

## Évaluation des pratiques en cancérologie pulmonaire : analyse de la littérature

I. Debrix<sup>1</sup>, V. Gounant<sup>2</sup>, B. Milleron<sup>2</sup>

### Résumé

**Introduction** Les enjeux de l'évaluation des pratiques en cancérologie pulmonaire sont d'améliorer la qualité des soins et de mieux maîtriser les coûts.

**Revue de la littérature** Une recherche bibliographique sur Medline a permis d'analyser les études d'évaluation des pratiques publiées dans la littérature. Elles ont montré que si 82 à 95 % des patients ayant un cancer bronchique à petites cellules ont été traités par l'association vépéside-cisplatine, moins de la moitié des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules ont reçu un traitement.

**Perspectives** Différents facteurs tels que l'âge, le nombre de facteurs de comorbidités, l'ethnie, le niveau socio-économique et le sexe affectent la décision de traitement. Il existe ainsi un décalage entre les données des essais et la pratique clinique. Deux raisons peuvent expliquer ce décalage. D'une part les progrès ne sont pas toujours appliqués par les médecins et d'autre part la population des patients traités est parfois différente de celle des essais cliniques.

**Conclusion** Si le nombre d'études publiées sur l'évaluation des pratiques est encore faible, une évolution est à prévoir en raison de la parution des décrets sur l'évaluation des pratiques professionnelles et sur le bon usage des médicaments.

**Mots-clés** : Évaluation des pratiques • Qualité des soins • Pratique clinique.

<sup>1</sup> Service de Pharmacie, Cancer Est, Hôpital Tenon, Paris, France.

<sup>2</sup> Service de Pneumologie, Unité Fonctionnelle d'Oncologie Thoracique, CancerEst, Hôpital Tenon, Paris, France.

**Correspondance** : I. Debrix

Service de Pharmacie, Cancer Est, Hôpital Tenon,  
4, rue de la Chine, 75020 Paris.

isabelle.debrix@tnn.ap-hop-paris.fr

Réception version princeps à la Revue : 06.04.2006.

1<sup>ère</sup> Demande de réponse aux auteurs : 07.05.2006.

Réception de la réponse des auteurs : 28.07.2006.

Acceptation définitive : 28.07.2006.

Rev Mal Respir 2006 ; 23 : 660-70

## Evaluation of clinical practice in pulmonary oncology: a review of the literature

I. Debrix, V. Gounant, B. Milleron

### Summary

**Introduction** Evaluation of clinical practice in pulmonary oncology aims to improve both the quality of care and the control of costs.

**Review of the literature** A Medline search of the literature allowed analysis of the published studies of the evaluation of clinical practice. They showed that though 82-95% of patients with small cell bronchial carcinoma were treated with a combination of etoposide and cisplatin, less than half of the patients with non-small cell cancer received treatment.

**Viewpoint** Various factors such as age, comorbidity, race, socio-economic status and gender affect the treatment decisions. There is also a discrepancy between the trial data and clinical practice that could be explained by two factors. On one hand advances are not always adopted by doctors and on the other hand the patient populations treated may sometimes be different from those in the trials.

**Conclusion** Though the number of published studies is still low an increase is to be expected on account of the publication of new regulations concerning the evaluation of clinical practice and the appropriate use of drugs.

**Key-words:** Evaluation of practice • Quality of care • Clinical practice.

## Introduction

Le cancer du poumon est maintenant la première cause de décès par cancer aux États-Unis, chez l'homme comme chez la femme, avec une incidence annuelle de 180 000 nouveaux cas [1]. En France, où il est responsable de plus de 20 000 décès par an [2], les chiffres de survie à 5 ans restent de l'ordre de 15 % pour l'ensemble des malades atteints de cancers non à petites cellules (CBNPC). Bien que le pronostic reste sombre, un certain nombre d'essais cliniques menés pendant ces dernières années ont mis en évidence une amélioration de la survie de certaines catégories de patients [3]. Néanmoins, ces progrès ont été obtenus au prix d'un coût qui peut paraître élevé pour des résultats pouvant être considérés comme modestes. Il est donc particulièrement nécessaire dans cette maladie d'améliorer la qualité des soins et probablement aussi de mieux maîtriser les coûts. L'objectif des études d'évaluation des pratiques est de déterminer l'impact des recommandations médicales sur la pratique clinique et de justifier les écarts potentiels afin de pouvoir améliorer la qualité des soins.

L'objectif de ce travail est de faire la synthèse des travaux d'évaluation publiés dans le domaine de la cancérologie thoracique. Une recherche bibliographique a été faite dans les bases de données *Medline* en utilisant les termes suivants : *lung cancer, practice chemotherapy survey, recommendations, G-CSF use, antiemetics use, phamacoecomics*.

## Revue de la littérature

### Recommandations pour la pratique clinique

Elles sont issues des essais cliniques de phase III et des méta-analyses.

### Cancer bronchique à petites cellules

Dans les cancers bronchiques à petites cellules, le rôle pivot du cisplatine [4], l'intérêt de l'association vépésidine-cisplatine [5], considérée alors comme un standard de traitement, et la supériorité de la radiochimiothérapie dans les formes localisées [6, 7] ont été démontrés par différentes méta-analyses.

