



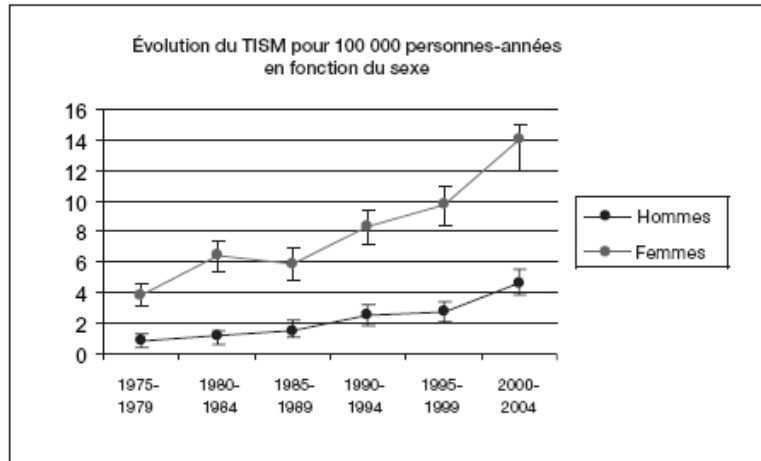
Cancers de la thyroïde: aspects médico-économiques

Isabelle Borget

Etudes et recherches en économie de la santé

Congrès de la SFPO - 16 / 10 / 2009

→ Données épidémiologiques (1/2)

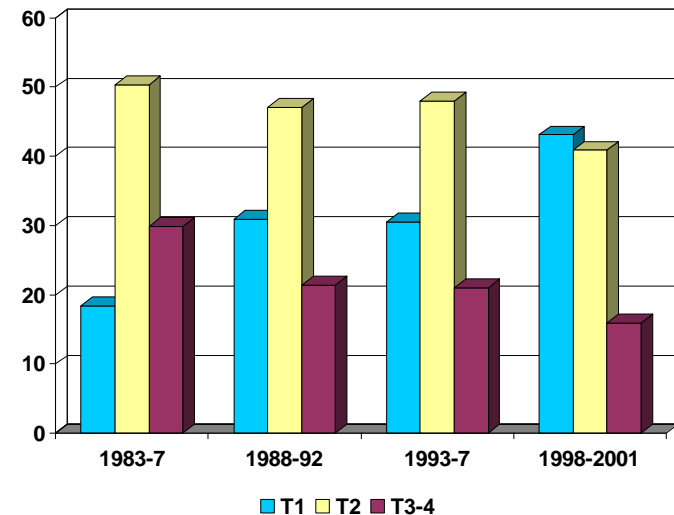


Incidence en augmentation

4000 nouveaux cancers par an

Modification de la présentation des formes de cancer

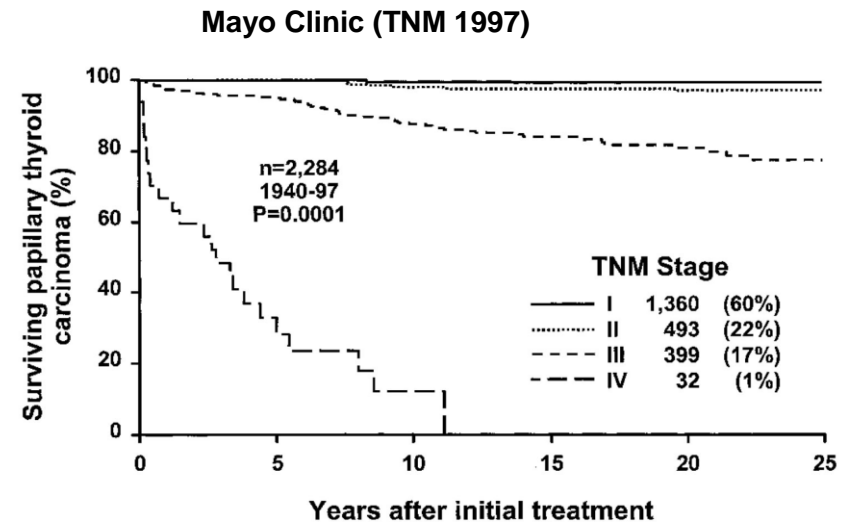
- Stabilisation du nombre de cas graves
- Augmentation des formes associées à un bon pronostic



D'après le registre Marne et Ardennes

→ Données épidémiologiques (2/2)

- **Bon pronostic**
 - 10% des patients rechutent
 - Taux de survie à 10 ans > 95%
- **Impact socio-économique important**
 - Affecte le sujet jeune, en activité
 - Suivi régulier et à long terme



Copyright ©2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.

