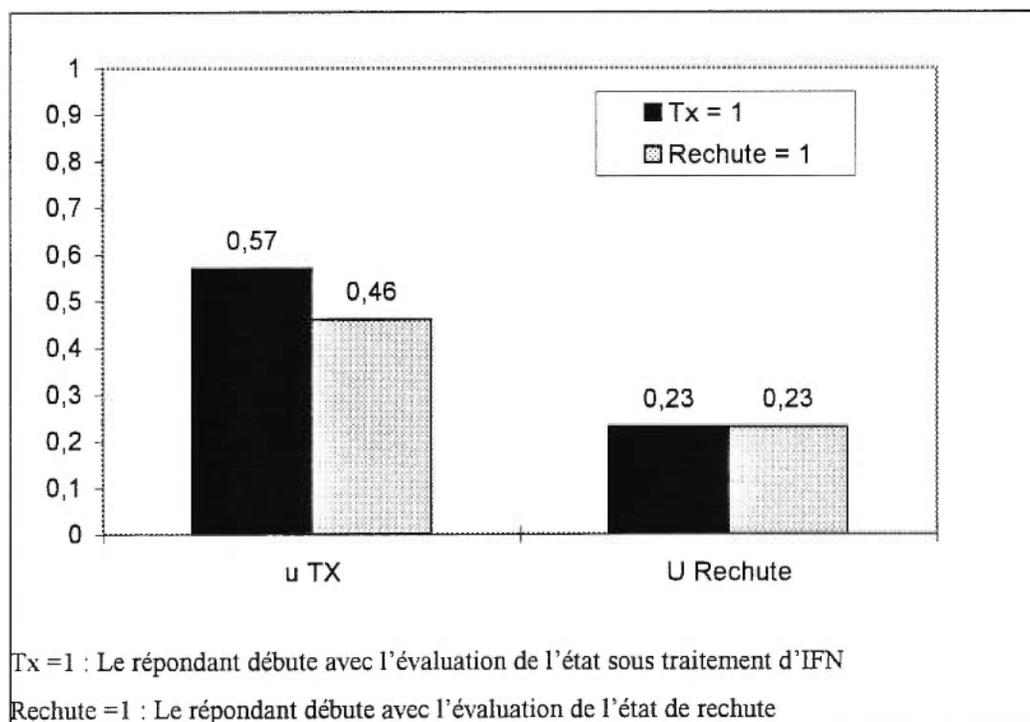
Tableau XXIII : Test de Wilcoxon Signed Rank sur les utilités mesurées de l'état sous traitement d'IFN et l'état de rechute

Rangs négatifs (Utilité rechute < Utilité sous traitement d'IFN)	58
Rangs positifs (Utilité rechute > Utilité sous traitement d'IFN)	5
Rangs égaux (Utilité sous traitement d'IFN = Utilité rechute)	26
Nombre de résultats	89
p	<0,001

Nous avons décidé de faire un test de Kruskal-Wallis afin de connaître l'influence des quatre paramètres sur la variation des valeurs d'utilité. Ces paramètres sont l'âge, le lieu, le sexe et la séquence (ordre dans lequel les états sont présentés au répondant). Les tableaux XXIV et XV résument les résultats de ce test et fournissent les moyennes et les médianes pour chaque sous-groupe de notre population de répondants.

Des quatre paramètres, seulement la séquence influence les résultats et ce pour les valeurs d'utilité de l'état sous traitement d'IFN (voir Figure 20). Selon les résultats, un répondant ayant évalué en premier lieu l'état de rechute (l'état de moins bonne qualité de vie que celui sous traitement d'IFN) donnerait des valeurs d'utilité plus basses à l'état sous traitement d'IFN que le répondant qui a évalué les états dans l'ordre inverse (voir Figure 20). Cet effet s'appelle un effet de « framing » ou d'ancrage.

Figure 20: Utilités moyennes des états sous traitement d'IFN (u_{TX}) et de rechute ($u_{Rechute}$) selon la séquence.



Sur les 104 répondants qui ont évalué l'état sous traitement d'IFN, le nombre de répondants qui ont commencé par l'état sous traitement d'IFN (54) est presque égal au nombre de répondants qui ont débuté avec l'évaluation de l'état de rechute (50). Ainsi, nous croyons que nous avons contrôlé pour ce facteur de biais.

Tableau XXIV : Tests de Kruskal Wallis sur les utilités sous traitement d'IFN selon les sous-groupes de population

PARAMÈTRES	NOMBRE DE RÉPONDANTS	MOYENNE	MÉDIANE	RANG MOYEN	P
Sexe :					
• Hommes	44	0,5341	0,5000	53,45	0,780
• Femmes	60	0,5056	0,5833	51,80	
Lieu					0,301
• Montréal Est	11	0,5076	0,5000	50,64	
• Cap de la Madeleine	12	0,3958	0,4167	40,08	
• Montréal Nord	10	0,5750	0,5833	56,45	
• Laval (1)	10	0,4667	0,6250	49,10	
• Westmount	9	0,6944	0,8333	71,83	
• Ste-Eustache	11	0,5379	0,5000	53,68	
• Laval (2)	10	0,6333	0,7500	66,10	
• Plateau	19	0,5000	0,5000	49,79	
• Sherbrooke	10	0,4236	0,5000	43,54	
Séquence :					0,034*
• Débuté avec état sous traitement d'IFN	54	0,5710	0,6667	58,49	
• Débuté avec état de rechute	50	0,4600	0,5000	46,03	
Âge :					0,713
• 18 à 34	25	0,5200	0,5000	53,06	
• 35 à 49	28	0,5030	0,5833	49,91	
• 50 à 64	26	0,4615	0,5000	47,29	
• 65 à 79	21	0,5873	0,5833	59,33	
• > 80	3	0,5278	0,5000	52,17	

* statistiquement significatif

Tableau XV : Tests de Kruskal Wallis sur **les utilités de l'état de rechute** selon les sous-groupes de population

PARAMÈTRES	NOMBRE DE RÉPONDANTS	MOYENNE	MÉDIANE	RANG MOYEN	P
Sexe :					
• Hommes	39	0,1774	0,0833	42,33	0,106
• Femmes	54	0,2654	0,0833	50,37	
Lieu					
• Montréal Est	8	0,2500	0,1667	51,25	0,912
• Cap de la Madeleine	12	0,2847	0,0833	50,50	
• Montréal Nord	10	0,1250	0,0833	39,30	
• Laval (1)	9	0,2685	0,0833	50,89	
• Westmount	10	0,2250	0,0833	44,20	
• Ste-Eustache	10	0,2500	0,0833	45,20	
• Laval (2)	10	0,2833	0,1667	52,65	
• Plateau	13	0,2115	0,0833	48,58	
• Sherbrooke	11	0,1667	0,0833	41,09	
Séquence :					
• Débuté avec état sous traitement d'IFN	39	0,2265	0,0833	47,62	0,831
• Débuté avec état de rechute	54	0,2299	0,0833	46,56	
Âge :					
• 18 à 34	22	0,1742	0,0833	42,80	0,376
• 35 à 49	26	0,3077	0,1250	53,75	
• 50 à 64	21	0,2183	0,0833	42,62	
• 65 à 79	19	0,2237	0,0833	47,11	
• > 80	4	0,1250	0,0833	37,25	

3.2 Coûts

Nous allons discuter dans cette section des coûts mesurés pour les trois états de santé requis par notre modèle : coûts dans l'état sous traitement d'IFN, coûts dans l'état sans symptômes et coûts dans l'état de rechute.

3.2.1 État sous traitement d'IFN

Comme mentionné à la section 2.2.1, nous avons consulté les dossiers de 18 patients entre le mois d'août 1998 et le mois de septembre 1999.

De ces 18 patients, sept patients avaient déjà complété leur traitement lors de la période de mesure des coûts, 11 patients ont terminé leur traitement durant la période de mesure des coûts.

Les traitements de quatre patients ont été cessés : deux suite à l'apparition d'une métastase distale et deux autres patients, suite à des effets indésirables inquiétants (enzymes hépatiques élevées).

Le ratio de la dose administrée sur la dose théorique était de 0,78. Kirkwood et coll. ont trouvé qu'une réduction ou un délai de dose était requis chez 50% des patients durant la phase I.V. du traitement (Kirkwood 1997 (1)). Pour la même phase, chez les 18 patients que nous avons suivi pour la mesure des coûts pour l'état sous traitement d'IFN, une réduction ou un délai de dose était requise chez 11 des patients soit 61,1 %. Pour la phase de traitement de maintien, Kirkwood et coll. ont trouvé qu'une réduction ou un délai de dose était requis chez 48% des patients (Kirkwood 1997 (1)). Nous avons observé une réduction ou un délai de dose durant cette phase chez 12 des patients soit chez 66,7% de tous les patients.

Au Tableau XXVI, nous pouvons retrouver le coût moyen par mois pour l'état sous traitement d'IFN. Comme nous pouvons observer au Tableau XXVI et à la Figure 21, les coûts associés au mois de traitement I.V. sont plus élevés que les coûts associés aux mois de traitement de maintien. La somme des coûts moyens par mois est équivalente au coût

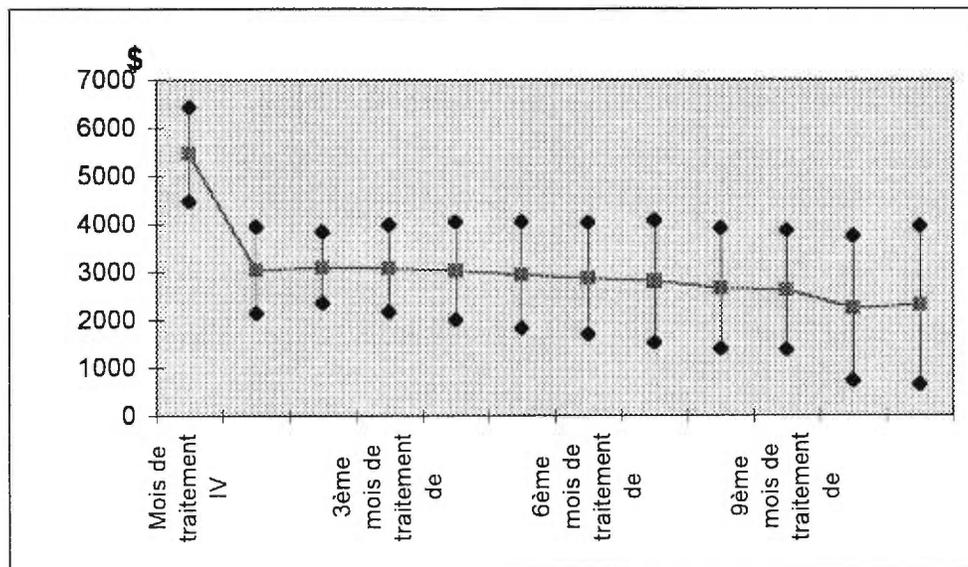
moyen pour la période complète du traitement (un an). Ainsi, le coût moyen (par patient) pour l'état sous traitement d'IFN mesuré auprès des 18 patients à l'hôpital Royal-Victoria est de 36 125,44 \$ (voir Tableau XXVI).

Tableau XXVI : Coûts moyens par mois pour les 18 patients ayant suivi le traitement adjuvant d'IFN

MOIS	COÛTS (\$)
Mois de traitement I. V.	5455,08
1 ^{er} mois de traitement de maintien	3043,29
2 ^{ème} mois de traitement de maintien	3092,98
3 ^{ème} mois de traitement de maintien	3073,47
4 ^{ème} mois de traitement de maintien	3031,88
5 ^{ème} mois de traitement de maintien	2940,13
6 ^{ème} mois de traitement de maintien	2864,55
7 ^{ème} mois de traitement de maintien	2802,73
8 ^{ème} mois de traitement de maintien	2661,60
9 ^{ème} mois de traitement de maintien	2617,00
10 ^{ème} mois de traitement de maintien	2238,30
11 ^{ème} mois de traitement de maintien	2304,37
Total	36125,44

À la Figure 21, nous retrouverons les coûts moyens par mois avec les écarts-type. La grande variation des coûts moyens par mois reflétée par les écart-type est expliquée par les diminutions et arrêts des doses d'IFN qui affectent en retour les coûts moyens par mois. D'autre part, la dose d'IFN est prescrite selon la surface corporelle du patient. Ainsi, les doses prescrites diffèrent d'un patient à un autre et par conséquent, de grandes variations de coûts moyens par mois sont observées.

Figure 21 : Coûts moyens par mois des 18 patients ayant suivi le traitement adjuvant d'IFN avec plus ou moins un écart-type



Au Tableau XXVII, nous pouvons voir la distribution des coûts selon la catégorie des ressources consommées. Nous remarquons que presque la totalité (96,83%) des coûts engendrés par le traitement d'IFN est attribuable doses d'IFN.