### Cancer bronchique non à petites cellules

#### La chimiothérapie

Dans les cancers bronchiques non à petites cellules les résultats varient selon le stade. Dans les stades IA, parce qu'aucune étude n'a démontré le bénéfice apporté par un traitement périopératoire, la chirurgie reste un standard pour la majorité des équipes.

Dans les stades IB, une étude randomisée a démontré un gain de survie de 14 % à 4 ans [8] mais deux études portant sur des sous-groupes ne montrent pas de différence [9, 10] de sorte que la pratique d'une chimiothérapie périopératoire n'est pas unanimement admise.

Dans les stades II, la chimiothérapie périopératoire est un standard à la suite de la publication de plusieurs essais randomisés [8-12].

Dans les stades IIIA N2, elle l'est également administrée préférentiellement sur un mode préopératoire [13, 14]. La place de la chirurgie reste discutée, proposée essentiellement chez les patients pour lesquels la chimiothérapie a entraîné une réponse médiastinale [15].

Dans les stades IIIB non résécables, la chimioradiothérapie est un standard démontré par plusieurs essais randomisés [16-18].

Dans les stades IV, la démonstration du bénéfice de la chimiothérapie a été apportée en première et deuxième ligne par des essais comparatifs *versus* soins de confort [19-21]. Le gain de survie, s'il est modeste, est incontestable. Les essais publiés depuis une quinzaine d'années ont fait l'objet de méta-analyses puis de plusieurs recommandations [22-23].

Ces recommandations proposent une bithérapie associant un sel de platine pour les patients de moins de 70 ans dont l'état général est conservé ( $PS \leq 1$ ). Les critères de choix des cytotoxiques associés au platine dépendent avant tout de leur toxicité. Les bithérapies associant à un sel de platine, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel ou vinorelbine ont amélioré la survie à un an, celle-ci passant de 15 % à 25 % voire 30 %.

### Les traitements de support

Les traitements de support occupent une place importante au-delà du traitement spécifique, notamment pour les stades IV.

Il existe des recommandations concernant la prévention des neutropénies fébriles par les facteurs de croissance publiés par l'ASCO [24, 25]. Pour la prise en charge de l'anémie, les dernières recommandations publiées sont celles de l'EORTC [26] qui font suite à celles de l'ASCO et de l'ASH [27] et aux SOR [28]. Il existe aussi des recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et de vomissements chimio-induits [29].

- **Cancer à petites cellules : radiochimiothérapie.**
- **Cancer non à petites cellules : chirurgie dans les stades I, chirurgie + chimiothérapie périopératoire dans les stades II, chimiothérapie + chirurgie si réponse médiastinale dans les stades IIIA N2, chimioradiothérapie dans les stades IIIB non résécables et chimiothérapie dans les stades IV.**
- **Traitement de support : prévention des neutropénies, des anémies et des nausées et vomissements chimio-induits.**

## Évaluation des pratiques de prescription

### Chimiothérapies des cancers bronchiques non à petites cellules de stades IV

Sept études ont été publiées depuis 2000. Quatre d'entre elles ont cherché à évaluer les pratiques de traitements proposés aux patients pendant les premiers mois suivant le diagnostic de cancer bronchique non à petites cellules. Il s'agissait d'études rétrospectives effectuées entre 1991 et 1999 à partir de données issues du registre national du cancer aux États-Unis [30-33] croisées avec les celles du programme de soins *Medicare* concernant les sujets âgés [30-32]. Les trois autres études ont été publiées en langue française. L'objectif de la première étude prospective et monocentrique, était de décrire la population des patients traités par chimiothérapie pour cancer bronchique non à petites cellules de stades IIIB/IV sur une période de 3 ans et d'en évaluer les résultats [34]. L'objectif de la seconde était d'analyser et de justifier les causes de l'ensemble des prescriptions de médicaments anticancéreux effectuées hors du cadre de l'AMM chez des patients traités pour tumeurs solides dont 10 % de cancer bronchique [35].

L'objectif de la troisième étude effectuée par l'assurance maladie sur 652 établissements français était de décrire l'organisation des structures de soins, des caractéristiques des patients traités et d'analyser leur prise en charge au regard des recommandations de pratique clinique existantes [36].

#### Quel est le pourcentage de patients traités ?

Le pourcentage de patients traités par chimiothérapie varie de 21 % à 72 % selon les études et a augmenté avec le temps. Ramsey a montré que cette proportion est passée de 21 à 43 % entre 1994 et 1999 [32]. Les résultats d'études effectuées antérieurement selon la même méthodologie, ont montré que le pourcentage de patients traités était passé de 4,2 % en 1985 [37] à 18,8 % en 1991 [38]. Ces résultats issus d'études effectuées aux États-Unis sont comparables à ceux obtenus en Europe. Ainsi l'étude faite en Angleterre [39] a montré que seulement 10 % des patients étaient traités par chimiothérapie. Par ailleurs, ces résultats sont en adéquation avec ceux de deux études déclaratives. Dans la première faite au Canada [40], 20 % des cliniciens interrogés déclaraient que les cancers bronchiques non à petites cellules devaient être traités. Dans la deuxième faite en Angleterre [41], 11 % seulement des cliniciens pensaient faire un traitement par chimiothérapie en situation métastatique. Si les résultats des études effectuées à partir de données épidémiologiques sont comparables, ceux de l'étude prospective de Jouveshombres faite en France sur un seul centre diffèrent et mettent en évidence un pourcentage de patients traités très supérieur (72 %) [34].