→ Formes histologiques

- **Différencié :**

- Les plus fréquents (95%), chez le sujet jeune
- Fixation de l'iode et production de thyroglobuline (Tg)
- 2 sous-types : papillaires et folliculaires

- **Médullaire :**

- Rare
- Développé à partir des cellules C → sécrétion de calcitonine et absence de fixation de l'iode
- Traitement: chirurgie

- **Anaplasique :**

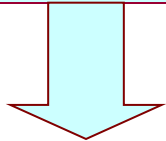
- Très rare, chez le sujet âgé
- Absence de fixation de l'iode et de sécrétion de la Tg
- Traitement: chirurgie et chimiothérapie/radiothérapie

→ Le diagnostic

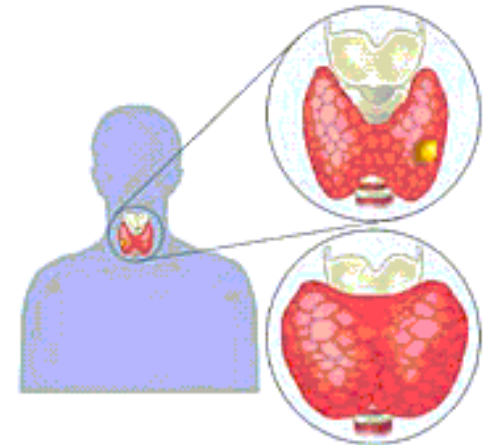
Diagnostic

Traitement initial

Suivi à long terme



- Prévalence des nodules thyroïdiens: 4 à 7%
- 5% des nodules malins
- Généralisation de l'échographie et de la cytoponction, qui ont remplacé la scintigraphie
- **Cytoponction :**
 - Examen simple, indolore, rapide et peu coûteux
 - Sensibilité et spécificité élevées (> 90%)
 - Examen de référence permettant la distinction entre nodules bénins et malins (Pacini, 2006, Cooper, 2006)

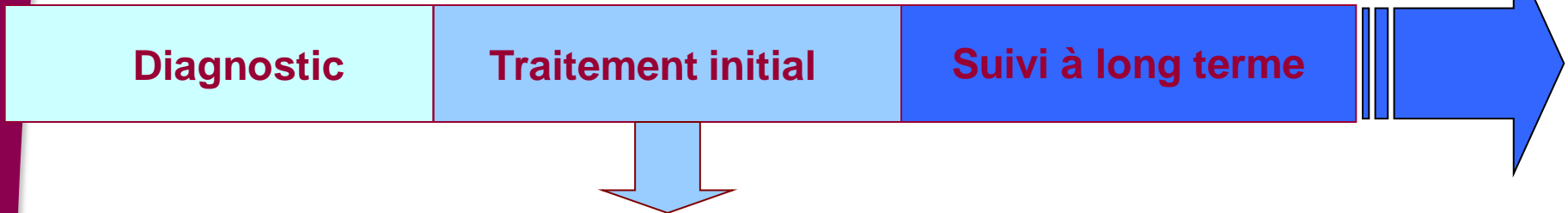


→ Problématique économique

- Cytoponction considérée comme coût-efficace
 - Faible coût unitaire
 - Réduction de 25 à 50% du nombre de chirurgies sur lésions bénignes (faux-positifs)
 - Augmentation de l'incidence des lésions malignes parmi les patients opérés → réduction du délai du diagnostic du cancer
- Limites méthodologiques des études publiées
 - Évaluations basées
 - sur la réduction du nombre de chirurgies
 - de la sensibilité/spécificité des méthodes

} Ne s'intéressent qu'aux patients opérés
 - Pas de prise en compte
 - Du coût du suivi des patients non opérés
 - Des incertitudes diagnostiques

→ Le traitement initial



1. Chirurgie : thyroïdectomie totale \pm curage ganglionnaire

2. Traitement par hormones thyroïdiennes (LT4)

- À visée substitutive et à dose freinatrice de la TSH

3. Ablation à l'iode 131 (selon TNM)

- Isotope radioactif capté par les cellules thyroïdiennes
- 3 objectifs
 - Destruction des foyers tumoraux résiduels
 - Destruction des cellules normales résiduelles
 - Examen scintigraphique du corps entier

→ **Indications de l'ablation**
(selon recommandations européennes et américaines)

	<i>Papillaire ou Folliculaire</i> <i>Moins de 45 Ans</i>		
Stade I	Tout T	tout N	M0
Stade II	Tout T	tout N	M1

Pas d'indication car faible risque de rechutes et de mortalité par cancer

	<i>Papillaire ou Folliculaire</i> <i>45 Ans ou plus</i>		
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Stade IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Stade IVB	T4b	Tout N	M0
Stade IVC	Tout T	Tout N	M1