Tableau XXVII : Distribution des coûts selon la catégorie des ressources

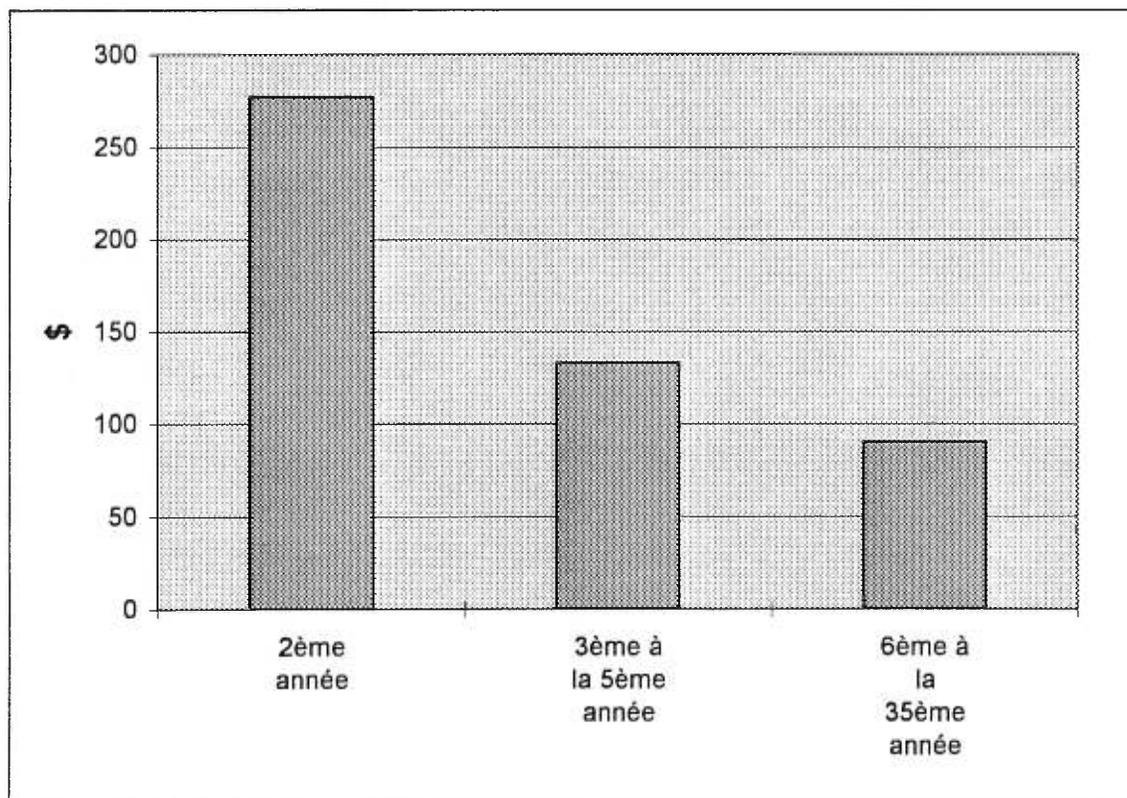
CATÉGORIE DE RESSOURCES	COÛTS MOYENS POUR LA PÉRIODE DU TRAITEMENT (\$)	POURCENTAGE DU COÛT TOTAL (%)
Oncologues	475,46	1,32
Spécialistes autres qu'oncologues	15,53	0,04
Infirmières	141,17	0,39
IFN	34979,06	96,83
Médicaments autres qu'IFN	185,44	0,51
Tests de laboratoire	239,79	0,66
Autres	88,99	0,25
Total	36 125,44	100

3.2.2 État « sans symptômes »

Comme mentionné auparavant, les coûts pour l'état sans symptômes diminuent avec les années (voir section 2.2.2). Rappelons que les coûts associés à cet état sont des coûts de suivi et que nous avons considéré que les coûts étaient nuls pour la première année (voir section 2.2.2).

Le coût annuel associé à l'état sans symptômes de la 2^{ème} année après la résection tumorale est 277,10 \$. Ce montant baisse à 132,93\$ pour la 3^{ème} à la 5^{ème} année après la résection tumorale. Le coût annuel pour la 6^{ème} à la 35^{ème} année après la résection tumorale est de 90,28 \$ (voir Figure 22).

Figure 22 : Coût annuel associé à l'état «sans symptômes» selon les années

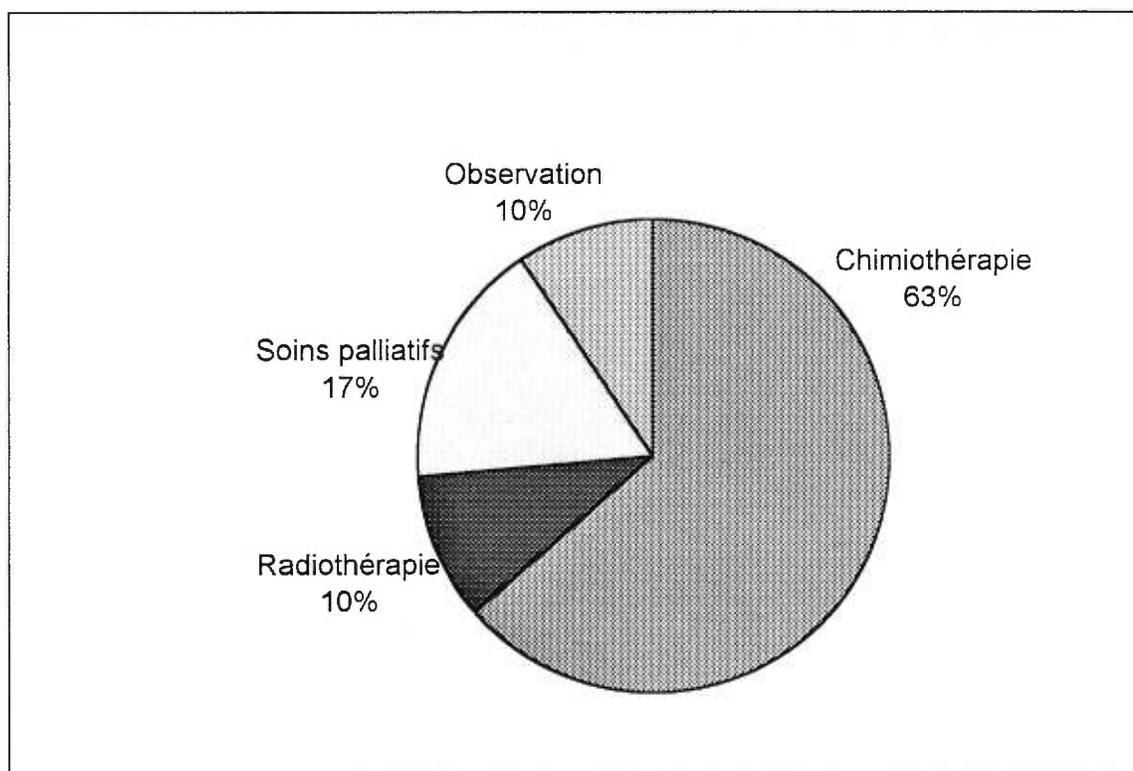


3.2.3 État de rechute

La mesure des coûts pour l'état de rechute est expliquée à la section 2.2.3. Le coût annuel associé à l'état de rechute est de 12 304,30 \$.

La distribution des coûts selon la catégorie du traitement est illustrée à la Figure 23.

Figure 23 : Distribution des coûts selon la catégorie du traitement



3.3 Modèle d'efficacité et intégration des données d'utilité et de coûts

Comme décrit à la section de méthodologie, notre analyse nécessite l'intégration des données d'utilité et de coûts. Nous allons intégrer ces données dans notre modèle d'efficacité expliqué aux sections 2.0 et 2.3.

À moins d'avis contraire, les signes de dollars (\$) signifient des dollars canadiens.

Pour un horizon analytique de 35 ans, le gain de survie ou Life Years saved (ΔLY) (sans actualisation) pour une cohorte de 1000 patients ayant suivi le traitement adjuvant d'IFN par rapport à ceux n'ayant pas reçu de traitement adjuvant est de 1826 années soit 1,8 année par patient (pour l'explication du calcul voir section 2.3) (Tableau XXVIII). Pour un horizon analytique de 35 ans et pour une cohorte de 1000 patients ayant suivi le traitement adjuvant d'IFN par rapport à ceux n'ayant pas reçu de traitement adjuvant, le gain en terme d'années de vie ajustées pour la qualité ou $\Delta QALY$ (sans actualisation) est de 1513 QALYs ou 1,5 QALYs par patient (voir Tableau XXVIII). Pour la même cohorte et pour le même horizon analytique, en utilisant un taux d'actualisation de 4%, le gain de survie en terme d'années de vie sauvées est de 1055 (1,1 par patient) (Tableau XXIX). Pour le même horizon analytique, le gain en terme d'années de vie sauvées ajustée pour la qualité ($\Delta QALY$) avec un taux d'actualisation de 4% est de 747 pour une cohorte de 1000 patients (0,75 pour un patient).

Tableau XXVIII : Résultats **non-actualisés** de survie et de coûts associés à chacune des options (IFN et non-IFN) pour un horizon analytique de 35 ans et **pour une cohorte de 1000 patients**

	QALYs (Années de vies sauvées ajustées pour la qualité)	Années de vie sauvées	Coûts (\$ CAN)
IFN	10 908,8	12 157,2	48 327 275,2
Non IFN	9 395,8	10 330,8	13 376 658,9
IFN - Non IFN	1 513	1 826,4	34 950 616,3

Tableau XXIX : Résultats de survie et de coûts associés à chacune des options (IFN et non-IFN) **actualisés à un taux de 4%** pour un horizon analytique de 35 ans et **pour une cohorte de 1000 patients**

	QALYs (Années de vies sauvées ajustées pour la qualité)	Années de vie sauvées	Coûts (\$ CAN)
IFN	6 757,0	7 866,6	46 083 195,0
Non IFN	6 009,8	6 811,5	11 278 517,5
IFN - Non IFN	747,2	1 055,1	34 804 677,5

3.4 Résultats avec le scénario de base

Pour le scénario de base, nous avons considéré l'horizon analytique de 35 ans et un taux d'actualisation de 4%. Les valeurs médianes pour les états sous traitement d'IFN (0,58) et de rechute (0,08) ont été retenues (voir section 3.1). Nous avons accordé des valeurs d'utilité de 1 et de 0 respectivement aux états sans symptômes et décès. Rappelons que les coûts reliés aux états sous traitement d'IFN, et l'état de rechute étaient respectivement de 36 125\$ et de 12 304\$ (voir sections 3.2.1 et 3.2.3). Le coût relié à

l'état sans symptômes variait selon les années étant de 277\$ pour les deux premières années, de 133\$ de la 3^{ème} à la 5^{ème} année et de 90\$ pour les années subséquentes (voir section 3.2.2). Comme mentionné à la section 2.3, les probabilités d'apparition des événements sont basées sur l'étude de Kirkwood et coll. pour les sept premières années et pour les années subséquentes, nous considérons les probabilités de rechute retrouvées dans la littérature chez une population de patients atteints de mélanome. **Pour le scénario de base, le ratio coût-utilité est de 46 580 \$/QALY ou année de vie sauvée ajustée pour la qualité.** Si nous considérons un horizon analytique de sept ans, ce ratio monte à 882 367 \$/QALY.

3.5 Analyses de sensibilité

(Voir Tableau XXX pour le résumé.)

Pour un horizon analytique de 35 ans, en diminuant la valeur médiane d'utilité mesurée pour **l'état sous traitement d'IFN** par un écart-type (-0,29) nous obtenons un ratio de coût-utilité de 76 243\$/QALY. En augmentant la valeur d'utilité d'un écart-type (+0,29) pour le même état de santé, le ratio de coût-utilité baisse à 33 534\$/QALY. Les modifications de moins un écart-type (- 0,23 ; u =0) et plus un écart-type (+0,23) de la valeur médiane d'utilité mesurée pour **l'état de rechute** nous donnent respectivement des ratios coût-utilité de 45 972\$/QALY et de 48 352\$/QALY.

Pour le même horizon analytique, si nous modifions le prix unitaire d'un Mu (Millions d'unités) d'IFN de -25 % et de +25 % (autant le prix chargé à l'établissement de santé pendant la phase I.V. que celui chargé dans une pharmacie communautaire pendant la phase de maintien), nous obtenons respectivement un ratio coût-utilité de 34 867\$/QALY et un ratio coût-utilité de 58 293\$/QALY. Aussi, en considérant les valeurs extrêmes du prix unitaire selon les formats choisis, nous obtenons un intervalle de ratio coût-utilité entre 44 312\$/ QALY et 49 869\$/ QALY.

Le nombre de jours en soins palliatifs que nous avons intégré dans notre modèle est une estimation par les oncologues. Nous avons décidé de diminuer de 100 % (nombre de jours = 0) et d'augmenter cette valeur de 100 % (nombre de jours = 60) afin de

connaître son degré d'influence sur le résultat final. Par conséquent, nous pouvons évaluer si le niveau de précision accordé à cette valeur est adéquate. Avec des modifications de -100 % et +100 %, nous obtenons respectivement des ratios coût-utilité de 47 744\$/QALY et de 45 417\$/QALY.

Si nous changeons les valeurs de coût total associé à l'état de rechute de -25 % et de +25 %, nous obtenons respectivement des ratios coût-utilité de 47 069\$/QALY et de 46 092\$/QALY.

Des modifications de -25 % et +25 % sur le coût total associé à l'état sans symptômes (sur les trois tranches de période simultanément) donnent respectivement des ratios coût-utilité de 46 534\$/QALY et de 46 627\$/QALY.

Dans notre scénario de base, nous avons opté pour un taux d'actualisation de 4 %. Certains auteurs préfèrent un taux d'actualisation de 3 % et d'autres recommandent un taux de 5 %. Une analyse de sensibilité serait nécessaire avec des taux d'actualisation variables afin de faciliter des comparaisons ou rendre les résultats plus utiles pour les décideurs qui préfèrent un taux d'actualisation autre que celui de 4 %. Ainsi, un taux d'actualisation de 3 % et de 5 % donnent des ratios coût-utilité respectifs de 39 311\$/QALY et de 55 075\$/QALY. Si nous n'actualisons pas les données de coûts et d'efficacité (taux d'actualisation = 0 %), nous obtenons un ratio coût-utilité de 23 099\$/QALY.