#### Quelles sont les chimiothérapies prescrites ?

Trois études seulement ont décrit les protocoles de chimiothérapie prescrits aux patients [32, 34, 35]. Dans l'étude de Ramsey et coll. [32], un tiers des patients a été traité par une bithérapie comportant un sel de platine et un taxane, un

tiers par une bithérapie comportant un sel de platine associé à un autre cytotoxique et le dernier tiers par une monothérapie ou une bithérapie sans sel de platine. Elle montre une augmentation des combinaisons à base de taxanes et des combinaisons sans platine. Dans l'étude de Jouveshomme et coll. [34] les patients ont tous reçu l'association sel de platine vinorelbine en première ligne et gemcitabine en deuxième ligne.

Les résultats de l'enquête de pratique effectuée sur 396 chimiothérapies prescrites pour le traitement de patients hospitalisés à l'hôpital Tenon ont montré que 20 % de celles effectuées dans le cancer bronchique étaient ni conformes aux libellés de l'AMM ni prescrites dans le cadre d'essais cliniques [35]. L'ensemble de ces prescriptions effectuées hors du cadre de l'AMM ont été analysées par des experts externes et indépendants. L'analyse qui tenait compte des données de la science, de l'existence d'alternative thérapeutique et des caractéristiques des patients a permis de classer ces prescriptions en trois catégories : les prescriptions scientifiquement justifiées (62 %), les prescriptions non scientifiquement justifiées (26 %) et celles pour lesquelles aucun consensus n'a pu être obtenu (12 %) entre les experts. Toutes les prescriptions effectuées dans le cancer bronchique étaient scientifiquement justifiées. Pour les autres localisations tumorales, les prescriptions non scientifiquement justifiées comportaient 19 % de prescriptions sans autre alternative thérapeutique ayant l'AMM et 7 % de prescriptions pour lesquelles des anticancéreux ayant l'AMM étaient disponibles.

L'étude rétrospective réalisée par l'assurance maladie qui a porté sur un échantillon de 3 287 patients traités pour cancer bronchique non à petites cellules de stade IV a permis de recenser soixante et onze protocoles de chimiothérapie différents prescrits en première ligne métastatique. Trente-cinq pour cent des patients ont reçu l'association vinorelbine-cisplatine [36]. Dans 41 % des cas, les protocoles prescrits ne comportaient pas de cisplatine, le sel de platine utilisé étant le carboplatine dans 28,4 % des cas.

#### Quels sont les facteurs prédictifs de traitement ?

Les facteurs prédictifs de traitement par chimiothérapie en analyse multivariée sont l'âge et le nombre de facteurs de comorbidité [30-32]. De même, selon la même méthodologie, des facteurs non médicaux tel que l'ethnie, le sexe, la région et le niveau socio-économique sont des facteurs qui influencent la décision de traitement par chimiothérapie [31, 37, 38]. D'autres études dans d'autres pathologies avaient déjà montré que le sexe, l'ethnie, le niveau socio-économique faible et certaines localisations géographiques étaient des facteurs capables de réduire l'accès aux soins. Earle et coll. [30] a aussi montré que parmi les patients non traités par chimiothérapie, 36 % d'entre eux n'avaient pas consulté un cancérologue.

- **Le pourcentage de patients traités par chimiothérapie varie de 21 % à 72 %.**
- **Les protocoles de chimiothérapie sont variables.**

- **Les facteurs intervenant dans la mise en œuvre d'une chimiothérapie sont l'âge, la comorbidité, l'ethnie, le sexe, la région et le niveau socio-économique.**

#### Quel est l'impact du traitement sur la survie et le contrôle tumoral ?

Les résultats d'une étude rétrospective, effectuée sur une cohorte 713 043 patients diagnostiqués entre 1985 et 1995, ont montré que quel que soit le stade, le type histologique et le type de traitement, le taux de survie global à 5 ans était de 14 % pour les patients traités et de 5 % pour les patients non traités [42]. Le nombre de patients non traités était par ailleurs important, de l'ordre de 30 % selon les études [32, 33, 37]. Sur une cohorte de 14 875 patients diagnostiqués aux stades IIIB-IV, Ramsey a mis en évidence une différence significative de médiane de survie de 3 mois (8 mois *versus* 5 mois) selon que les patients avaient été ou non traités par un agent de chimiothérapie [32]. Cette étude a aussi mis en évidence que la survie était significativement plus longue lorsque la chimiothérapie était associée à un sel de platine. Cette différence de survie en faveur de la chimiothérapie n'a cependant pas été mise en évidence par Smith. Si certaines de ces études ont montré que la survie dépend du traitement, elles ne permettent de savoir si, pour les patients traités, la survie a augmenté dans le temps.