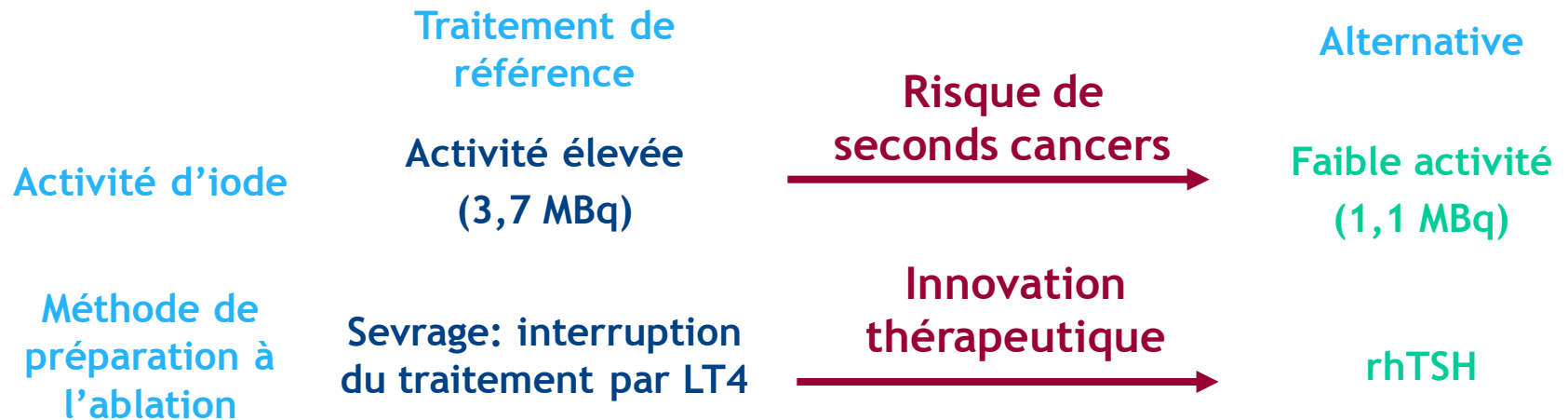
Indication possible:

- Dose élevée ou faible d'iode 131
- Préparation par sevrage ou rhTSH

Indication certaine par dose élevée d'iode 131 après préparation par sevrage en hormones thyroïdiennes

→ Le traitement initial

- 2 modifications récentes de la prise en charge



→ Préparation à l'ablation

Élévation préalable à l'ablation du taux sanguin de TSH

→ ↑ Fixation de l'iode 131 → ↑ Efficacité de l'ablation

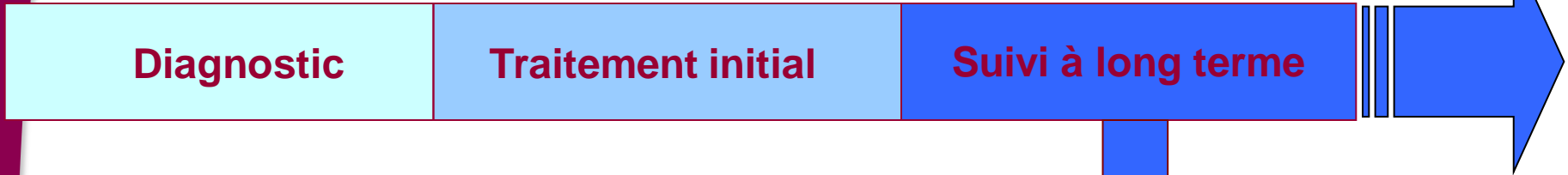
2 méthodes de préparation

- Le sevrage en hormones thyroïdiennes
 - Interruption du LT4 pendant 4 à 6 semaines
 - Symptômes d'hypothyroïdie → détérioration de la qualité de vie (QdV) et incapacité à travailler
- Le rhTSH (Thyrogen[®], Genzyme)
 - Efficacité comparable (taux d'ablation complète)
 - Évite l'interruption du traitement par LT4 → pas de dégradation de la QdV
 - Réduction possible de la durée
 - **De l'hospitalisation pour ablation**
 - **Des arrêts de travail**

→ Évaluation médico-économique sur le traitement initial

- Une évaluation coût-utilité (Mernagh, 2006)
 - Comparaison du sevrage au rhTSH
 - Ratio incrémental coût-utilité du rhTSH: 958 €/QALY
 - Limites : données de coûts : estimations à dire d'experts
 - De la durée des arrêts de travail
 - De la durée du séjour pour ablation

→ **Le suivi**



Surveillance du traitement par LT4
Détection des rechutes, annuellement

Tg + écho + scinti. si suspicion de rechutes
Tg + écho + scinti. systématique

Sevrage
rhTSH

4 stratégies de contrôle

Qualité diagnostique dépendant des examens réalisés × méthode de stimulation

Pas de dégradation de la QdV

Molécule coûteuse

Réduction possible des AT

→ Évaluation médico-économique

1. Évaluation coût-utilité ayant comparé le rhTSH au sevrage lors d'un contrôle combinant un dosage de la Tg et une scintigraphie (Blamey, 2005)

Par rapport au sevrage, le rhTSH entraîne

- Un gain de 0,087 QALY
 - Un surcoût de 2 600 €
- } Ratio incrémental coût-utilité : 29 180 €/QALY