Si nous excluons les ressources dont l'association avec le traitement d'IFN est incertaine (Biaxin 500mg pour infection, Septra DS pour infection, Cloxacillin 500mg pour infection, amylase serum et culture d'urine), nous obtenons un ratio coût-utilité de 46 561\$/QALY. Si nous excluons cette fois toutes les ressources consommées autres qu'IFN pendant l'état sous traitement d'IFN, nous obtenons un ratio coût-utilité de 45 084\$/QALY.

Une autre analyse de sensibilité concernerait les données de notre courbe de survie comme mentionnée à la section 2.5. Au lieu de considérer les taux de rechute retrouvés chez les populations atteintes du mélanome (scénario de base), nous appliquons la moyenne des taux de rechute des deux dernières années de l'étude de Kirkwood de la 8^{ème} à la 35^{ème} année de notre modèle. Nous obtenons alors un ratio coût-utilité de 17 796\$/QALY pour un horizon analytique de 35 ans. Pour un horizon analytique de sept ans, le résultat est évidemment inchangé (882 367\$/QALY) car c'est après cette période que les modifications sont appliquées. La raison pour cette baisse considérable de coûts par QALY pour l'horizon analytique de 35 ans comparativement à l'analyse de base est expliquée par le fait que contrairement à notre scénario de base où les taux de rechute après les sept ans sont similaires, nous appliquons un taux de rechute inférieur (0,5 %) pour la cohorte des patients ayant suivi le traitement adjuvant d'IFN comparativement à ceux qui ne l'ont pas reçu (3 %). Ainsi, un grand gain de survie est accordé à la cohorte de patients suivant le traitement d'IFN versus ceux qui ne l'ont pas reçu comme nous pouvons remarquer à la Figure 24.

En ne pas tenant compte des notions de qualité de vie ou en d'autres termes en n'accordant pas des valeurs d'utilité aux quatre états de notre modèle, nous obtenons un ratio coût-efficacité (C/E) de 32 990\$/année de vie sauvée pour un horizon analytique de 35 ans. Ce ratio de coût-efficacité augmente à 104 584\$/année de vie sauvée si nous considérons un horizon analytique de sept ans.

En considérant les doses médianes administrées dans l'étude de Kirkwood, nous obtenons un ratio coût-utilité de 54 909 \$/QALY. Pour la phase I.V., nous avons observé une dose médiane 610 Mu administrée chez les patients suivis à l'hôpital Royal-Victoria comparée à la dose médiane de 726 Mu administrée dans l'étude de Kirkwood. Pour la phase S.C., la dose médiane administrée aux patients suivis à l'hôpital Royal-Victoria était de 2 448 Mu comparé à 2 490 Mu administrée dans l'étude de Kirkwood. Par contre, dans notre modèle, nous considérons des coûts découlant d'une dose moyenne et non une dose médiane. Les doses moyennes administrées chez les patients dans l'étude de Kirkwood ne sont pas connues.

Au tableau XXX, se retrouve un résumé des analyses de sensibilité avec le pourcentage de déviation par rapport au résultat obtenu avec le scénario de base.

Figure 24 : Courbe de survie en appliquant le taux de rechute moyen des 6^{ème} et 7^{ème} années de l'étude de Kirkwood à la période de 8^{ème} à la 35^{ème} année

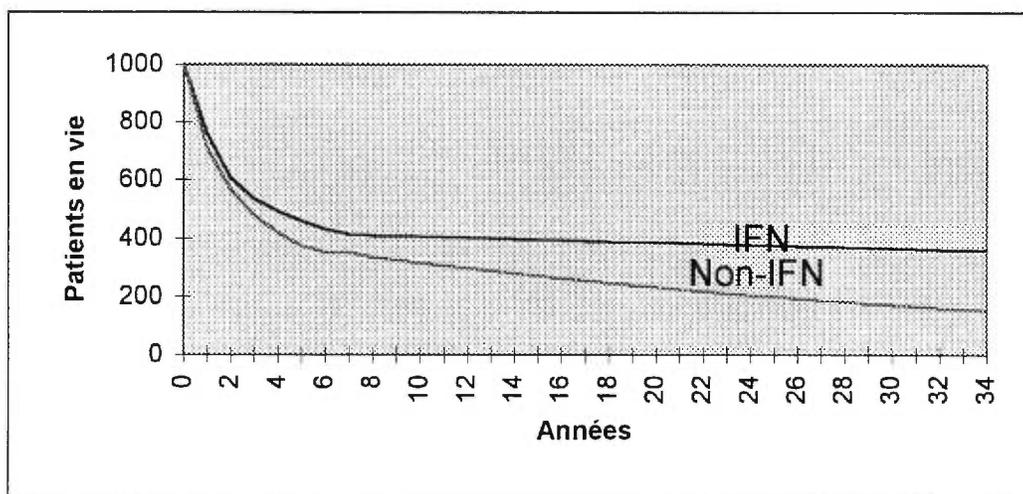


Tableau XXX : Résultats des analyses de sensibilité

ÉLÉMENT (MODÈLE DE BASE)	NATURE DE MODIFICATION	RATIO CÔÛT / RÉSULTAT OBTENU (DÉVIATION AU RATIO C/U OBTENU AVEC LE SCÉNARIO DE BASE À 35 ANS)
Scénario de base	Aucun	46 580 \$/QALY
Valeurs d'utilité	Ne pas tenir compte C/U → C/E	32 990 \$/année de vie sauvée (↓ 29%)
Valeur d'utilité de l'état sous traitement d'IFN	- écart-type (-0,29) + écart-type (+0,29)	76 243 \$/QALY (↑ 64%) 33 534 \$/QALY (↓ 28%)
Valeur d'utilité de l'état de rechute	- écart-type (u=0) + écart-type (+0,23)	45 972 \$/QALY (↓ 1,3%) 48 352 \$/QALY (↑ 3,8%)
Doses de l'IFN	Intégrer les doses médianes de l'étude de Kirkwood	54 909 \$/QALY (↑ 18%)
Prix unitaire d'un Mu d'IFN	- 25% + 25%	34 867 \$/QALY (↓ 25%) 58 293 \$/QALY (↑ 25%)
Ressources dont l'association pour le traitement d'IFN est incertaine	Exclusion	46 561 \$/QALY (↓ 0,04%)
Ressources consommées autres qu'IFN pendant l'état sous traitement d'IFN	Exclusion	45 084 \$/QALY (↓ 3,2%)
Coût total associé à l'état sans symptômes	- 25% + 25%	46 534 \$/QALY (↓ 0,10%) 46 627\$/QALY (↑ 0,10%)
Coût total associé à l'état de rechute	- 25% + 25%	47 069 \$/QALY (↑ 1,0%) 46 092\$/QALY (↓ 0,99%)
Nombre de jours passés dans l'unité de soins palliatifs	- 100% (nombre de jours = 0) + 100% (nombre de jours = 60)	47 744 \$/QALY (↑ 2,5%) 45 417 \$/QALY (↓ 2,5%)
Taux d'actualisation	de 4% à 0%	23 099 \$/QALY (↓ 50%)
Taux d'actualisation	de 4% à 5%	55 075 \$/QALY (↑ 18%)
Taux d'actualisation	de 4% à 3%	39 311 \$/QALY (↓ 16%)
Taux de rechute de la 8 ^{ème} à la 35 ^{ème} année	Appliquer le taux moyen des 6 ^{ème} et 7 ^{ème} années de l'étude de Kirkwood	17 796 \$/QALY (↓ 62%)

4.0 DISCUSSION

Nous allons discuter dans ce chapitre des résultats de notre étude, des limites de notre modèle et des éléments de notre analyse auxquels le résultat final est sensible en nous penchant plus particulièrement sur les utilités, les coûts, le modèle d'efficacité et le taux d'actualisation.

Avant de conclure, nous comparerons également nos résultats avec ceux des analyses antérieures et nous offrirons des recommandations pour les analyses économiques ultérieures sur le traitement adjuvant d'IFN chez les patients atteints du mélanome.

4.1 Utilités

L'exclusion des valeurs d'utilité diminue considérablement le ratio coût/résultat pour notre scénario de base (de 29%). Ainsi, l'intégration des notions de qualité de vie influence le résultat final et n'est pas à négliger. Si nous examinons de près le Tableau XXX, nous réalisons que le résultat final est beaucoup plus sensible aux changements de la valeur d'utilité de l'état sous traitement d'IFN qu'à celle de l'état de rechute bien que l'importance de modifications à la valeur de base soit semblable pour les deux états (± 0.29 et ± 0.23). En fait, d'après nos analyses de sensibilité, nous pouvons réaliser qu'un grand niveau de précision n'est pas requis pour la mesure de la valeur d'utilité de l'état de rechute (voir Tableau XXX).

Nous avons obtenu des valeurs d'utilité moyennes de 0,52 pour l'état sous traitement d'IFN et de 0,23 pour l'état de rechute. En réalité, l'état de rechute est considéré comme un état ayant une qualité de vie inférieure à celle de l'état sous traitement d'IFN et nos résultats le confirment. À cause d'une distribution des utilités qui ne suit pas la loi normale, nous avons considéré les valeurs médianes: 0,58 pour l'état sous traitement d'IFN et 0,08 pour l'état de rechute. La seule variable qui influençait les valeurs était la séquence ou l'ordre dans lequel les états étaient présentés au répondant et ce uniquement pour les valeurs d'utilité de l'état sous traitement d'IFN. Ainsi, les valeurs d'utilité pour

cet état étaient plus basses lorsque nous présentions cet état après l'état de rechute. Nous avons limité ce biais en incluant presque le même nombre de répondants dans les deux ordres de séquence (54 versus 50).

La variation de l'utilité de l'état sous traitement d'IFN était très importante. Presqu'autant de répondants accordaient des valeurs de 0,25 ou moins que des valeurs de 0,75 ou plus. Ceci nous amène à être prudent par rapport à la qualité de notre mesure. Par contre, la majorité des répondants ont attribué une utilité de 0,08 à l'état de rechute même si quelques uns lui attribuaient une utilité beaucoup plus élevée. Cette mesure apparaît donc plus solide. La valeur moyenne et médiane des deux états de santé évalués par notre outil sont inférieures aux valeurs estimées par Hillner dans son analyse soit une combinaison de 0,8 (1 mois) et de 0,7 (11 mois) pour l'état sous traitement d'IFN et 0,5 pour l'état de rechute (Hillner 1997). Rappelons également que Cole en se basant sur l'étude de Kirkwood, avait montré qu'il fallait une valeur d'utilité pour l'état sous traitement d'IFN au moins supérieure à 0,9 et pour l'état de rechute au moins inférieure à 0,7 pour que le traitement adjuvant d'IFN chez les patients atteints du mélanome soit significativement bénéfique en terme de QTWiST (Quality Time Without Symptoms) (Cole 1996). Si nous situons nos valeurs d'utilité sur le graphique proposé par Cole, en terme de QTWiST, le traitement adjuvant d'IFN ne semble pas significativement meilleur par rapport à aucun traitement adjuvant. Soulignons que l'étude de Cole portait sur l'état sous traitement d'IFN comportant une toxicité de grade 3 ou 4. Notre description de cet état de santé et la valeur d'utilité qui en découle reflète l'état global d'une cohorte de patients et ne se limite pas uniquement aux toxicités de grade 3 ou 4. Mais nous croyons que si notre description d'état s'était limitée à la toxicité de grade 3 ou 4 (effets myélosuppressifs et toxicité hépatique avec possibilité de décès), la valeur d'utilité aurait été inférieure à celle obtenue avec notre étude et encore une fois inférieure au seuil établi par Cole.

Mentionnons également que l'analyse de Cole basée sur les données de Kirkwood nous démontrait que plus l'utilité de l'état sous traitement d'IFN avait une valeur élevée, plus le traitement d'IFN était favorisé. Cela appuie les résultats de nos analyses de sensibilité.

En fait, plus la valeur d'utilité de l'état sous traitement d'IFN est élevée, plus le ratio coût-utilité est faible. Ceci est tout à fait logique. De plus, Cole a indiqué que plus la valeur d'utilité de l'état de rechute est élevée, moins le rapport C/U sera favorable au traitement d'IFN. Encore une fois, cela est reflété par nos analyses de sensibilité. Nous voyons qu'en augmentant la valeur d'utilité de l'état de rechute, le ratio coût-utilité augmente rendant ainsi moins favorable le traitement d'IFN. La raison pour cela réside dans le fait que plus de patients se trouvent dans l'état de rechute dans l'option non-IFN comparativement à l'option IFN tel qu'observé dans l'étude de Kirkwood.

L'état de santé sous traitement d'IFN est un état de santé temporaire. Généralement, les outils de mesure d'utilité sont conçus pour les états de santé chroniques. Cependant, Cook et coll. ont trouvé que l'utilisation de l'outil Marchandage du Temps pour mesurer les valeurs d'utilité des états de santé temporaires donnait des résultats comparables à ceux des états chroniques (Cook 1994). Par contre, ces auteurs ont fait suivre les états de santé par l'état de décès qui ne reflète pas le cheminement réel. Nous avons mentionné à la section 2.1.4 qu'il était nécessaire d'utiliser l'état de décès pour intégration dans un modèle où on parle des années de vie sauvées ajustées pour la qualité (Drummond 1997). Nous avons ainsi fait suivre nos états temporaires par l'état de décès. Par contre, nous sommes conscients du fait que l'évaluation des utilités des états de santé temporaires nécessite plus de réflexion surtout lorsque le scénario de l'état est suivi par un état de décès qui est imposé pour des questions simplement pratiques. À l'avenir, il serait important de se demander si cela introduit un biais et quelle en serait l'importance.