Les résultats d'une étude française effectuée à partir de données issues du registre du Bas Rhin ont montré que la survie globale de 1 738 patients était de l'ordre de 10 mois et n'avait pas augmenté entre 1982 et 1997 [43]. En revanche les résultats d'une étude rétrospective portant 230 malades traités en Suisse a mis en évidence une augmentation significative de la survie depuis la mise à disposition des nouveaux anticancéreux à partir de 1997 [44].

L'étude de Jouveshomme et coll. [34] est la seule étude qui a permis de déterminer l'efficacité et la toxicité des protocoles prescrits. En première ligne l'association vinorelbine-cisplatine a permis un contrôle tumoral pour 40 % des malades et une amélioration des symptômes dans 26 % des cas au prix d'une neutropénie fébrile chez 22 % des patients. La médiane de survie était de 7 mois et le taux de survie à un an de 30 %.

- **Cancers non à petites cellules de stade IV :**
  - **Le taux de survie global à 5 ans est de 14 % pour les patients traités et de 5 % pour les patients non traités.**
  - **La chimiothérapie augmente la médiane de survie.**
  - **La survie est plus prolongée si la chimiothérapie comporte un sel de platine.**
  - **Les nouveaux anticancéreux semblent augmenter la survie.**

#### Traitement des cancers non à petites cellules stades I à III

Six études rétrospectives effectuées à partir de données recueillies entre 1985 et 1999 ont été publiées depuis 10 ans [33, 37, 38, 45-47]. Les deux plus récentes [46, 47] portaient

sur la même série de 469 patients traités dans 80 services de radiothérapie différents entre 1998 et 1999. La première s'intéressait aux pratiques de radiothérapie et la seconde plutôt aux pratiques de chimiothérapie lorsqu'elle était associée à la radiothérapie.

#### Absence de traitement

Curieusement, 5 % à 17 % des stades I et II ne recevaient aucun traitement selon les séries [33, 37, 42]. Ce chiffre était encore plus important pour les stades III où 21 % des patients stades III n'étaient pas traités [33].

#### Traitement périopératoire

Le nombre de patients traités a augmenté. Dans une série de 1989 à 1991 [38] moins de 5 % des patients inclus recevaient une chimiothérapie périopératoire pour représenter 20 % des patients opérés aux stades I et II [28] et 51 % de l'ensemble des patients traités [46]. Dans cette dernière étude, 29 % avaient reçu une chimiothérapie en situation adjuvante et 6 % une chimiothérapie néoadjuvante. Dans 6 % des cas la chimiothérapie était prescrite en pré- et postopératoire et, dans 10 % des cas, la séquence n'était pas connue. Ces chiffres sont comparables à ceux décrits par Visbal et coll. [48] qui montre une évolution du nombre de patients traités entre 2003 et 2004 de 30 à 56 %.

#### Associations radio-chimiothérapie

Elles concernent respectivement 25 à 49,3 % des stades III selon les études [33, 42, 46]. Mosvas et coll. [46] a montré, qu'en accord avec la littérature, les stades III ont été plus traités par associations radio-chimiothérapie (49,3 % *vs* 34,1 %) que par radiothérapie seule ( $p < 0,05$ ). Les facteurs influençant ce choix étaient l'âge, l'histologie, l'indice d'activité et l'absence de facteur de comorbidité. L'étude rétrospective de l'assurance maladie a montré que la chimiothérapie des stades localement avancés faisait appel à 52 protocoles différents [36]. Dans 35 % des cas, les patients avaient reçu l'association cisplatine-vinorelbine mais dans 51,2 % des cas le protocole ne comportait pas une bithérapie à base de cisplatine. Le carboplatine était en effet utilisé à la place du cisplatine dans 29,6 % des cas. Par ailleurs, 44 % des patients n'avaient pas reçu de radiothérapie associée.

- **Cancers non à petites cellules de stade I à III :**
  - **Le nombre de patients traités par chimiothérapie a augmenté.**
  - **La chimiothérapie des stades localement avancés fait appel à 52 protocoles différents.**
  - **On utilise une association radio-chimiothérapie dans 25 à 49,3 % des stades III.**

#### Quels sont les facteurs prédictifs de traitement ?

Quel que soit le stade, il existe une relation inversement proportionnelle avec l'âge. Comme pour les stades IV, il existe des facteurs médicaux et non médicaux influençant le traitement. Dans une étude, 80 % des patients de « race blanche »

diagnostiqués au stades I ont été traités par chirurgie contre 55 % des patients noirs [30].

Dans les stades III, on note un moindre usage de la radiothérapie selon l'âge et l'ethnie [33].

Pour les stades locorégionaux, l'âge, le niveau d'éducation, le nombre de facteurs de comorbidité et la région urbaine diminuent les chances d'être traité par chirurgie [37]. Pour l'âge, la probabilité d'être traité par chirurgie passe de 34 % entre 65 et 69 ans à 6 % pour les patients âgés de plus de 85 ans. Au-delà de 85 ans la moitié des patients n'ont pas été traités. Par contre plus l'âge est élevé, plus les patients sont traités par radiothérapie. Les hommes sont significativement plus traités par radiothérapie que les femmes (50 % *vs* 41 %). Hillner et coll. [38], dans sa série portant sur des patients diagnostiqués entre 89 et 91, a montré que la radiothérapie était moins utilisée chez les jeunes traités au stade I et inversement au stade II.