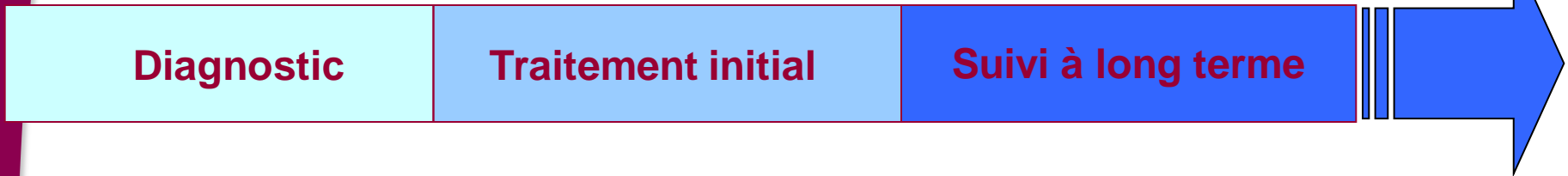
• Limites

- Étude limitée à la comparaison de 2 méthodes de stimulation
- Absence de prise en compte des évolutions sur le type d'examens réalisés
- Absence de prise en compte des arrêts de travail

2. Arrêts de travail

- Après sevrage : incapacité à travailler pendant 11 à 19 jours (Nijhuis, 1999, Luster, 2005)
- Après rhTSH : absence de données comparatives

→ **Prise en charge globale**



Généralisation de la cytoponction



Sevrage
rhTSH



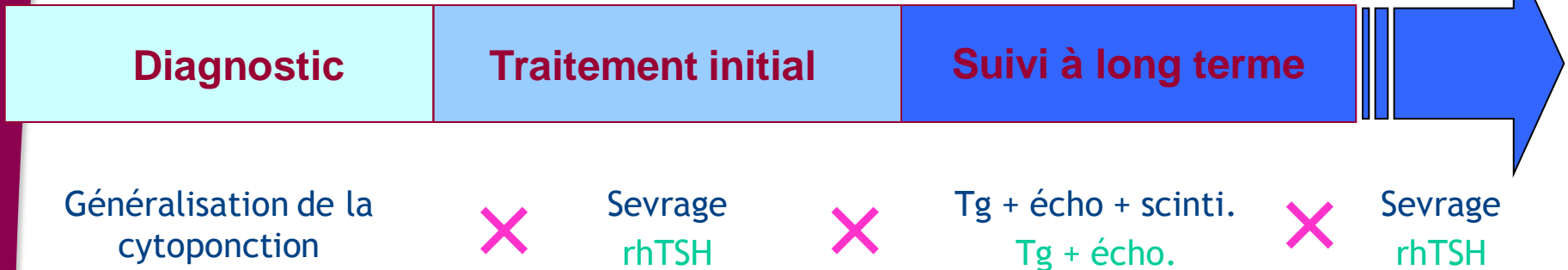
Tg + écho + scinti.
Tg + écho.



Sevrage
rhTSH

- Coexistence de nombreuses stratégies thérapeutiques ($1 \times 2 \times 2 \times 2 = 8$)
- Études cliniques ont validé les modifications de prise en charge du point de vue de leur efficacité et sur la qualité de vie des patients
- Études économiques menées à l'étranger et incomplètes
- Aucune étude n'a mesuré l'impact des innovations diagnostiques et thérapeutiques sur la prise en charge des patients, du diagnostic à la guérison

→ **Prise en charge globale**



Analyser d'un point de vue médico-économique la prise en charge globale des patients atteints d'un cancer de la thyroïde afin de déterminer la stratégie optimale de prise en charge

→ Modèle décrivant la prise en charge des patients atteints d'un cancer de la thyroïde

→ Du diagnostic et pendant les 5 premières années de suivi (guérison)

→ Selon huit stratégies de prise en charge

→ 5 Volets préliminaires

1. **Diagnostic:** Coût du diagnostic par cytoponction des nodules thyroïdiens, en tenant compte des erreurs et incertitudes de diagnostic et du suivi à long terme des patients non-opérés.
2. **Ablation par l'iode 131:** Durée et coût des séjours chez des patients préparés par sevrage ou par rhTSH
3. **Traitement initial (chirurgie et ablation par l'iode 131):** Durée des arrêts de travail chez des patients préparés soit par sevrage soit par rhTSH
4. **Suivi:** Durée des arrêts de travail induits par le sevrage ou le rhTSH
5. **Suivi:** Évaluation coût-utilité des différentes stratégies de contrôle

→ 1-Etude sur le diagnostic

- **Objectif de l'étude: déterminer le coût total du diagnostic par cytoponction en prenant en compte**
 - La qualité diagnostique de l'examen et les erreurs de diagnostic
 - Le suivi des patients non-opérés
- **Coût unitaire de la cytoponction : 121 €**
- **Coût du diagnostic par cytoponction: 1 145 €/patient**
incluant cytoponction, chirurgies à tort et suivi
- **Éléments déterminants du coût : incertitudes de diagnostic**
↓ de 35% du coût
- **Méthodes potentielles:**
 - Généralisation de l'échoguidage (surcoût de 32 €)
 - Diagnostic en un jour

→ 2- Durée et coût des séjours pour ablation après préparation par sevrage ou par rhTSH