Chez 21 répondants, les résultats d'utilités obtenus pour les deux états de santé sont identiques (0,0833). Cela soulève des inquiétudes. Ne connaissant pas les raisons exactes, nous ne pouvons qu'offrir des hypothèses à ce sujet. Comme mentionné à la section 3.1, le bas seuil de tolérance à la souffrance des répondants en serait une (" mieux vaut mourir que souffrir "). Le fait que nous évaluions un état de santé temporaire (état sous traitement d'IFN) et que nous fassions suivre cet état par un état de décès pourrait également être à la base de ces résultats. Par contre, Stiggelbout et coll. mentionnent que certains résultats individuels sont aberrants et il faut se concentrer plutôt sur les résultats

agrégés (Stiggelbout 1994). Ainsi, même si certains résultats individuels semblent indiquer que nous ne pouvons obtenir à partir de notre outil des résultats différents pour deux états différents, les résultats agrégés démontrent le contraire. Les valeurs d'utilités obtenues chez les 108 répondants de notre étude sont significativement différentes.

4.2 Coûts

Nous avons trouvé un coût annuel de 36 125\$ CAN associé au traitement d'IFN. Le coût moyen par mois pour cet état est élevé au début et diminue par la suite vu la plus grande consommation de ressources reliée à la phase I.V. Le coût de traitement avec IFN serait de 42 095\$ CAN d'après l'étude d'Hillner et de 33 000\$ CAN d'après l'étude de Messori (en utilisant un facteur de 1,5 pour convertir les dollars américains en dollars canadiens). Le coût estimé dans notre étude se trouve entre ces deux valeurs. Par contre, nous avons mesuré directement la consommation des ressources auprès d'un échantillon de patients tandis que Messori et Hillner ont estimé les coûts à l'aide d'un panel d'experts. Ainsi, notre mesure des coûts pourrait être plus valide que les leur, malgré notre petit échantillon.

Un de nos objectifs était de mesurer tous les coûts associés aux complications et aux effets secondaires du traitement d'IFN. Ceci était un travail ardu de plusieurs mois en raison du suivi détaillé de toutes les ressources consommées. Par contre, les analyses de sensibilité nous démontrent que l'exclusion de ces coûts ne changent que peu le coût total relié au traitement d'IFN car le traitement d'IFN étant si dispendieux, les autres coûts deviennent relativement négligeables. Ainsi, Hillner et Messori ont probablement eu raison de ne pas tenir compte de ces coûts dans leurs analyses. Mais, l'exercice fait dans notre étude permet de le confirmer de façon objective.

Selon les analyses de sensibilité, parmi les éléments de coûts le prix unitaire d'un Mu d'IFN est l'élément auquel les résultats sont le plus sensibles. En considérant les valeurs extrêmes du prix unitaire de cette ressource au Québec, nous obtenons un intervalle de ratio coût-utilité entre 44 227\$/ QALY et 49 788\$/QALY.

Contrairement aux analyses d'Hillner et Messori, nous avons également tenu compte des coûts reliés à l'état sans symptôme pour des questions évidentes de méthodologie (voir section 2.2.2). Les coûts pour cet état diminuent avec les années car le suivi devient de moins en moins important avec le temps. Ainsi, le coût annuel est de 277\$ pour les deux premières années, de 133\$ pour les trois années suivantes et de 90\$ pour les 30 années qui suivent (avant actualisation).

Le coût pour l'état de rechute est de 90 000\$ CAN/ année d'après l'analyse d'Hillner (en utilisant un facteur de 1,5 pour convertir des dollars américains en dollars canadiens). Ce coût a été estimé à l'aide d'un panel d'expert. Nous avons également mesuré le coût pour cet état de façon grossière et nous avons obtenu un coût de 12 304\$ CAN/ année. Il faut se rappeler que certains traitements dispendieux pour la rechute disponibles aux États-Unis (comme ILN-2) ne le sont pas au Canada et cela pourrait contribuer en partie pour cette différence de coûts. De plus, rappelons que nous avons considéré les coûts reliés au système de soins québécois et ces coûts diffèrent de ceux trouvés dans le système de soins des États-Unis. Notre estimation des coûts de l'état de rechute reste cependant grossière et repose sur certaines hypothèses. Ainsi, en considérant un an de survie suite au diagnostic d'une rechute systémique, nous faisons en sorte que le cheminement de l'option de traitement « observation » soit semblable à celle de « soins palliatifs » (voir section 2.2.3). Ceci est la conséquence de notre hypothèse qui considère que tous les patients reçoivent les soins palliatifs à la fin de leur vie et que la durée de cette période est de 30 jours. La consommation des ressources pour la phase de rechute a été estimée par les oncologues et comme mentionné auparavant n'est pas une mesure précise et directe des coûts associés à cet état. En outre, l'utilisation des APR-DRG et des NIRRU pour établir le coût de ces traitements qui se font sur une base externe et de façon répétée n'est pas optimale. Par contre, fait rassurant, les analyses de sensibilité nous démontrent que le résultat final est peu sensible aux changements des coûts de l'état de rechute (des changements de $\pm 25\%$).

Bref, sauf pour le prix unitaire d'un Mu d'IFN et l'intensité de consommation de cette ressource, les autres éléments comme les ressources autres que l'IFN consommées pendant l'état sous traitement d'IFN, le coût total de l'état de rechute et le coût total associé à l'état sans symptômes ne sont pas des variables auxquelles le résultat final est très sensible, du moins dans l'étendue des variations utilisées.

4.3 Modèle d'efficacité

Notre modèle d'efficacité démontre qu'un gain de 1,8 ans est attribuable au traitement adjuvant d'IFN pour un horizon analytique de 35 ans (sans actualisation ni pondération par les valeurs d'utilité). Ce résultat est presque identique à celui du modèle d'Hillner (1,9 ans) qui s'est également inspiré des données de survie de l'étude de Kirkwood pour les cinq premières années et des taux de rechute des articles de Balch et Slingluff (Hillner 1997).

Il faut souligner que notre modèle de survie n'a pas été validé car il se base sur les données d'une seule étude où l'efficacité de l'IFN a été démontré et ce uniquement pour un horizon analytique de sept ans. Les taux de rechute après sept ans proviennent des sources autres que l'étude de Kirkwood. Nous avons supposé que les taux de rechute après sept ans étaient similaires dans les deux groupes (IFN et non-IFN) et que ces taux de rechute étaient spécifiques à la maladie plutôt qu'au traitement. Il est important de se demander si ces taux sont applicables à une population qui a reçu le traitement adjuvant d'IFN. En d'autres mots, est-ce que le traitement d'IFN diminue le taux de rechute sept ans après le début du traitement ? Si cela est le cas, nous avons vu avec les analyses de sensibilité que lorsque nous considérons la moyenne des taux de rechute des deux dernières années de l'étude de Kirkwood, le traitement d'IFN est favorisé et le ratio C/U trouvé avec notre scénario de base (46 580\$ /QALY) diminue. Si des études ultérieures démontrent qu'une diminution du taux de rechute même après sept ans est associée au traitement adjuvant d'IFN, le ratio C/U serait inférieur à 46 580\$ /QALY. Évidemment, le cas contraire défavorise le traitement adjuvant d'IFN. Si le taux de rechute n'est pas affecté par le traitement d'IFN après sept ans mais est plutôt associé à la maladie sous-jacente (mélanome), notre scénario de base avec le résultat mentionné restera valide. Il

nous faudra une étude prospective avec une période de suivi suffisamment longue (plus que sept ans au moins) pour nous permettre d'utiliser des données de survie spécifiques au traitement d'IFN et ce pour toute la durée de l'horizon analytique. Étant donné l'absence de ces données, nous ne pouvons que nous limiter aux conclusions de nos analyses de sensibilité. Ajoutons tout de même que les deux courbes de survie étant parallèles après la troisième année (Figure 14) selon les données de Kirkwood, il est peu probable de s'attendre à un grand écart entre les taux de rechute pour les deux options (IFN et non-IFN). De plus, les études antérieures (Kirkwood 1996, Kirkwood 1997 (1), Slingluff 1992) ont démontré que le taux de rechute chez les patients atteints du mélanome diminue et se stabilise avec le temps. D'après ces constatations, notre scénario de base reste plausible.

Certaines études affirment que l'efficacité est proportionnelle à la dose d'IFN (Demierre 1997, Eggermont 1997, Kirkwood 1994, Kirkwood 1998 (2)). Une des limites de notre modèle est le fait que nous utilisons les données de survie d'une étude et nous mesurons les coûts associés au traitement en considérant les doses d'IFN administrées chez un autre échantillon (patients recevant l'IFN à l'hôpital Royal-Victoria). Pour éviter cette discordance, il faudrait suivre le même échantillon autant pour la mesure des coûts que pour les données de survie. Si nous intégrons à notre modèle le coût des doses médianes plus élevées administrées dans l'étude de Kirkwood, nous obtenons un ratio C/U de 54 909 \$/QALY. Ce ratio est moins favorable que le ratio obtenu à partir de notre scénario de base (46 580 \$/QALY) Comme nous voulions que nos résultats reflètent la consommation de ressources d'un patient québécois, pour notre scénario de base, nous avons intégré les doses moyennes administrées chez les 18 patients suivis à l'hôpital Royal-Victoria. Même si les doses médianes administrées chez les patients de l'hôpital Royal-Victoria se rapprochent de celles administrées dans l'étude de Kirkwood (les doses moyennes n'étant pas connues dans l'étude de Kirkwood), nous ne pouvons dire avec certitude si la survie des 18 patients à l'hôpital Royal-Victoria est similaire à celle observée chez les patients de l'étude de Kirkwood et ceci reste une des limites de notre modèle.

4.4 Taux d'actualisation

Le taux d'actualisation affecte également le résultat final. Ainsi, le ratio C/U du traitement adjuvant d'IFN est de 39 231\$/QALY et de 54 990\$/QALY respectivement pour des taux d'actualisation de 3% et de 5%.

4.5 Comparaisons avec les études antérieures

Nous avons pu remarquer que le ratio C/U diminue si nous considérons un horizon analytique plus long (35 ans versus 7 ans). Ceci est la conséquence d'un plus grand gain d'années de vie avec le temps par les patients recevant le traitement adjuvant d'IFN d'autant plus que le modèle est sensible aux années de vies gagnées. Logiquement, il faut considérer un long horizon analytique si nous parlons d'années de vie sauvées. Même si nous considérons le fait que les ratios C/U trouvés d'après les analyses d'Hillner et Messori étaient exprimés en dollars américains, les ratios C/U et C/E retrouvés à partir de notre étude pour les horizons de 7 et 35 ans restent plus élevés que les leurs. Ne connaissant pas de façon élaborée leur méthodologie, nous ne pouvons que suggérer des hypothèses. Nous avons un modèle d'efficacité similaire au modèle d'Hillner et sachant d'après les analyses de sensibilité que les coûts des complications sont négligeables, nous supposons que l'intégration d'une valeur d'utilité plus basse pour l'état sous traitement d'IFN, un taux d'actualisation plus grand (4% vs 3%) et des coûts de rechute moins élevés que l'étude américaine expliqueraient en partie la différence des résultats entre notre étude et la leur (20 550\$ CAN/QALY pour un horizon analytique de 35 ans). Quant à l'étude de Messori, il faut se rappeler que c'est une analyse de type coût-efficacité sans intégration des valeurs d'utilité. Le ratio coût-efficacité obtenu à partir de notre modèle pour un horizon analytique de 35 ans est de 33 136\$/ année de vie sauvée. Ce ratio est plus élevé que celui obtenu par Messori et al. (24 700 \$ CAN/ année de vie sauvée converti des dollars canadiens avec un facteur de conversion de 1,5). Par contre le modèle d'efficacité de l'étude de Messori utilise les données de survie de l'étude de Kirkwood jusqu'à sept ans puis extrapole les courbes de survie jusqu'à 30 ans en utilisant la fonction Gompertz. Cette manière de procéder est différente de la nôtre et de celle

d'Hillner où nous utilisons les taux de rechute à partir de sept ans (de 8 à la 35^{ème} année). Ceci pourrait expliquer la différence des résultats observés.

Soulignons encore une fois que les résultats obtenus à partir de notre étude pour un horizon analytique de sept ans sont considérablement différents de ceux obtenus dans l'étude d'Hillner (882 367\$ CAN /QALY versus 64 800\$ CAN /QALY). Nous supposons que la différence dans les valeurs d'utilité (surtout celle de l'état sous traitement d'IFN), le taux d'actualisation (4% versus 3%) et les coûts reliés à l'état de rechute seraient, en partie, responsables de cette différence. En intégrant les données d'utilités, du taux d'actualisation et de coûts de rechute de l'analyse d'Hillner dans notre modèle, le ratio coût-utilité diminue à 209 930\$/QALY. Ce ratio reste toujours plus élevé que le ratio C/U trouvé dans l'analyse d'Hillner. Ceci nous porte à croire que certains ajustements dans leur modèle de survie qui n'ont pas été élaborés dans leur article serait également responsable de cette différence.

4.6 Recommandations pour les études ultérieures

Pour les analyses économiques ultérieures sur le traitement adjuvant d'IFN chez les patients atteints du mélanome, nous recommandons de réfléchir sur la mesure d'utilité d'un état de santé temporaire et choisir une méthode adéquate qui minimiserait les biais. Les résultats finaux étant sensibles à l'utilité de l'état de santé sous traitement d'IFN, nous recommandons, de mesurer cet élément de façon adéquate et d'éviter les estimations grossières. De plus, si les chercheurs décident de mesurer l'utilité de l'état de rechute, il faut faire attention à l'effet d'ancrage qui pourrait exister à cause de l'ordre de présentation des états de santé.

D'après nos analyses de sensibilité, il faut également porter attention à la mesure du coût unitaire d'un Mu d'IFN et les doses d'IFN administrées car ces éléments influencent considérablement le résultat final.