- **Plusieurs facteurs interviennent dans la sélection des patients à traiter : âge, ethnie, niveau d'éducation, comorbidité et mode de vie urbain ou rural.**
- **Les patients jeunes sont plus volontiers traités par chirurgie, et les patients âgés par radiothérapie.**
- **Les hommes sont plus traités par radiothérapie que les femmes.**

#### Traitements des cancers bronchiques à petites cellules

##### Quels sont les traitements prescrits ?

Trois études ont été publiées en 2004 [47, 49, 50]. Dans la première, la totalité des patients a été traitée par radiothérapie. Cette dernière était associée à une chimiothérapie (cisplatine et/ou vépéside) dans 95 % des cas. Cette chimiothérapie était concomitante à la radiothérapie dans 66 % des cas.

La seconde est une étude rétrospective portant sur 103 patients traités entre 1996 et 2000 dans un centre hospitalier de Liverpool, répartis entre stades limités et stades avancés [49]. L'objectif principal était le taux de survie et l'intervalle libre. L'objectif secondaire était le traitement initial, la radiation prophylactique. Les résultats n'ont pas montré de variation de pratique dans le traitement systémique. Quarante-vingt dix patients sur les cent trois inclus (87 %) ont été traités par chimiothérapie, les treize autres étaient traités par traitement de support. Parmi les quatre-vingt-dix patients traités par chimiothérapie, quatre-vingt-sept ont reçu l'association vepéside-carboplatine, la plupart selon une fréquence mensuelle (79/87) avec un nombre moyen de 6 cycles. Trente-six patients ont été traités par une radiothérapie thoracique initiale et 76 % de ceux ayant un stade limité ont été traités par radiothérapie fractionnée quotidiennement en association avec la chimiothérapie.

Dans la troisième étude concernant des patients traités en 1990 et 1995 en Colombie Britannique, 82 % des patients à un stade limité avaient reçu une chimiothérapie. Cette dernière

était associée à une radiothérapie dans 81 % des cas conformément aux recommandations. Parmi les patients traités à un stade avancé 71 % avaient été traités par chimiothérapie [50].

### Quel est l'impact sur la survie ?

Les résultats de l'étude menée dans le centre hospitalier de Liverpool ont montré que la médiane de survie des patients non traités était de 1,6 mois. Pour les patients traités, le taux de survie des stades avancés était de 2,7 % à 3 ans avec une médiane de 7,7 mois. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans les essais randomisés. Pour les stades limités, ce taux était de 13,5 mois avec une médiane de 14,8 mois, ce qui est un peu inférieur aux résultats de certains essais qui montrent des résultats compris entre 21 et 23 mois. Cette différence pourrait, peut être, être expliquée par le fait que la radiothérapie a été tardivement associée dans cette étude. Dans la troisième étude où 81 % des patients avaient reçu une chimiothérapie en association à la radiothérapie, le schéma concomitant avait augmenté significativement la survie de 17 à 64 % entre les deux périodes ( $p = 0,001$ ). Le schéma concomitant avait par ailleurs augmenté significativement la survie de 17 à 64 % entre les deux périodes ( $p = 0,001$ ). Parmi les patients traités à un stade avancé, la médiane de survie globale était de 7 mois. Les patients ayant reçu une radiochimiothérapie concomitante avaient une médiane de survie de 15,1 mois. Le taux de survie était de 32 et 12 % à 2 et 5 ans respectivement. Ces résultats montrent que les chiffres obtenus en pratique clinique sont comparables à ceux observés dans les essais cliniques.

### Traitements de support

Les études concernaient les facteurs de croissance et les antiémétiques [51-54].

#### G-CSF

Les résultats d'une étude rétrospective [51] multicentrique effectuée sur 6 813 protocoles de chimiothérapies prescrits entre janvier 1996 et mars 1998 à des patients traités pour tumeurs solides aux États-Unis a montré que, dans la moitié des cas, les patients étaient traités par G-CSF à titre préventif primaire alors que les recommandations de l'ASCO ne préconisent leur utilisation dans ce cadre que lorsque le risque de survenue de neutropénie fébrile est supérieur à 40 %. Ces résultats sont similaires à ceux observés dans une étude française prospective chez 303 patients traités à l'AP-PH en 1996 et 1997 où les G-CSF étaient principalement prescrits à titre préventif primaire et où dans des cas environ la prescription n'était pas conforme aux recommandations de l'ASCO [52]. L'objectif de ce travail était d'analyser et de réduire les écarts entre les prescriptions observées en pratique clinique et les recommandations de l'ASCO. Le rappel des recommandations au moment de la prescription étant considéré comme une des meilleures méthodes pour augmenter l'impact des recommandations sur la pratique clinique, l'intervention a

consisté à porter les recommandations de l'ASCO sur les ordonnances de facteurs de croissance. Le type d'étude retenu pour mesurer l'impact de l'intervention était celui d'une étude « avant-après » contrôlée par un site témoin constitué par 7 hôpitaux de l'AP-HP. La diffusion des recommandations selon cette méthode s'est accompagnée d'une augmentation significative de la conformité aux recommandations, de 39 % à 61 %.