- **Contexte**

- Période effective : $Teff_{rhTSH} < Teff_{sevrage}$ (Pacini, 2006)
- Hypothyroïdie induite par le sevrage → Insuffisance rénale → Rétention de l'iode
- rhTSH : possible réduction de la durée d'hospitalisation (Berg, 2002; Mernagh, 2006)

- **Résultats**

	Sevrage	rhTSH	
Période effective	0,66 j	0,43 j	p<0,01
Durée de séjour	3,5 j	2,4 j	p<0,01
Coût du séjour (€)	1 807 €	2 146 €	

$$\Delta = 339 \text{ €}$$

57 % du coût du rhTSH compensé par la ↘ de la durée de séjour

→ **3 et 4 - Impact du sevrage ou du rhTSH sur la durée des arrêts de travail (AT)**

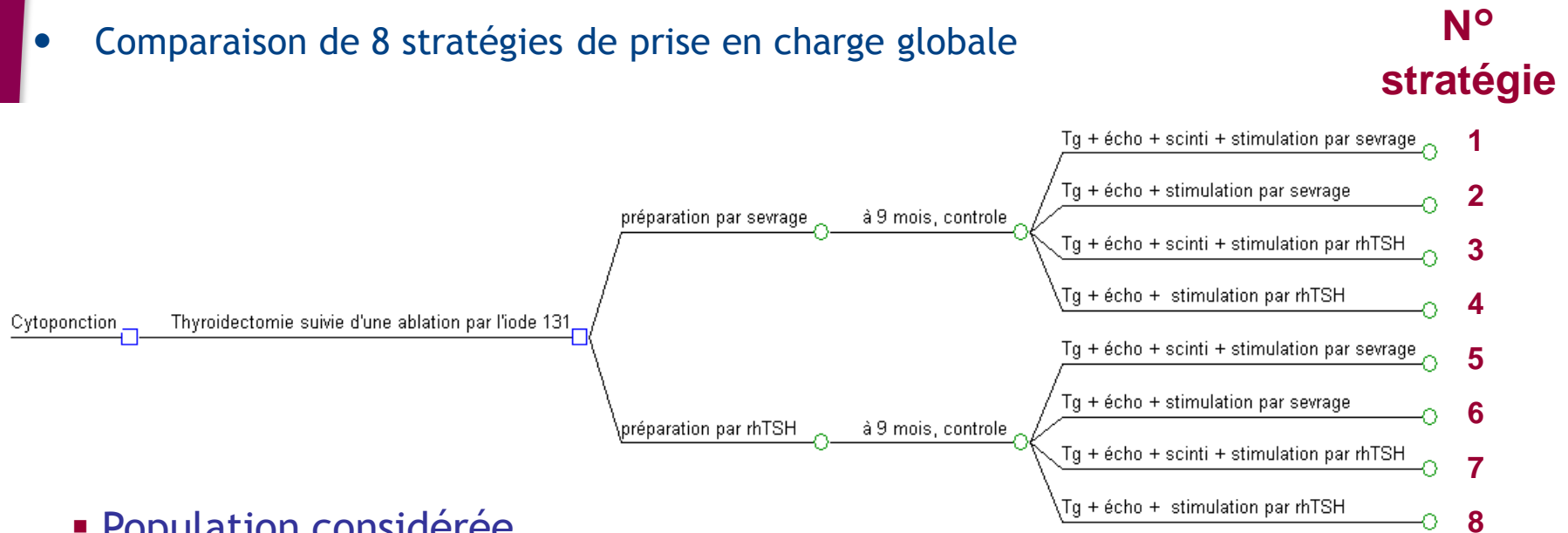
- Étude prospective multicentrique
- Questionnaire envoyé par voie postale au patient
- Recueil des arrêts de travail :
 - ❖ Traitement initial: 241 patients
 - ❖ Suivi: 306 patients
 - (> 90% de participation)

Durée des AT chez les patients actifs (j)