Même si les courbes de survie sont parallèles pour les deux options (IFN et non-IFN), il faut tout de même se questionner sur l'efficacité du traitement adjuvant d'IFN à long

terme vu l'impact sur le résultat final d'une modification des taux de rechute après sept ans. Ceci servirait à valider l'efficacité de l'IFN et fournirait les taux de probabilités des événements après sept ans pour les patients ayant suivi le traitement adjuvant.

Un autre aspect à considérer pour des raisons méthodologiques serait la mesure directe des coûts pour l'état de rechute en situation réelle afin de permettre une intégration des coûts plus adéquate pour cet état.

L'intervalle de confiance du rapport coût-utilité de l'intervention n'a pas pu être effectué. Les sources majeures de coûts et de survie devront faire parties d'éventuelles mesures d'évaluation en situation réelle afin de permettre l'estimation d'intervalle de confiance basé sur les coûts et les bénéfices.

Les données stratifiées selon le stade du mélanome n'étant pas disponibles, nous suggérons que les études ultérieures fournissent des résultats à cet effet afin de cibler le groupe de patients qui bénéficieront le plus de ce traitement adjuvant.

Puisque la dose d'IFN prédit l'efficacité et sachant qu'une certaine dose d'IFN est associée à un certain coût, il est préférable de mesurer autant les coûts engendrés par le traitement que l'efficacité du traitement chez les mêmes patients. Ainsi, nous pouvons faire une analyse économique plus juste et réaliste du traitement en question.

4.7 Conclusion

Nous avons évalué l'impact clinique et économique du traitement adjuvant d'interféron alpha 2-b chez les patients atteints du mélanome dans le contexte du système de soins québécois. Nous avons également considéré les notions de qualité de vie parce que ce traitement est autant coûteux que toxique. Nous avons trouvé un ratio C/U de 46 580 \$ / QALY. Laupacis et coll. considèrent qu'entre 20 000 \$ / QALY et 100 000 \$ / QALY, le ratio C/U n'est ni défavorable ni favorable (Laupacis 1992). Ainsi, il reste aux décideurs et aux cliniciens de juger de la pertinence de ce traitement chez les patients atteints du mélanome. Mentionnons tout de même que les traitements anticancéreux sont

généralement toxiques et coûteux. Dans un tel contexte, le traitement adjuvant d'IFN se compare bien à certains ratios C/U trouvés dans la littérature qui sont élevés (Graham 1998, Hillner 1992, Weeks 1991).

Soulignons également que le traitement d'IFN selon le protocole de Kirkwood est le seul traitement adjuvant qui est associé à un gain significatif de survie. Toute la pratique médicale actuelle et les analyses économiques de ce traitement sont basées sur les résultats d'une seule étude, celle de Kirkwood et coll.. Actuellement, des études sont entreprises afin de reproduire les résultats de cette étude et de déterminer si des doses plus faibles et par conséquent moins toxiques et coûteuses ne pourraient pas remplacer les doses actuellement préconisées. Il faut également attendre les résultats de ces études afin de confirmer le gain de survie démontré par Kirkwood et coll. Si un gain de survie n'est pas démontré, il faut repenser à la pertinence de l'IFN dans le traitement adjuvant du mélanome.

RÉFÉRENCES

1. - Agarwala SS, - Kirkwood JM. - Interferons in the therapy of solid tumors. - *Oncology* 1994 Mar-Apr;51(2):129-36.
2. - Armstrong BK, - English DR. Epidemiologic studies. In: Balch CM, editor. *Cutaneous melanoma*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1992:12-26.
3. - Balch CM, - Soong SJ, - Shaw HM. An analysis of prognostic factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. In: Balch CM, editor. *Cutaneous Melanoma*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1992:165-187.
4. - Basseres N, - Grob JJ, - Richard MA, - Thirion X, - Zarour H, - Noe C. - cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma - a retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in france. - *Dermatology* 1995;191(3):199-203.
5. - Beahrs OH, - Henson DE, - Hutter RVP, - Myers MH. Melanoma of the skin (excluding eyelid). In: Beahrs OH, Myers MH, editors. *Manual for staging of cancer*. 3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1988:139-144.
6. - Bennett WG, - Inoue Y, - Beck JR, - Wong JB, - Pauker SG, - Davis GL. - estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha-2b in patients with histologically mild chronic hepatitis c. - *Annals of Internal Medicine* 1997 Nov 15;127(10):855 ff.
7. - Bezwoda WR. - the treatment of disseminated malignant melanoma with special reference to the role of interferons, vinca alkaloids and tamoxifen. - *Cancer Treatment Reviews* 1997 Jan;23(1):17-34.
8. - Bleichrodt H, - Johannesson M. Standard gamble, time trade-off and rating scale: experimental results on the ranking properties of QALYs. *Journal of Health Economics* 1999; In press.
9. - Blumenschein K, - Johannesson M. - Relationship between quality of life instruments, health state utilities, and willingness to pay in patients with asthma. - *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology* 1998 Feb;80(2):189-94.
- 10.- Borden EC, - Parkinson D. - A perspective on the clinical effectiveness and tolerance of interferon-alpha. - *Seminars in Oncology* 1998 Feb;25(1 Suppl 1):3-8.
- 11.- Breslow A. - Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. - *Annals of Surgery* 1975 Nov;182(5):572-5.

- 12.- Breslow A. - Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. - *Annals of Surgery* 1970 Nov;172(5):902-8.
- 13.- Brophy LR, - Sharp EJ. - Physical symptoms of combination biotherapy: a quality-of-life issue. - *Oncology Nursing Forum* 1991 Jan-Feb;18(1 Suppl):25-30.
- 14.- Cascinelli N, - Bufalino R, - Morabito A, - Mackie R. - Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme. - *Lancet* 1994 Apr 9;343(8902):913-4.
- 15.- Cascinelli N, - Rumke P, - Mackie R, - Morabito A, - Bufalino R. - The significance of conversion of skin reactivity to efficacy of bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccinations given immediately after radical surgery in stage II melanoma patients. - *Cancer Immunology, Immunotherapy* 1989;28(4):282-6.
- 16.- Coates A, - Gebiski V. - On the receiving end. VI. Which dimensions of quality-of-life scores carry prognostic information? - *Cancer Treatment Reviews* 1996 Jan;22 Suppl A:63-7.
- 17.- Cohen GL, - Falkson CI. - Current treatment options for malignant melanoma. - *Drugs* 1998 Jun;55(6):791-9.
- 18.- Cole BF, - Gelber RD, - Kirkwood JM, - Goldhirsch A, - Barylak E, - Borden E. - Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alfa-2b adjuvant treatment of high-risk resected cutaneous melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. - *Journal of Clinical Oncology* 1996 Oct;14(10):2666-73.
- 19.- Cole BF, - Gelber RD, - Kirkwood JM. - survival benefit in melanoma. - *Journal of Clinical Oncology* 1998 Jan;16(1):388-389.
- 20.- Cook J, - Richardson J, - Street A. - A cost utility analysis of treatment options for gallstone disease: methodological issues and results. - *Health Economics* 1994 May-Jun;3(3):157-68.
- 21.- Creagan ET, - Ahmann DL, - Frytak S, - Long HJ, - Chang MN, - Itri LM. - Phase II trials of recombinant leukocyte A interferon in disseminated malignant melanoma: results in 96 patients. - *Cancer Treatment Reports* 1986 May;70(5):619-24.
- 22.- Creagan ET, - Ahmann DL, - Frytak S, - Long HJ, - Itri LM. - Recombinant leukocyte A interferon (rIFN-alpha A) in the treatment of disseminated malignant melanoma. Analysis of complete and long-term responding patients. - *Cancer* 1986 Dec 15;58(12):2576-8.
- 23.- Creagan ET, - Dalton RJ, - Ahmann DL, - Jung SH, - Morton RF, - Langdon RM Jr. - Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in

- selected patients with malignant melanoma. - *Journal of Clinical Oncology* 1995 Nov;13(11):2776-83.
- 24.- Creagan ET, - Schaid DJ, - Ahmann DL, - Frytak S. - Recombinant interferons in the management of advanced malignant melanoma. Updated review of five prospective clinical trials and long-term responders. - *American Journal of Clinical Oncology* 1988 Dec;11(6):652-9.
- 25.- Creagan ET. - Malignant melanoma: cost and reimbursement issues. - *Seminars in Oncology* 1989 Feb;16(1 Suppl 1):45-50.
- 26.- Cristofolini M, - Bianchi R, - Boi S, - Decarli A, - Hanau C, - Micciolo R. - Analysis of the cost-effectiveness ratio of the health campaign for the early diagnosis of cutaneous melanoma in Trentino, Italy. - *Cancer* 1993 Jan 15;71(2):370-4.
- 27.- Crowley NJ, - Seigler HF. - Relationship between disease-free interval and survival in patients with recurrent melanoma. - *Archives of Surgery* 1992 Nov;127(11):1303-8.
28. - Daniel WW. - Estimation. In : Daniel WW, editor. *Biostatistics*. 6th ed. New York : John Wiley and Sons, 1995 : 147-200.
- 29.- de Takats PG, - Williams MV, - Hawkins R. - Adjuvant therapy for melanoma: How should we respond to high-dose interferon?. - *British Journal of Cancer* 1998 Apr;77(8):1287-93.
- 30.- de Vries SO, - Kuipers WD, - Hunink MG. - Intermittent claudication: symptom severity versus health values. - *Journal of Vascular Surgery* 1998 Mar;27(3):422-30.
- 31.- Del Prete SA, - Maurer LH, - O'Donnell J, - Forcier RJ, - LeMarbre P. - Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine, and tamoxifen in metastatic melanoma. - *Cancer Treatment Reports* 1984 Nov;68(11):1403-5.
- 32.- Demierre MF, - Koh HK. - adjuvant therapy for cutaneous malignant melanoma. - *Journal of the American Academy of Dermatology* 1997 May;36(5 Part 1):747-764.
- 33.- Dolan P, - Gudex C, - Kind P, - Williams A. - valuing health states - a comparison of methods. - *Journal of Health Economics* 1996 Apr;15(2):209-231. **(1)**
- 34.- Dolan P. - modelling valuations for health states - the effect of duration. - *Health Policy* 1996 Dec;38(3):189-203. **(2)**
- 35.- Donovan K, - Sanson-Fisher RW, - Redman S. - Measuring quality of life in cancer patients. - *Journal of Clinical Oncology* 1989 Jul;7(7):959-68.
- 36.- Dorval T, - Michon J, - Tartour E, - Fridman WH. - immunotherapy and malignant diseases [french]. - *Bulletin du Cancer* 1995 Jun;82(Suppl 2):S 127-S 138.

- 37.- Dorval T, - Palangie T, - Jouve M, - Garcia-Giralt E, - Israel L, - Falcoff E. - Clinical phase II trial of recombinant DNA interferon (interferon alpha 2b) in patients with metastatic malignant melanoma. - *Cancer* 1986 Jul 15;58(2):215-8.
- 38.- Doveil GC, - Fierro MT, - Novelli M, - Appino A, - Bertero M, - Quaglino P. - Adjuvant therapy of stage IIIb melanoma with interferon alfa-2b: clinical and immunological relevance. - *Dermatology* 1995;191(3):234-9.
- 39.- Drummond MF, - O'Brien B, - Stoddart GL, - Torrance GW. Cost-utility analysis. In: - Drummond MF, editor. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 2nd ed. Toronto: Oxford Medical Publications, 1997:139-204.
- 40.- Eggermont AM. - The current EORTC Melanoma Cooperative Group adjuvant trial programme on malignant melanoma: prognosis versus efficacy, toxicity and costs. - *Melanoma Research* 1997 Aug;7 Suppl 2:S127-31.
- 41.- Eggermont AMM, - Kirkwood JM. - malignant melanoma - current controversies, future perspectives - proceedings of a symposium held 27-28 february 1997, barcelona, spain - introduction. - *European Journal of Cancer* 1998 Jul;34(Suppl 3):S 1-S 2.
- 42.- Fader DJ, - Wise CG, - Normolle DP, - Johnson TM. - The multidisciplinary melanoma clinic: a cost outcomes analysis of specialty care. - *Journal of the American Academy of Dermatology* 1998 May;38(5 Pt 1):742-51.
- 43.- Falkson CI, - Ibrahim J, - Kirkwood J. A randomized phase III trial of dacarbazine (DTIC) versus DTIC + interferon alfa 2-b (IFN) versus DTIC + tamoxifen (TMX) versus DTIC + IFN + TMX in metastatic malignant melanoma: an ECOG trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:435.
- 44.- Fawzy NW. - A psychoeducational nursing intervention to enhance coping and affective state in newly diagnosed malignant melanoma patients. - *Cancer Nursing* 1995 Dec;18(6):427-38.
- 45.- Furlong W, - Feeny D, - Torrance GW. *Anonymous Guide to design and development of health-state utility instrumentation*. Hamilton: Hamilton McMaster University Press, 1990:
- 46.- Geara FB, - Ang KK. - radiation therapy for malignant melanoma. - *Surgical Clinics of North America* 1996 Dec;76(6):1383 ff.
- 47.- Graham RA, - Wang S, - Catalno PJ, - Haller DG. Post-surgical surveillance of colon cancer : preliminary cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen testing, chest x-ray and colonoscopy. - *Annals of Surgery* 1998 ; 228(1) : 59-63