#### EPO

Une étude rétrospective française effectuée sur neuf centres a montré clairement une absence de prise en charge de l'anémie avec une sous-utilisation de l'EPO. En effet alors que 61 % des patients traités pour cancer bronchique non à petites cellules, la première ligne métastatique présentaient une anémie, 10 % seulement des patients étaient traités par EPO [53].

#### Antiémétiques

Concernant les antiémétiques, l'analyse des 504 chimiothérapies prescrites pendant trois périodes de 6 mois entre 1995 et 1998 à l'hôpital Tenon a montré que la diffusion des recommandations, obtenues selon la méthode Delphi et impliquant 14 experts, a permis de diminuer significativement le nombre de prescriptions non conformes, celles-ci passant de 70 % à 28 % 2 ans après [54]. L'analyse des prescriptions non conformes a par ailleurs permis de mettre en évidence que la principale cause de non-conformité était due à une insuffisance de prescription des antiémétiques et non à un excès de prescription ; les antagonistes sérotoninergiques n'étant pas assez prescrits en association avec les corticoïdes.

#### • Cancers à petites cellules :

- Le traitement repose essentiellement sur la radiothérapie et la chimiothérapie.
- L'association de ces deux méthodes augmente significativement la survie.
- Les traitements d'appoint reposent sur les facteurs de croissance (G-CSF, EPO) et les antiémétiques.
- L'EPO et les anti-émétiques sont sous-utilisés.

### Évaluation pharmaco-économique

Discipline spécialisée au sein de l'évaluation économique, la pharmaco-économie participe au choix des priorités entre les différentes stratégies. Dans la démarche méthodologique adoptée, trois dimensions sont à considérer : le type d'analyse, le point de vue de l'analyse, ainsi que les types de coûts et de résultats. On distingue quatre types d'étude : les études de minimisation de coût, les études de coût/efficacité, les études de coût/utilité et de coût/bénéfice.

Les études publiées concernent essentiellement le cancer du poumon en première ligne métastatique.

## Chimiothérapie versus traitement de confort (Best Supportive Care)

Les données de la littérature fournissent deux types d'information : celles basées sur des modèles mathématiques qui reposent le plus souvent sur des avis d'experts et celles qui sont issues d'études randomisées [55].

Ces deux types d'approches ont été à l'origine de la comparaison entre le coût de la chimiothérapie et le coût du traitement de confort. L'étude canadienne effectuée à partir d'un modèle mathématique a comparé le rapport coût/efficacité de différents protocoles de chimiothérapie par rapport au traitement de confort [56]. Elle montre que l'association vinorelbine-cisplatine est la stratégie dominante avec un coût par année de vie gagnée compris entre 25 000 et 50 000 dollars. En faisant intervenir la qualité de vie, cette étude montre que la gemcitabine comparée à l'association vinorelbine-cisplatine est la stratégie dominante avec un surcoût de 50 000 dollars. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus à partir des données issues d'essais cliniques qui ont montré que, selon la perspective de l'assurance maladie en Angleterre, la gemcitabine seule est supérieure au traitement de confort en terme de coût-efficacité avec un surcoût de 5 228 livres par année de vie sans progression [57].

## Nouvelles associations versus anciennes associations

La gemcitabine associée au cisplatine a été comparée sur le plan économique aux associations étoposide-cisplatine, mitomycine-ifosfamide-cisplatine (MIC) et aux associations mitomycine-vinblastine-cisplatine (MVP) [57]. En terme de rapport coût/efficacité, l'association gemcitabine/cisplatine s'est révélée être la stratégie dominante selon la perspective de l'assurance maladie en Angleterre et les données issues de deux essais cliniques de phase III [58, 59]. Le surcoût par année de vie gagnée était de 5 681 € par rapport au protocole MVP.

Ces résultats confirment ceux antérieurement publiés par différentes études économiques préliminaires [60, 61]. Bien que le coût d'administration de la gemcitabine soit supérieur à celui des anciens médicaments, ces résultats sont liés au meilleur profil de toxicité de la gemcitabine à l'origine d'une durée d'hospitalisation moindre.

## Comparaison des nouvelles associations entre elles

L'association gemcitabine-cisplatine est la stratégie dominante dans trois des quatre études publiées concernant cette association (une étude de coût/efficacité et trois études de minimisation de coût).

Les résultats de l'étude de coût/efficacité [57] ont été confirmés par ceux d'une étude de minimisation de coût récemment publiée [62] qui comparait l'association gemcitabine-cisplatine en première ligne métastatique selon la perspective de l'assurance maladie de 5 pays européens aux associations suivantes : paclitaxel-carboplatine, paclitaxel-cisplatine, vinorelbine-cisplatine et docétaxel-cisplatine à partir des données de deux essais cliniques [63, 64]. Les coûts

d'acquisition, d'administration et de réhospitalisation liés aux effets secondaires ont été pris en compte. L'économie réalisée par patient était comprise entre 827 et 2 055 € par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine et entre 1 616 et 5 342 € par rapport à l'association paclitaxel/carboplatine. Le coût était par contre similaire à l'association docétaxel-cisplatine dans 3 des 5 pays (France, Allemagne, Royaume Uni).