	Sevrage	rhTSH
Traitement initial	65 ± 57	56 ± 44
Suivi	11 ± 20	3 ± 11

→ 5- Évaluation coût-utilité de la prise en charge globale

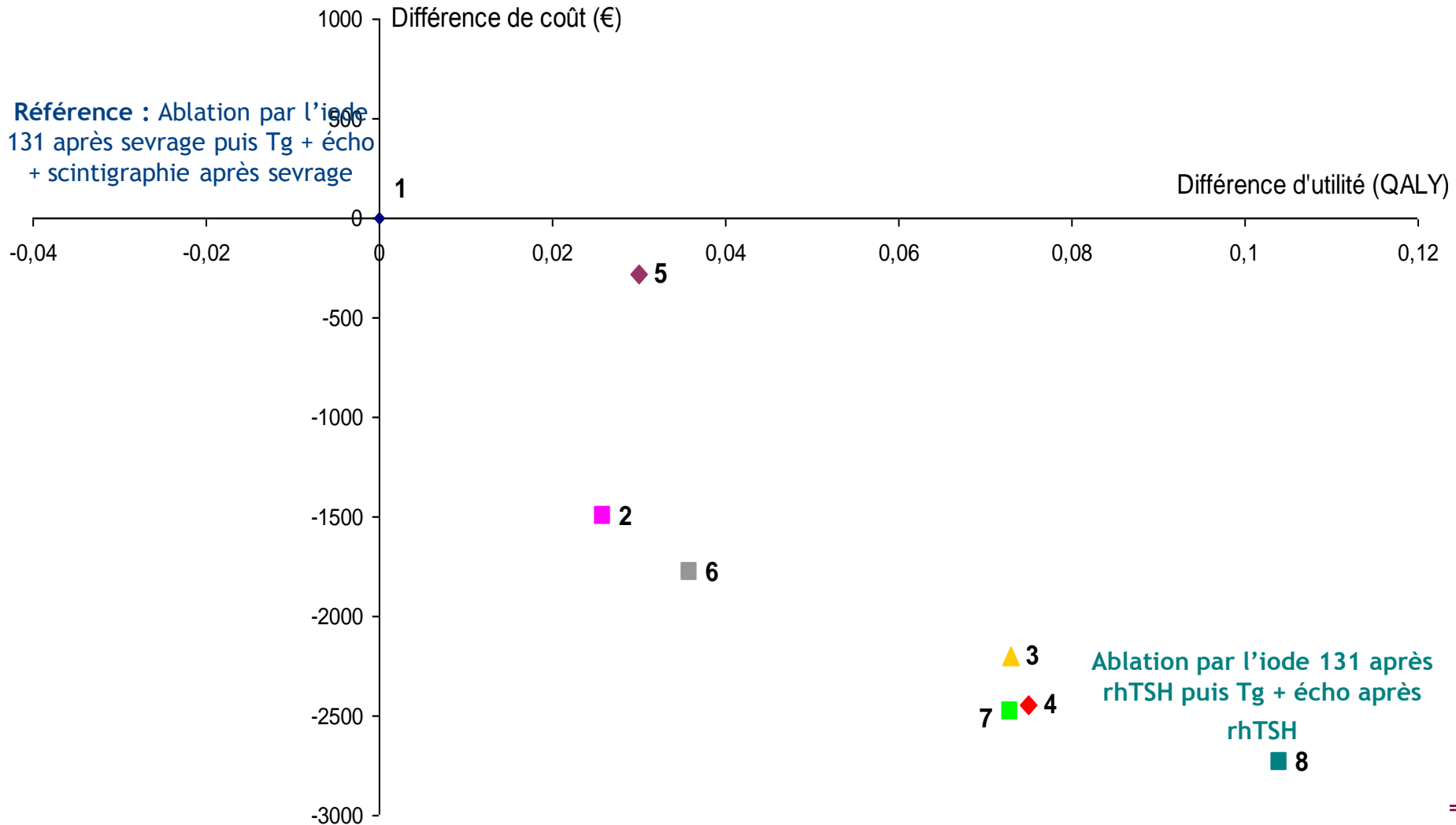
- Modélisation de la prise en charge et de la trajectoire de soins des patients, utilisant un arbre de décision analytique
- Comparaison de 8 stratégies de prise en charge globale