- 48.- Grob JJ, - Dreno B, - de la Salmoniere P, - Delaunay M, - Cupissol D, - Guillot B. - Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. - *Lancet* 1998 Jun 27;351(9120):1905-10.
- 49.- Hahkakemppinen M, - Muhonen T, - Virolainen M, - Jekunen A, - Askoseljavaara S, - Pyrhonen S. - response of subcutaneous and cutaneous metastases of malignant melanoma to combined cytostatic plus interferon therapy. - *British Journal of Dermatology* 1995 Jun;132(6):973-977.
- 50.- Hall J, - Gerard K, - Salkeld G, - Richardson J. - A cost utility analysis of mammography screening in Australia. - *Social Science & Medicine* 1992 May;34(9):993-1004.
- 51.- Handler RM, - Hynes LM, - Nease RF Jr. - Effect of locus of control and consideration of future consequences on time tradeoff utilities for current health. - *Quality of Life Research* 1997 Jan;6(1):54-60.
- 52.- Hill GJ 2d, - Moss SE, - Golomb FM, - Grage TB, - Fletcher WS, - Minton JP. - DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 45388) Surgical Adjuvant Study COG PROTOCOL 7040. - *Cancer* 1981 Jun 1;47(11):2556-62.
- 53.- Hillner BE, - Kirkwood JM, - Atkins MB, - Johnson ER, - Smith TJ. - Economic analysis of adjuvant interferon alfa-2b in high-risk melanoma based on projections from Eastern Cooperative Oncology Group 1684. - *Journal of Clinical Oncology* 1997 Jun;15(6):2351-8.
- 54.- Hillner BE, - Smith TJ. - A model of chemotherapy in node negative breast cancer. - *Journal of the Cancer Institute* 1992 ; 11 :143-9
- 55.- Hillner BE, - Kirkwood JM. - Economic analyses of benefit from interferon-alpha 2B in high-risk melanoma: trade-offs between completeness, simplicity and clarity. - *European Journal of Cancer* 1998 Aug;33(9):1345-6.
- 56.- Hillner BE. - cost-effectiveness assessment of interferon alfa-2b as adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma. - *European Journal of Cancer* 1998 Jul;34(Suppl 3):S 18-S 21.
- 57.- Ho RC. - Medical management of stage IV malignant melanoma. Medical issues. - *Cancer* 1995 Jan 15;75(2 Suppl):735-41.
- 58.- Houghton AN, - Meyers ML, - Chapman PB. - medical treatment of metastatic melanoma. - *Surgical Clinics of North America* 1996 Dec;76(6):1343 ff.
- 59.- Johannesson M, - Jonsson B, - Karlsson G. - Outcome measurement in economic evaluation. - *Health Economics* 1996 Jul-Aug;5(4):279-96.

- 60.- Johnson TM, - Yahanda AM, - Chang AE, - Fader DJ, - Sondak VK. - Advances in melanoma therapy. - Journal of the American Academy of Dermatology 1998 May;38(5 Pt 1):731-41.
- 61.- Kaplan RM, - Bush JW. Health related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis. Health Psychology 1982; 1:61-80.
- 62.- Katsambas A, - Nicolaidou E. - cutaneous malignant melanoma and sun exposure - recent developments in epidemiology. - Archives of Dermatology 1996 Apr;132(4):444-450.
- 63.- Kiley KE, - Gale DM. - Nursing management of patients with malignant melanoma receiving adjuvant alpha interferon-2b. - Clinical Journal of Oncology Nursing 1998 Jan;2(1):11-6.
- 64.- Kim WR, - Poterucha JJ, - Hermans JE, - Therneau TM, - Dickson ER, - Evans RW. - cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis c. - Annals of Internal Medicine 1997 Nov 15;127(10):866 ff.
- 65.- Kirkwood JM, - Ernstoff M. - Melanoma: therapeutic options with recombinant interferons. - Seminars in Oncology 1985 Dec;12(4 Suppl 5):7-12.
- 66.- Kirkwood JM, - Resnick GD, - Cole BF. - Efficacy, safety, and risk-benefit analysis of adjuvant interferon alfa-2b in melanoma. - Seminars in Oncology 1997 Feb;24(1 Suppl 4):S16-23. **(1)**
- 67.- Kirkwood JM, - Strawderman MH, - Ernstoff MS, - Smith TJ, - Borden EC, - Blum RH. - Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. - Journal of Clinical Oncology 1996 Jan;14(1):7-17.
- 68.- Kirkwood JM, - Wazer D, - Rosenstein M. - Interferon adjuvant therapy of melanoma. - Cancer 1997 May 1;79(9):1843-6. **(2)**
- 69.- Kirkwood JM. - The role of interferons in the therapy of melanoma. - Immunology Series 1994;61:239-50 .
- 70.- Kirkwood JM. - Adjuvant IFN alpha2 therapy of melanoma. - Lancet 1998 Jun 27;351(9120):1901-3. **(1)**
- 71.- Kirkwood JM. - systemic adjuvant treatment of high-risk melanoma - the role of interferon alfa-2b and other immunotherapies. - European Journal of Cancer 1998 Jul;34(Suppl 3):S 12-S 17. **(2)**

- 72.- Koff RS. - therapy of hepatitis c - cost-effectiveness analysis. - *Hepatology* 1997 Sep;26(3 Suppl 1):S 152-S 155.
- 73.- Koh HK. - Cutaneous melanoma. - *New England Journal of Medicine* 1991 Jul 18;325(3):171-82.
- 74.- Kokoschka EM, - Trautinger F, - Knobler RM, - Pohl-Markl H, - Micksche M. - Long-term adjuvant therapy of high-risk malignant melanoma with interferon alpha 2b. - *Journal of Investigative Dermatology* 1990 Dec;95(6 Suppl):193S-197S.
- 75.- Krabbe PFM, - Bonsel GJ. - sequence effects, health profiles, and the qaly model - in search of realistic modeling. - *Medical Decision Making* 1998 Apr-Jun;18(2):178-186.
- 76.- Krabbe PFM, - Essinkbot ML, - Bonsel GJ. - the comparability and reliability of five health-state valuation methods. - *Social Science & Medicine* 1997 Dec;45(11):1641-1652.
- 77.- Krabbe PFM, - Essinkbot ML, - Bonsel GJ. - on the equivalence of collectively and individually collected responses - standard-gamble and time-tradeoff judgments of health states. - *Medical Decision Making* 1996 Apr-Jun;16(2):120-132.
- 78.- Lang PG Jr. - Malignant melanoma. - *Medical Clinics of North America* 1998 Nov;82(6):1325-58.
- 79.- Laupacis A, - Feeny D, - Detsky AS. - How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization ? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. - *Canadian Medical Association Journal* 1992 ; 146 :473-81.
- 80.- Lee SM, - Betticher DC, - Thatcher N. - Melanoma: chemotherapy. - *British Medical Bulletin* 1995 Jul;51(3):609-30.
- 81.- Legha SS, - Papadopoulos NE, - Plager C, - Ring S, - Chawla SP, - Evans LM. - Clinical evaluation of recombinant interferon alfa-2a (Roferon-A) in metastatic melanoma using two different schedules [published erratum appears in *J Clin Oncol* 1987 Nov;5(11):1858]. - *Journal of Clinical Oncology* 1987 Aug;5(8):1240-6.
- 82.- Legha SS. - The role of interferon alfa in the treatment of metastatic melanoma. - *Seminars in Oncology* 1997 Feb;24(1 Suppl 4):S24-31.
- 83.- Legha SS. - Current therapy for malignant melanoma. - *Seminars in Oncology* 1989 Feb;16(1 Suppl 1):34-44.
- 84.- Lejeune FJ, - Macher E, - Kleeberg U. An assessment of DTIC versus levamisole or placebo in the treatment of high risk stage I patients after surgical removal of a primary melanoma of the skin: a phase III adjuvant study (EORTC protocol 18761). *European Journal of Cancer* 1988; 24 suppl. 2:81-90.

- 85.- Lejeune FJ. - Epidemiology and etiology of malignant melanoma. - *Biomedicine & Pharmacotherapy* 1986;40(3):91-9.
- 86.- Liberato NL, - Quaglini S, - Barosi G. - cost-effectiveness of interferon alfa in chronic myelogenous leukemia. - *Journal of Clinical Oncology* 1997 Jul;15(7):2673-2682.
- 87.- Lienard D, - Eggermont AM, - Schraffordt Koops H, - Kroon BB, - Rosenkaimer F, - Autier P. - Isolated perfusion of the limb with high-dose tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interferon-gamma (IFN-gamma) and melphalan for melanoma stage III. Results of a multi-centre pilot study. - *Melanoma Research* 1994 Mar;4 Suppl 1:21-6.
- 88.- Liu TP, - Soong SJ. - epidemiology of malignant melanoma. - *Surgical Clinics of North America* 1996 Dec;76(6):1205 ff.
- 89.- Longo DL. - interferon toxicity worse in retrospect - impact on q-twist. - *Journal of Clinical Oncology* 1998 Nov;16(11):3716.
- 90.- Loomes G, - McKenzie L. - The use of QALYs in health care decision making. - *Social Science & Medicine* 1989;28(4):299-308.
- 91.- Loutfi A, - Shahr A, - Jerry M, - Hanley J, - Shibata HR. - Double blind randomized prospective trial of levamisole/placebo in stage I cutaneous malignant melanoma. - *Clinical & Investigative Medicine - Medecine Clinique et Experimentale* 1987 Jul;10(4):325-8.
- 92.- Mackie RM. - incidence, risk factors and prevention of melanoma. - *European Journal of Cancer* 1998 Jul;34(Suppl 3):S 3-S 6.
- 93.- Magnus K. - Habits of sun exposure and risk of malignant melanoma: an analysis of incidence rates in Norway 1955-1977 by cohort, sex, age, and primary tumor site. - *Cancer* 1981 Nov 15;48(10):2329-35.
- 94.- McCarthy WH, - Martyn AL, - Roberts G, - Dobson AJ. - Melanoma in new South Wales 1970-1976. Confirmation of increased incidence. - *Medical Journal of Australia* 1980 Aug 9;2(3):137-40.
- 95.- Messori A, - Becagli P, - Trippoli S, - Tendi E. - A retrospective cost-effectiveness analysis of interferon as adjuvant therapy in high-risk resected cutaneous melanoma. - *European Journal of Cancer* 1997 Aug;33(9):1373-9.
- 96.- Meyskens FL Jr, - Kopecky KJ, - Taylor CW, - Noyes RD, - Tuthill RJ, - Hersh EM. - Randomized trial of adjuvant human interferon gamma versus observation in high-

- risk cutaneous melanoma: a Southwest Oncology Group study - Journal of the National Cancer Institute 1995 Nov 15;87(22):1710-3.
- 97.- Muir C, - Nectoux J. Time trends: Malignant melanoma of skin. In: - Magnus K, editor. Trends in cancer incidence. Washington DC: Hemisphere Publishing, 1982:370
- 98.- Nathanson L. - Interferon adjuvant therapy of melanoma. - Cancer 1996 Sep 1;78(5):944-7.
- 99.- Nauman C. - Interferon for melanoma: another application of immunopharmacology. - JAMA 1998 Apr 22-29;279(16):1263.
- 100.- Nease RF Jr, - Kneeland T, - O'Connor GT, - Sumner W, - Lumpkins C, - Shaw L. - Variation in patient utilities for outcomes of the management of chronic stable angina. Implications for clinical practice guidelines. Ischemic Heart Disease Patient Outcomes Research. - JAMA 1995 Apr 19;273(15):1185-90.
- 101.- Negrier S. - [Melanoma: a new interferon is coming ... handle with care:]. - Bulletin du Cancer 1997 Apr;84(4):435-7.
- 102.- Nord E, - Wisloff F, - Hjorth M, - Westin J. - cost-utility analysis of melphalan plus prednisone with or without interferon-alpha-2b in newly diagnosed multiple myeloma - results from a randomised controlled trial. - Pharmacoeconomics 1997 Jul;12(1):89-103.
- 103.- O'Brien BJ, - Drummond MF, - Labelle RJ, - Willan A. - In search of power and significance: issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. - Medical Care 1994 Feb;32(2):150-63.
- 104.- Osterlind A, - Moller Jensen O. - Trends in incidence of malignant melanoma of the skin in Denmark 1943-1982. - Recent Results in Cancer Research 1986;102:8-17.
- 105.- Pectasides D, - Alevizakos N, - Bafaloukos D, - Tzonou A, - Asimakopoulos G, - Varthalitis I. - Adjuvant chemotherapy with dacarbazine, vindesine, and cisplatin in pathological stage II malignant melanoma. - American Journal of Clinical Oncology 1994 Feb;17(1):55-9.
- 106.- Pensiero L. - stage iv malignant melanoma - psychosocial issues. - Cancer 1995 Jan 15;75(2 Suppl S):742-747.
- 107.- Perez DJ, - McGee R, - Campbell AV, - Christensen EA, - Williams S. - A comparison of time trade-off and quality of life measures in patients with advanced cancer. - Quality of Life Research 1997 Mar;6(2):133-8.
- 108.- Punt CJ. - The use of interferon-alpha in the treatment of cutaneous melanoma: a review. - Melanoma Research 1998 Apr;8(2):95-104.