Ces résultats sont identiques à ceux de l'étude de minimisation de coût [65] effectuée à partir des données de l'essai de phase III de Scagliotti et coll. [66] selon la perspective de l'assurance maladie en Italie. Les coûts moyens par patient étant respectivement de 8 094 €, 11 203 € et 9 320 € pour les associations gemcitabine/cisplatine, paclitaxel/carboplatine et vinorelbine/cisplatine. Par contre ces résultats n'ont pas été confirmés par ceux de Martoni et coll. [67] qui sont en faveur de l'association vinorelbine-cisplatine.

Deux autres associations ont fait l'objet d'études de minimisation de coût. La première effectuée à partir des données de l'essai du SWOG a montré que selon le point de vue de l'assurance maladie l'association vinorelbine-cisplatine est moins coûteuse que l'association paclitaxel-carboplatine [68]. Le surcoût étant de 787 milliards de dollars pour le système de Santé Américain. La seconde [69] effectuée à partir des données de l'essai clinique de l'ECOG selon la perspective de l'assurance maladie en Espagne a comparé trois protocoles en première ligne métastatique (docétaxel-cisplatine, paclitaxel-cisplatine, paclitaxel-carboplatine). Ils sont en faveur de l'association docétaxel-cisplatine avec un coût moyen par patient respectivement de 6 418 €, 8 205 € et de 8 522 € en raison du moindre coût du docétaxel en Espagne.

Dans une stratégie de monothérapie et dans l'hypothèse d'une efficacité équivalente de la vinorelbine, de la gemcitabine et des taxanes, la vinorelbine orale apparaît pour certains auteurs comme la stratégie la moins coûteuse [70].

- **Les études sur les coûts des traitements sont de quatre types : études de minimisation de coût, études de coût/efficacité, études de coût/utilité et études de coût/bénéfice.**
- **L'association vinorelbine-cisplatine a le meilleur rapport coût/efficacité par rapport au traitement de confort.**
- **La gemcitabine offre la meilleure qualité de vie.**
- **L'association gemcitabine/cisplatine a le meilleur rapport coût/efficacité.**
- **La vinorelbine orale serait la moins coûteuse.**

## Perspectives

Depuis une dizaine d'années, la littérature scientifique abonde en référentiels divers (Recommandations pour la Pratique Clinique, conférences de consensus...). En cancérologie pulmonaire, plus de cinquante recommandations ont été publiées depuis 10 ans.

Cependant la simple diffusion des recommandations n'est pas suffisante pour pouvoir espérer avoir un impact sur les pratiques professionnelles. Les études évaluant leur impact sur la qualité des soins sont d'une part très peu nombreuses. D'autre part, la publication d'études mettant en cause l'utilité des conférences de consensus Nord Américaines a conduit à s'interroger sur leur capacité réelle à améliorer la qualité des soins [71]. Ces constatations ont conduit à deux types d'études : celles qui cherchent la meilleure méthode de mise en œuvre tel que les rappels au moment de la prescription et celles qui cherchent à comprendre pourquoi les recommandations ne sont pas appliquées même lorsqu'elles sont connues.

Ce travail a montré que le nombre d'études publiées concernant l'évaluation des pratiques en cancérologie pulmonaire est faible. En dehors des cancers bronchiques à petites cellules, les recommandations sont peu suivies et les études visant à augmenter leur impact sur la pratique clinique par la mise en place d'actions correctives sont encore plus rares. Les deux études conduites à l'hôpital Tenon ayant diffusé les recommandations sous la forme de rappels au moment de la prescription ont permis d'améliorer la conformité aux recommandations, le nombre de prescriptions non conformes passant de 61 % à 39 % pour les facteurs de croissance et de 70 % à 28 % pour les antiémétiques.

La plupart des études publiées sont des études rétrospectives pour lesquelles de nombreuses informations tels que l'état général des patients, le type de chimiothérapie reçue et la durée manquent. Elles ont mis en évidence que le nombre de patients traités par chimiothérapie pour un cancer bronchique non à petites cellules à un stade métastatique est encore trop faible même si ce pourcentage a augmenté avec le temps. Cependant, ces résultats ne reflètent pas les pratiques actuelles des stades IV car la plupart des études retrouvées dans la littérature portent sur des pratiques de traitement antérieures à la publication des méta-analyses ayant montré l'intérêt de la chimiothérapie dans les stades métastatiques. Ces études d'évaluation de pratique ont néanmoins montré que de nombreux facteurs non médicaux dont l'âge affectent la décision de traitement par chimiothérapie. Quarante pour cent des patients ont au moins 70 ans au moment du diagnostic. Une étude a pourtant montré que l'efficacité de la chimiothérapie observée en pratique chez les sujets âgés ne semblait pas différente de celle observée dans les essais cliniques qui incluent des sujets plus jeunes [72]. Le choix du traitement initial est ainsi influencé par des facteurs non médicaux.