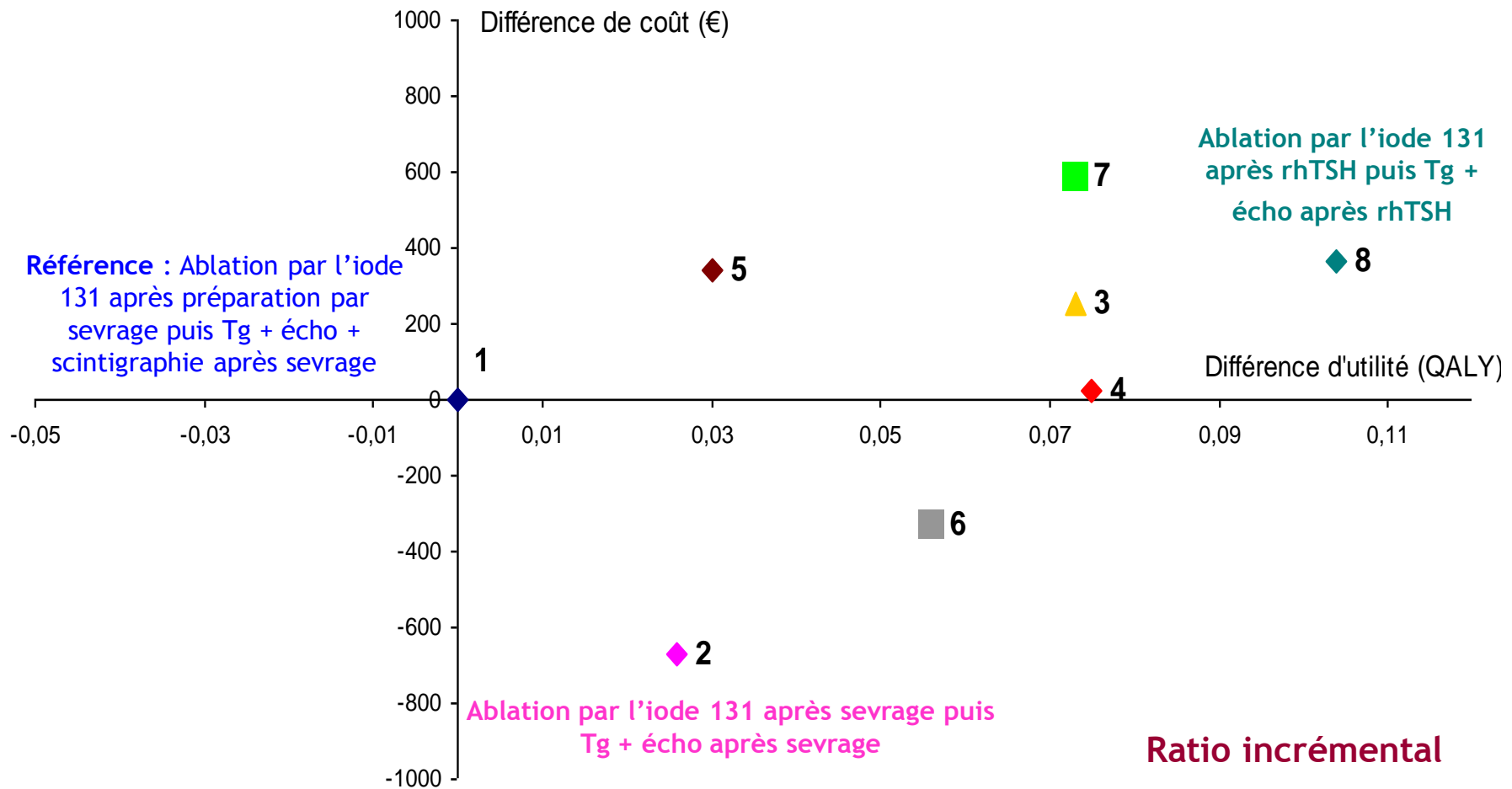
■ Population considérée

- Patients atteints d'un cancer de la thyroïde
- Ayant subi une thyroïdectomie totale et traités par une activité élevée d'iode 131
- A faible risque de rechutes (défini selon TNM)
- Période d'étude : depuis le diagnostic, au cours du traitement initial du cancer et annuellement durant les 5 premières années de suivi

→ Représentation des stratégies dans le plan coût-utilité



→ Représentation des stratégies dans le plan coût-utilité des différentes stratégies de prise en charge globale, hors coûts indirects



coût-utilité = 13 218 € /QALY

→ Recommandations sur la prise en charge

- Cytoponction

- Coût du diagnostic > coût unitaire de la cytoponction
- Incertitudes: élément déterminant du coût
- Réduction possible grâce à la mise en place du diagnostic en un jour et de la généralisation de l'échoguidage

- Traitement initial : le rhTSH permet de réduire

- La durée et le coût d'un séjour pour ablation
- La durée des arrêts de travail

- Suivi

- La stratégie recommandée par les guidelines est dominante d'un point de vue médico-économique

- Globalement, la stratégie dominante

- Effet bénéfique sur la qualité de vie exprimée en utilité
- Réduction des coûts de prise en charge (de 16 814€ à 14 082€, $\Delta=2\ 732\ \text{€}$)
- diminution du coût global de la prise en charge

→ **Perspectives (1) : diagnostic en un jour**

- Dans un espace dédié, au cours de la même matinée
- Triple consultation: clinicien/échographiste/cytologiste (RCP de diagnostic)
 - **Cytoponction systématiquement échoguidée**
 - **Lecture extemporanée de la cytoponction**
- **Problématiques**
 1. Clinique : sensibilité et spécificité de la cytoponction
 2. Economique :
 - ↑ coûts liés à la présence simultanée de 3 cliniciens et l'aménagement de l'espace
 - Mais ↓ incertitudes diagnostiques → ↓ couts
- **Etude coût-efficacité menée à l'IGR**