- 109.- Quirt IC, - Shelley WE, - Pater JL, - Bodurtha AJ, - McCulloch PB, - McPherson TA. - Improved survival in patients with poor-prognosis malignant melanoma treated with adjuvant levamisole: a phase III study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. - *Journal of Clinical Oncology* 1991 May;9(5):729-35.
- 110.- Reintgen D, - Balch CM, - Kirkwood J, - Ross M. - Recent advances in the care of the patient with malignant melanoma. - *Annals of Surgery* 1997 Jan;225(1):1-14.
- 111.- Retsas S. - Adjuvant interferon alfa-2b for high-risk melanoma. - *Journal of Clinical Oncology* 1996 Jun;14(6):1968-9.
- 112.- Rhodes AR. - Public education and cancer of the skin. What do people need to know about melanoma and nonmelanoma skin cancer?. - *Cancer* 1995 Jan 15;75(2 Suppl):613-36.
- 113.- Rigel DS, - Kopf AW, - Friedman RJ. - The rate of malignant melanoma in the United States: are we making an impact? - *Journal of the American Academy of Dermatology* 1987 Dec;17(6):1050-3.
- 114.- Rigel DS. - Malignant melanoma: incidence issues and their effect on diagnosis and treatment in the 1990s. - *Mayo Clinic Proceedings* 1997 Apr;72(4):367-71.
- 115.- Rittenhouse BE. - Healthy years equivalents versus time trade-off. Ambiguity on certainty and uncertainty. - *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1997 Winter;13(1):35-48.
- 116.- Rivers JK. - melanoma. - *Lancet* 1996 Mar 23;347(9004):803-806.
- 117.- Rossi CR, - Foletto M, - Vecchiato A, - Alessio S, - Menin N, - Lise M. - Management of cutaneous melanoma M0: state of the art and trends. - *European Journal of Cancer* 1997 Dec;33(14):2302-12.
- 118.- Sackett DL, - Torrance GW. - The utility of different health states as perceived by the general public. - *Journal of Chronic Diseases* 1978;31(11):697-704.
- 119.- Schwartz CE, - Coulthard-Morris L, - Cole B, - Vollmer T. - The quality-of-life effects of interferon beta-1b in multiple sclerosis. An extended Q-TWiST analysis. - *Archives of Neurology* 1997 Dec;54(12):1475-80.
120. - Scotto J, - Fears TR. - The association of solar ultraviolet and skin melanoma among Caucasians in the United States. - *Cancer Investigation* 1987 ; 5(4) : 275-283.
- 121.- Sigurdardottir V, - Bolund C, - Sullivan M. - Quality of life evaluation by the EORTC questionnaire technique in patients with generalized malignant melanoma on chemotherapy. - *Acta Oncologica* 1996;35(2):149-58. **(1)**

- 122.- Sigurdardottir V, - Brandberg Y, - Sullivan M. - criterion-based validation of the eortc qlq-c36 in advanced melanoma - the cips questionnaire and proxy raters. - Quality of Life Research 1996 Jun;5(3):375-386. (2)
- 123.- Sim FH, - Nelson TE, - Pritchard DJ. - malignant melanoma - mayo clinic experience. - Mayo Clinic Proceedings 1997 Jun;72(6):565-569.
- 124.- Sim FH, - Taylor WF, - Pritchard DJ, - Soule EH. - Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study. - Mayo Clinic Proceedings 1986 Sep;61(9):697-705.
- 125.- Slingluff CL Jr, - Dodge RK, - Stanley WE, - Seigler HF. - The annual risk of melanoma progression. Implications for the concept of cure. - Cancer 1992 Oct 1;70(7):1917-27.
- 126.- Sollner W, - Zingg-Schir M, - Rumpold G, - Fritsch P. - Attitude toward alternative therapy, compliance with standard treatment, and need for emotional support in patients with melanoma. - Archives of Dermatology 1997 Mar;133(3):316-21.
- 127.- Spitler LE, - Grossbard ML, - Ernstoff MS. Adjuvant therapy of stage III and IV malignant melanoma using yeast derived GM-CSF. 2nd International Conference on Adjuvant Therapy of Malignant Melanoma 1997; Abstract no. I15.
- 128.- Spitler LE. - A randomized trial of levamisole versus placebo as adjuvant therapy in malignant melanoma. - Journal of Clinical Oncology 1991 May;9(5):736-40.
- 129.- Stiggelbout AM, - Eijkemans MJ, - Kiebert GM, - Kievit J, - Leer JW, - De Haes HJ. - The 'utility' of the visual analog scale in medical decision making and technology assessment. Is it an alternative to the time trade-off? - International Journal of Technology Assessment in Health Care 1996 Spring;12(2):291-8.
- 130.- Stiggelbout AM, - Kiebert GM, - Kievit J, - Leer JW, - Habbema JD, - De Haes JC. - The "utility" of the Time Trade-Off method in cancer patients: feasibility and proportional Trade-Off. - Journal of Clinical Epidemiology 1995 Oct;48(10):1207-14.
- 131.- Stiggelbout AM, - Kiebert GM, - Kievit J, - Leer JW, - Stoter G, - De Haes JC. - Utility assessment in cancer patients: adjustment of time tradeoff scores for the utility of life years and comparison with standard gamble scores. - Medical Decision Making 1994 Jan-Mar;14(1):82-90.
- 132.- Swerlick RA, - Chen S. - the melanoma epidemic - more apparent than real. - Mayo Clinic Proceedings 1997 Jun;72(6):559-564.

- 133.- Thatcher N, - Mene A, - Banerjee SS, - Craig P, - Gleave N, - Orton C. - Randomized study of *Corynebacterium parvum* adjuvant therapy following surgery for (stage II) malignant melanoma. - *British Journal of Surgery* 1986 Feb;73(2):111-5.
- 134.- Thomson DB, - Adena M, - McLeod GR, - Hersey P, - Gill PG, - Coates AS. - Interferon-alpha 2a does not improve response or survival when combined with dacarbazine in metastatic malignant melanoma: results of a multi-institutional Australian randomized trial. - *Melanoma Research* 1993 Apr;3(2):133-8.
- 135.- Torrance GW, - Thomas WH, - Sackett DL. - A utility maximization model for evaluation of health care programs. - *Health Services Research* 1972 Summer;7(2):118-33.
- 136.- Torrance GW. Social Preferences for Health States: an Empirical Evaluation of Three Measurement Techniques. *Socio-Economical Planning Sciences* 1976; 10:129-136.
- 137.- Tsevat J, - Dawson NV, - Wu AW, - Lynn J, - Soukup JR, - Cook EF. - Health values of hospitalized patients 80 years or older. HELP Investigators. Hospitalized Elderly Longitudinal Project. - *JAMA* 1998 Feb 4;279(5):371-5.
- 138.- Urabe A. - interferons for the treatment of hematological malignancies. - *Oncology* 1994 Mar-Apr;51(2):137-141.
- 139.- Vaglini M, - Belli F, - Ammatuna M, - Inglese MG, - Manzi R, - Prada A. - Treatment of primary or relapsing limb cancer by isolation perfusion with high-dose alpha-tumor necrosis factor, gamma-interferon, and melphalan. - *Cancer* 1994 Jan 15;73(2):483-92.
- 140.- Veronesi U, - Adamus J, - Bandiera DC, - Brennhovd O, - Caceres E, - Cascinelli N. - Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. - *Cancer* 1982 Jun 1;49(11):2420-30. (1)
- 141.- Veronesi U, - Adamus J, - Aubert C, - Bajetta E, - Beretta G, - Bonadonna G. - A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. - *New England Journal of Medicine* 1982 Oct 7;307(15):913-6. (2)
- 142.- von Neumann J, - Morgenstern O. *Anonymous Theory of Games and Economic Behavior*. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1953:
- 143.- Waterhouse J, - Muir C, - Shanmugaratnam K, - Powell J. *Anonymous Cancer incidence in five continents*. Lyons: IARC Scientific Publications, 1982:
- 144.- Weeks JC, - Tierney MR, - Weinstein MC. - Cost-effectiveness of prophylactic intravenous immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia. - *New England Journal of Medicine* 1991 ; 325 (2) : 81-6.

- 145.- Weiss K. - Safety profile of interferon-alpha therapy. - Seminars in Oncology 1998 Feb;25(1 Suppl 1):9-13.
- 146.- Williams MV, - De Takats P, - Parmar M. - Survival benefit in melanoma. - Journal of Clinical Oncology 1997 May;15(5):2172
- 147.- Wolfson AD, - Sinclair AJ, - Bombardier C, - McGeer A. Preference measurement for functional states in stroke patients : Inter-rater and inter-technique comparisons. In: - Kane R, editor. Values and long term care. Lexington: 1982:192-214.
- 148.- Woll PJ, - Pettengell R. - Interferons in oncology. - British Journal of Clinical Practice 1997 Mar;51(2):111-5.
- 149.- Yamaoka K, - Shigehisa T, - Ogoshi K, - Haruyama K, - Watanabe M, - Hayashi F. - health-related quality of life varies with personality types -a comparison among cancer patients, non-cancer patients and healthy individuals in a japanese population. - Quality of Life Research 1998 Aug;7(6):535-544.

Annexe 1

Questionnaire Marchandage du Temps avec formulaire de consentement

par

FARZAD ALI

Mesure d'utilité associée aux états de santé sous traitement d'un médicament adjuvant et état de rechute chez les patients atteints du mélanome cutané

L'entrevue que vous nous accordez permettra d'établir la désirabilité de deux états de santé. Cette entrevue durera environ 30 minutes .

Ces deux états de santé sont :

- ◆ l'état de santé durant le traitement avec un médicament utilisé chez les patients atteints d'une forme sévère du cancer de la peau qu'on appelle mélanome cutané
- ◆ l'état de santé lors de la rechute qui correspond pour les patients à un état de " phase terminale "

Vos réponses seront cumulées et intégrées dans une étude globale de type pharmacoéconomique. En d'autres mots, vos réponses seront utiles pour intégrer la notion de qualité de vie dans une analyse sur les coûts et l'efficacité du traitement en question.

Vous lirez une description d'un état de santé et l'enquêteur vous demandera de choisir entre deux options :

1. vivre avec l'état de santé décrit pour une durée déterminée
2. vivre en parfaite santé pour la durée indiquée par l'enquêteur

L'enquêteur vous indiquera le moment d'arrêt de l'entrevue. Par contre, vous pouvez décider d'arrêter l'entrevue à n'importe quel moment, sans aucun préjudice.

Nous vous remercions pour votre temps et n'hésitez à poser des questions à l'enquêteur si vous en avez.

« Pour tout problème éthique concernant les conditions dans lesquelles se déroule votre participation à ce projet, vous pouvez, après en avoir discuté avec le responsable du projet, expliquer vos préoccupations à la présidente du comité d'éthique des sciences de la santé, Madame Jocelyne St-Arnaud (téléphone [REDACTED]). Suite à cet entretien, si vous aviez des raisons sérieuses de croire que la réponse est insuffisante, vous pourriez entrer en communication avec l'ombudsman de l'Université, Madame Marie-José Rivest ([REDACTED]). »

Formulaire de consentement pour la mesure de la qualité de vie des patients sous le traitement d'interferon alpha-2b atteints du mélanome

Je, _____, consens à participer à une étude pour déterminer la préférence ou utilité des états de santé suite à un traitement adjuvant chez les patients atteints du mélanome cutané (cancer de la peau). Le but de cette partie d'étude est d'estimer par le moyen d'un questionnaire, la qualité de vie des patients sous traitement d'un médicament nommé interferon alpha-2b et la qualité de vie reliée à l'état de rechute (phase terminale) du cancer de la peau auprès d'un échantillon de la population générale.

M. Farzad Ali, pharmacien, m'a précisé que l'entrevue aura une durée moyenne de 30 minutes et il n'y aura aucun bénéfice direct pour moi en participant dans cette étude.

Je comprends que je pourrai cesser ma participation en tout temps pendant l'entrevue même après avoir signé ce formulaire.

Toute information me concernant restera confidentielle. Si les résultats de cette étude sont publiés, aucun résultat individuel ne sera dévoilé. L'anonymat sera respecté en tout temps.

Signature du participant

Date

Signature de l'enquêteur, Farzad Ali, Pharmacien

Date

Farzad Ali
Université de Montréal
Faculté de Pharmacie
C.P. 6128, succursale Centre-ville
Montréal (Québec), H3C 3J7
Canada
Tél : [REDACTED]
Courrier électronique : [REDACTED]

Claudine Laurier
Université de Montréal
Faculté de Pharmacie
C.P. 6128, succursale Centre-ville
Montréal (Québec), H3C 3J7
Canada
Tél : (514) 343-5630
[REDACTED]

Marchandage du Temps IFN - mélanome

Je vous remercie de vouloir participer à cette enquête. Je vais prendre quelques minutes pour vous expliquer le but de notre recherche.

Nous évaluons la qualité de vie engendrée par un médicament utilisé chez les patients atteints du mélanome ou cancer de la peau. Donc, nous ne demanderons pas des questions sur la qualité de vie de votre état de santé mais un état de santé hypothétique (des gens qui ont le cancer de la peau et qui reçoivent un traitement).

Nous faisons actuellement cette étude à l'université de Montréal à la Faculté de Pharmacie. Notre but est de connaître dans quelle mesure la qualité de vie sera affectée par ce traitement. Donc, nous aimerions obtenir votre opinion à ce sujet. Il n'y a pas de bonne ou mauvaise réponse.

Toute information vous concernant sera gardée confidentielle et anonyme. Bien sûr, votre participation reste volontaire et vous pouvez cesser votre participation en tous temps pendant l'entrevue.

La procédure est assez simple. Je vais vous décrire un état de santé et je vous demanderais d'imaginer que vous vivez cet état. Ensuite, je vais vous demander de choisir entre l'état que je viens de décrire et un état de parfaite santé.

Donc commençons la description avec l'état de santé B.

Description de l'état sous traitement

Imaginez que vous suivez un traitement qui vous oblige à aller dans une clinique externe pour recevoir un médicament, par la voie intraveineuse (injection), pendant 20 minutes. Vous devrez faire cela 5 jours sur 7 pour le 1^{er} mois.

Puis, pour les 11 mois qui suivent, vous , ou un membre de votre famille, allez vous administrer le médicament par la voie sous-cutanée 3 fois par semaine (par exemple : le lundi, le mercredi et le vendredi). Cela veut dire que vous allez vous piquer sous la peau de la cuisse, de l'abdomen, des bras ou autres régions qui seront indiquées par votre médecin.

Au cours des 12 mois, vous allez visiter votre médecin une fois par mois.