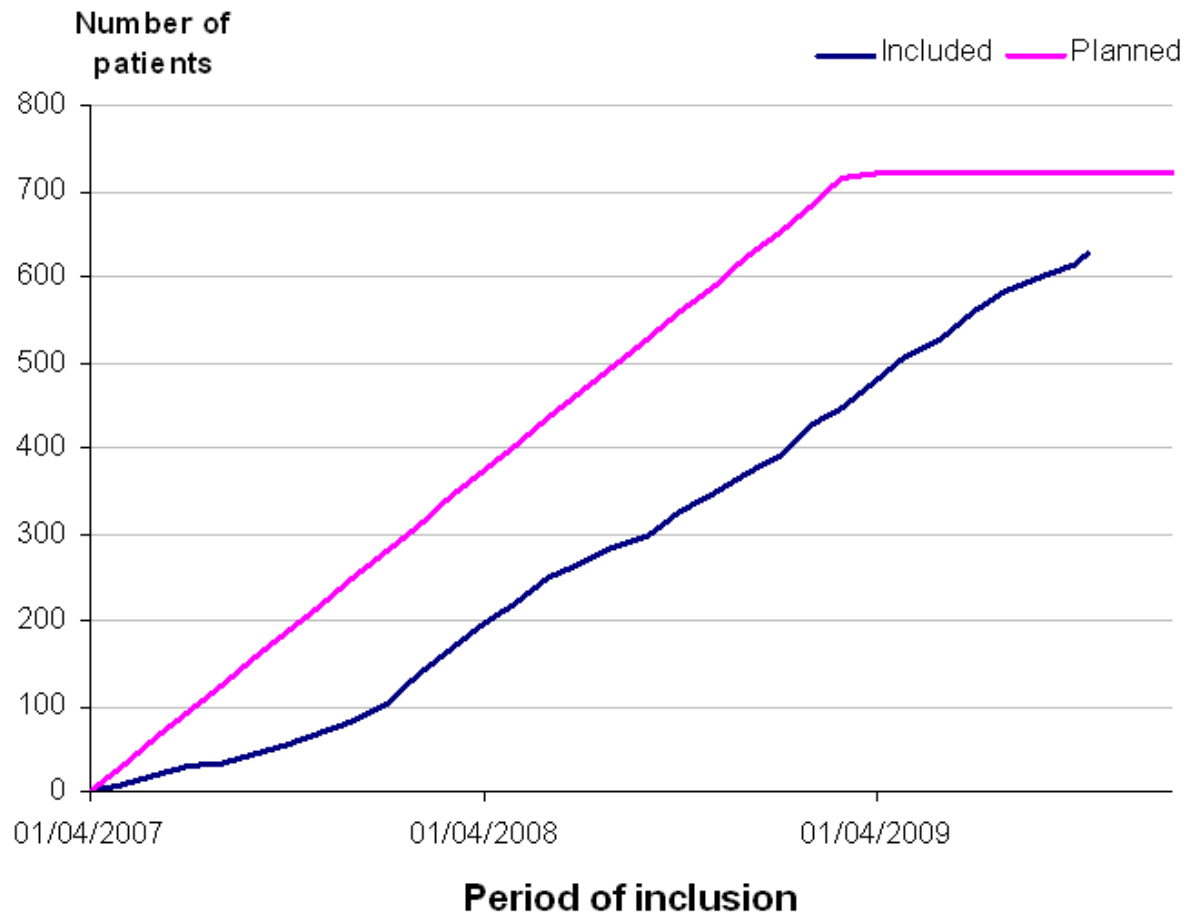
→ **Perspectives (2) : étude STIC-ESTIMABL**

- Essai de phase III randomisée, menée dans 23 centres français
- 4 groupes de traitement

Ablation à l'iode 131		Activité d'iode	
		1,1 GBq (30 mCi)	3,7 GBq (100 mCi)
Méthode de préparation	rhTSH	Groupe 1	Groupe 2
	Sevrage	Groupe 3	Groupe 4

- Clinique : équivalence des 4 stratégies en terme d'efficacité (taux d'ablation complète)
- Objectifs secondaires: comparer dans les 4 groupes de traitement
 - ❖ Taux de complications à court et long termes: symptômes et effets secondaires de l'hypothyroïdie et de l'iode 131 (2 questionnaires)
 - ❖ Qualité de vie (2 échelles)
 - ❖ Coûts des traitements: méthode de stimulation, hospitalisation, arrêt de travail, transport

→ **Nombre de patients inclus : 628 patients / 700 attendus**



Date théorique de fin des inclusions = 31/12/2009

Résultats disponibles à l'automne 2010

→ Formes métastatiques

- 2/3 des cas : fixation de l'iode 131 → doses itératives d'iode 131
- 1/3 des cas : réfractaires à l'iode → thérapies ciblées en phase II

	Cibles	n	RP (%)	SD>6 mois (%)
Vandetanib	VEGFR, RET, EGFR	135	En cours	En cours
Sorafenib	VEGFR, RET, BRAF	58	5	58
Kloos,		25	23	53
Gupta		32	25	36
Hoftijzer				
Motesanib	VEGFR, PDGFR, C-KIT	93	14	33
Axitinib	VEGFR	45	31	38
Sunitinib	VEGFR, RET	31	13	68
Gefitinib	EGFR	17	0	24

→ Cancers médullaires

- **Traitement chirurgical initial**
- **Si métastases**
 - Chimiothérapie (ADR- ADR+Platine ou 5FU/DTIC): **Faible efficacité (ORR<20%) et toxicité significative**
 - Irradiation métabolique (⁹⁰Yttrium-DOXA-TOC) : **Faible efficacité, toxicité potentielle**
 - Chimio-embolisation pour métastases hépatiques prédominantes : **Bénéfices symptomatiques et tumoraux**
 - Thérapies ciblées: Inhibiteurs de kinases (phase II)

Pour les formes métastatiques ou les médullaires, pas encore d'études économiques, mais coût d'acquisition élevé

→ **Merci de votre attention**