Ce médicament cause certains effets secondaires. Les effet secondaires les plus couramment rencontrés sont ceux ressemblant aux symptômes de la grippe comme la fatigue, la fièvre, les maux de tête, les frissons, la nausée (envie de vomir) et la perte d'appétit.

Ce médicament pourrait également affecter le fonctionnement de votre foie mais le médecin le saura par les tests de laboratoire et la dose de votre médicament sera diminuée avant que quelque chose de grave n'arrive à votre foie.

Pour pallier certains effets, on vous demandera de prendre plus de liquide et de prendre certains médicaments comme le Tylenol® (en cas de fièvre surtout).

Description de l'état-rechute

Vous apprenez que vous avez une tumeur qui est réapparue. Votre médecin vous dit que vos chances de survie sont minimales. En fait, il vous annonce qu'il ne vous reste probablement qu'environ 12 mois à vivre.

On vous dit aussi que vos poumons, votre foie ou vos os seront probablement affectés par votre maladie.

Quand ces organes seront affectés par la progression de la tumeur, ils deviendront de moins en moins fonctionnels. *Par exemple, si vos poumons sont affectés, vous pouvez connaître des problèmes de respiration.*

Pendant ces 12 mois, à cause de la progression de la maladie, vous allez probablement (pas toujours) sentir de la douleur qui pourrait être sévère. Pour la douleur, on vous prescrira des médicaments qui peuvent vous rendre somnolent.

Vous pouvez sentir de l'anxiété pendant ces 12 mois. Vous allez probablement sentir de la fatigue et vous pouvez devenir déprimé à cause de votre état de santé.

Lorsque votre état se détériore, vous serez hospitalisé... possiblement à plusieurs reprises.

Maintenant, imaginez que vous êtes dans cet état (pause).

Je vais vous demander de faire un choix. Vous aurez à choisir entre l'état que je viens de vous décrire et l'état de parfaite santé. Ça se peut que soyez indécis à un moment donné, ce n'est pas grave, vous avez simplement à me le mentionner.

Bon, vous êtes prêts à commencer ?

Chaque état sera suivi de la mort. Il est important que vous vous souvenez de cela (pause).

Si vous avez à choisir entre 12 mois dans l'état que je viens de décrire ou 12 mois en parfaite santé (montrez avec la planche), je suppose que vous choisirez l'état de parfaite santé ? (si patient dit non, ré-explication de la planche, de l'état, de la question)

Bon continuons, si vous avez à choisir entre 1 mois en parfaite santé suivi de la mort ou 12 mois dans l'état que je viens de décrire suivi de la mort, lequel choisirez-vous ?

A-1 mois _____ (**arrêt**) B-12 mois _____

Maintenant, si vous avez à choisir entre 11 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état de santé que je viens de décrire, lequel choisirez-vous ?

A-11 mois _____ B-12 mois _____ (**arrêt**)

Si vous avez à choisir entre 2 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état que je viens de vous décrire, lequel choisirez-vous ?

A-2 mois _____ (**arrêt**) B-12 mois _____

Si vous avez à choisir entre 10 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état que je viens de vous décrire, lequel choisirez-vous ?

A-10 mois _____ B-12 mois _____ (**arrêt**)

Si vous avez à choisir entre 3 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état que je viens de vous décrire, lequel choisirez-vous ?

A-3 mois _____ (**arrêt**) B-12 mois _____

Si vous avez à choisir entre 9 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état que je viens de vous décrire, lequel choisirez-vous ?

A-9 mois _____ B-12 mois _____ (**arrêt**)

Si vous avez à choisir entre 4 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état que je viens de vous décrire, lequel choisirez-vous ?

A-4 mois _____ (**arrêt**) B-12 mois _____

Si vous avez à choisir entre 8 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état que je viens de vous décrire, lequel choisirez-vous ?

A-8 mois _____ B-12 mois _____ (**arrêt**)

Si vous avez à choisir entre 5 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état que je viens de vous décrire, lequel choisirez-vous ?

A-5 mois _____ (**arrêt**) B-12 mois _____

Si vous avez à choisir entre 7 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état que je viens de vous décrire, lequel choisirez-vous ?

A-7 mois _____ B-12 mois _____ (**arrêt**)

Si vous avez à choisir entre 6 mois en parfaite santé ou 12 mois dans l'état que je viens de vous décrire, lequel choisirez-vous ?

A-6 mois _____ (**arrêt**) B-12 mois _____ (**arrêt**)

Annexe 2

Résultats individuels des répondants au questionnaire de Marchandage du Temps

Initiales	Sexe	Lieu	Age	etat Tx	etat rechute	u Tx	u rechute	comm. Tx	comm. rech.
LC	F	Bélanger est	49	9	5	0,75	0,41666667		1
LD	F	Bélanger est	69	6	NA	0,5	NA	1	
EJ	M	Bélanger est	67	6	1	0,5	0,08333333	1	
GV	F	Bélanger est	62	1	1	0,08333333	0,08333333		1
PL	M	Trois-Rivières	55	8	1	0,66666667	0,08333333	1	
JPR	M	Trois-Rivières	81	3	1	0,25	0,08333333		1
MV	F	Trois-Rivières	74	7	6	0,58333333	0,5	1	
SM	F	Trois-Rivières	41	9	8	0,75	0,66666667		1
CL	F	Trois-Rivières	48	8	9	0,66666667	0,75		1
AU	F	Montréal Nord (1)	24	6	1	0,5	0,08333333		1
DP	F	Montréal Nord (1)	42	8	1	0,66666667	0,08333333		1
LL	F	Montréal Nord (1)	43	1	1	0,08333333	0,08333333		1
RM	M	Montréal Nord (1)	23	8	1	0,66666667	0,08333333		1
AD	F	Montréal Nord (1)	23	6	1	0,5	0,08333333		1
EL	F	Montréal Nord (1)	21	5	2	0,41666667	0,16666667	1	
GB	M	Laval (1)	74	11	1	0,91666667	0,08333333	1	
AV	M	Laval (1)	69	1	1	0,08333333	0,08333333		1
SB	F	Laval (1)	46	8	1	0,66666667	0,08333333	1	
RA	M	Laval (1)	69	9	NA	0,75	NA	1	
GM	M	Laval (1)	75	2	3	0,16666667	0,25	1	
MR	M	Laval (1)	46	8	6	0,66666667	0,5	1	
HC	F	Laval (1)	62	1	1	0,08333333	0,08333333	1	
JL	M	Laval (1)	61	1	1	0,08333333	0,08333333	1	
ML	M	Laval (1)	44	7	7	0,58333333	0,58333333		1
ST	F	Laval (1)	44	8	8	0,66666667	0,66666667		1
FDB	M	Westmount	77	9	1	0,75	0,08333333		1
ST	F	Westmount	39	6	1	0,5	0,08333333	1	
LM	F	Westmount	54	10	4	0,83333333	0,33333333	1	
CG	F	Westmount	83	NA	1	NA	0,08333333		1
EH	M	Westmount		10	1	0,83333333	0,08333333	1	

Initiales	Sexe	Lieu	Age	etat Tx	etat rechute	u Tx	u rechute	comm. Tx	comm. rech.
						3			
WS	M	Westmount	69	11	1	0,9166666 7	0,08333333	1	
JW	F	Westmount	67	7	5	0,5833333 3	0,41666667	1	
EW	F	Montréal Nord (2)	34	11	1	0,9166666 7	0,08333333		1
BF	M	Montréal Nord (2)	35	5	2	0,4166666 7	0,16666667	1	
RM	M	Montréal Nord (2)	27	10	4	0,8333333 3	0,33333333		1
CT	F	Montréal Nord (2)	21	9	1	0,75	0,08333333	1	
RL	F	Ste-Eustache	76	NA	1	NA	0,08333333		1
JP	M	Ste-Eustache	68	11	1	0,9166666 7	0,08333333	1	
PL	M	Ste-Eustache	46	6	1	0,5	0,08333333		1
MT	M	Ste-Eustache	39	6	1	0,5	0,08333333		1
LL	M	Ste-Eustache	39	6	8	0,5	0,66666667	1	
EM	F	Ste-Eustache	70	11	11	0,9166666 7	0,91666667		1
ET	F	Ste-Eustache	74	6	4	0,5	0,33333333		1
CA	F	Ste-Eustache	68	4	1	0,3333333 3	0,08333333		1
MC	F	Ste-Eustache	61	1	1	0,0833333 3	0,08333333		1
CB	F	Ste-Eustache	41	11	NA	0,9166666 7	NA	1	
AL	M	Ste-Eustache	77	8	NA	0,6666666 7	NA	1	
JR	F	Ste-Eustache	57	1	1	0,0833333 3	0,08333333		1
IC	F	Laval (2)	57	11	11	0,9166666 7	0,91666667		1
LF	F	Laval (2)	57	9	4	0,75	0,33333333	1	
JC	M	Laval (2)	57	10	1	0,8333333 3	0,08333333		1
LG	F	Laval (2)	59	1	1	0,0833333 3	0,08333333		1
YG	M	Laval (2)	18	9	3	0,75	0,25	1	
MG	F	Laval (2)	21	10	7	0,8333333 3	0,58333333	1	
MM	F	Laval (2)	75	1	1	0,0833333 3	0,08333333	1	
CD	F	Laval (2)	60	9	NA	0,75	NA	1	
PV	F	Laval (2)	43	NA	1	NA	0,08333333		1
RL	M	Laval (2)	66	11	1	0,9166666 7	0,08333333	1	
HG	M	Laval (2)	73	5	4	0,4166666 7	0,33333333		1
MPC	F	Plateau	21	1	1	0,0833333 3	0,08333333	1	
MP	M	Plateau	35	7	4	0,5833333	0,33333333		1

Initiales	Sexe	Lieu	Age	etat Tx	etat rechute	u Tx	u rechute	comm. Tx	comm. rech.
						3			
MP	F	Plateau	30	1	NA	0,0833333	NA	1	
RC	M	Plateau	37	7	NA	0,5833333	NA	1	
BC	M	Plateau	81	6	3	0,5	0,25		1
HF	F	Plateau	58	10	NA	0,8333333	NA	1	
AMG	M	Plateau	26	6	NA	0,5	NA	1	
LJ	F	Plateau	72	11	4	0,9166666	0,3333333	1	
NM	F	Plateau	47	3	1	0,25	0,0833333		1
ES	M	Plateau	54	5	NA	0,4166666	NA	1	
LF	F	Westmount	64	11	11	0,9166666	0,9166667	1	
LNP	M	Westmount	85	10	1	0,8333333	0,0833333	1	
VG	F	Westmount	50	1	1	0,0833333	0,0833333		1
PD	F	Bélanger est	69	4	1	0,3333333	0,0833333		1
BEA	M	Bélanger est	35	1	NA	0,0833333	NA	1	
KL	F	Bélanger est	32	10	NA	0,8333333	NA	1	
FPA	M	Bélanger est	64	4	1	0,3333333	0,0833333		1
GL	M	Bélanger est	63	7	3	0,5833333	0,25	1	
CC	F	Bélanger est	33	8	3	0,6666666	0,25		1
AS	M	Bélanger est	28	11	9	0,9166666	0,75		1
YLR	M	Sherbrooke	53	1	1	0,0833333	0,0833333		1
GB	F	Sherbrooke	23	11	NA	0,9166666	NA	1	
MPG	F	Sherbrooke	25	1	1	0,0833333	0,0833333		1
MJG	F	Sherbrooke	70	7	3	0,5833333	0,25		1
TM	M	Sherbrooke	19	1	1	0,0833333	0,0833333	1	
GJ	F	Sherbrooke	43	7	5	0,5833333	0,4166667		1
NL	F	Sherbrooke	32	1	1	0,0833333	0,0833333	1	
AD	M	Sherbrooke	54	6	1	0,5	0,0833333		1
JEF	M	Sherbrooke	58	6	1	0,5	0,0833333		1
JCJ	M	Sherbrooke	56	1	1	0,0833333	0,0833333		1
CS	F	Sherbrooke	48	9	6	0,75	0,5		1

Initiales	Sexe	Lieu	Age	etat Tx	etat rechute	u Tx	u rechute	comm. Tx	comm. rech.
CS	F	Sherbrooke	53	10	NA	0,8333333 3	NA	1	
JMB	M	Sherbrooke	22	NA		1 NA	0,08333333		1
CC	F	Plateau	46	7		1 0,5833333 3	0,08333333	1	
GB	F	Plateau	43	8		6 0,6666666 7	0,5	1	
CB	F	Plateau	63	6		7 0,5	0,58333333		1
LG	F	Plateau	45	1		1 0,0833333 3	0,08333333		1
LPL	M	Plateau	34	11		1 0,9166666 7	0,08333333	1	
GD	F	Plateau	26	8		2 0,6666666 7	0,16666667		1
PM	M	Plateau	42	3		1 0,25	0,08333333	1	
FG	F	Plateau	50	9	NA	0,75	NA	1	
FT	M	Plateau	19	4		1 0,3333333 3	0,08333333		1
RP	M	Trois-Rivières	53	4		1 0,3333333 3	0,08333333	1	
CV	F	Trois-Rivières	34	6		2 0,5	0,16666667		1
DD	F	Trois-Rivières	45	1		1 0,0833333 3	0,08333333		1
CL	F	Trois-Rivières	38	8		9 0,6666666 7	0,75	1	
LB	F	Trois-Rivières	38	1		1 0,0833333 3	0,08333333	1	
MB	F	Trois-Rivières	31	1		1 0,0833333 3	0,08333333		1
CB	F	Trois-Rivières	30	1		1 0,0833333 3	0,08333333	1	
		Âge moyen	49,504 6729		Moyenne	0,51762 8	0,228495	54	54
			17,941 4003		Écart-Type	0,2906937 3	0,23048967		