Si les essais randomisés montrent une amélioration de la survie au cours de ces vingt dernières années, la survie globale observée en pratique à partir de registre de cancer ne semble pas par contre avoir augmenté entre 1982 et 1997. Il est en revanche vraisemblable qu'elle ait augmenté depuis [44]. Deux raisons peuvent expliquer ce décalage : les progrès ne sont pas toujours appliqués par les médecins d'une part et les patients inclus dans les essais sont sélectionnés et ne correspondent pas à population traitée d'autre part [3]. Soixante pour cent des patients de l'étude de Jouvishommes ne répondent pas aux

critères de sélection des patients inclus dans les essais (moins bon état général et plus de facteurs de comorbidité). Par ailleurs, pour des raisons d'organisation, les schémas des essais et notamment celui de radiothérapie bifractionnée pour le traitement des cancers bronchiques localisés est difficile à mettre en œuvre en pratique clinique quotidienne.

Concernant l'évaluation pharmaco-économique, il s'agit surtout d'études de minimisation de coût dont les résultats peuvent être difficiles à exploiter car les études sont issues d'essais cliniques qui ne reflètent pas toujours la pratique clinique. De plus, les coûts directs et indirects ainsi que le coût de la deuxième ligne de traitement n'ont pas été pris en compte. Cependant, une étude française dont l'objectif était d'évaluer le poids des différentes lignes thérapeutiques dans les coûts globaux en France en 1990 a montré que le principal poste de dépense correspondait à celui de la première ligne thérapeutique [73].

L'évaluation économique devrait être intégrée d'emblée dans les études randomisées et prises en compte dans les décisions prises collectivement. Elle s'intègre dans des modèles plus larges qui permettront de mieux définir le coût du cancer et des différentes stratégies thérapeutiques en France afin d'anticiper l'impact de futurs changements. Avec la commercialisation des thérapeutiques ciblées cette démarche devient indispensable.

- **Les recommandations ont peu d'impact sur les pratiques professionnelles.**
- **Des rappels au moment de la prescription améliorent la conformité aux recommandations.**
- **Il existe une discordance entre les essais randomisés montrant une amélioration de la survie au cours de ces vingt dernières années et la survie globale observée en pratique.**
- **Les données pharmaco-économiques sont également discordantes entre les essais cliniques et la pratique clinique.**

---

## Conclusion

S'il existe de nombreux essais cliniques et recommandations médicales publiés dans la littérature en cancérologie pulmonaire, les études d'évaluation des pratiques sont encore très peu nombreuses. Elles reposent surtout sur des études rétrospectives comportant des biais de sélection de patients et de recueil de données. Elles ont mis en évidence un décalage entre les références communément admises et la pratique clinique. Pratiquement aucune d'entre elles n'a inclus la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques. La mise en place du plan cancer et la publication des décrets concernant le bon usage des médicaments et l'évaluation des pratiques professionnelles devraient à l'avenir favoriser le développement de cette démarche.



## À RETENIR

- Dans les cancers à petites cellules, le cisplatine joue un rôle clé et l'association radiochimiothérapie est optimale dans les formes localisées.
- Les modalités et les résultats des traitements dans les cancers non à petites cellules dépendent du stade.
- La plupart des études portant sur le traitement des cancers du poumon sont imparfaites, car rétrospectives.
- Les protocoles de chimiothérapie actuellement utilisés sont extrêmement variables.
- Les traitements de support utilisent des facteurs de croissance (G-CSF et EPO) et des anti-émétiques.
- Dans les cancers à petites cellules, l'association chimiothérapie radiothérapie augmente significativement la survie.
- Les recommandations thérapeutiques sont mal suivies en pratique clinique.
- Le rappel de ces recommandations au moment de la prescription semble le plus efficace pour les faire respecter en pratique clinique.
- Il existe quatre types d'étude pharmaco-économiques : les études de minimisation de coût, les études de coût/efficacité, les études de coût/utilité et de coût/bénéfice.
- Les résultats sont très variables selon les protocoles utilisés.
- Le choix du traitement initial dépend de facteurs médicaux et non médicaux (âge, sexe, ethnique, niveau socio-économique, etc.).

## Références

- 1 Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ : Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006 ; 56 : 106-130.
- 2 Hill C, Doyon F : La fréquence des cancers en France en 2002 et son évolution depuis 1968. *Bull Cancer* 2006 ; 93 : 7-11.
- 3 Milleron B, Lavole A, Gounant V : Amélioration du pronostic des cancers bronchiques non à petites cellules : mythe ou réalité ? *Rev Mal Respir* 2005 ; 22 : 8S137-8S142.
- 4 Pujol JL, Carestia L, Daures JP : Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen *versus* a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000 ; 83 : 8-15.
- 5 European lung cancer working party (ELCWP), Mascoux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, Vermeylen P, Sculier JP : A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small-cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000 ; 30 : 23-36.
- 6 Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, Brodin O, Joss RA, Kies MS, Lebeau B : A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992 ; 27 : 1618-24.
- 7 Warde P, Payne D : Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992 ; 10, 2466-7.
- 8 Strauss G, Herndon J, Maddais M, et al. : Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 ; 23.
- 9 Douillard J-Y, Rosell R, Delena M, et al. : ANITA : Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) *versus* observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 ; 23 : 624S.
- 10 Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, Cormier Y, Goss G, Inculter R, Vallieres E, Fry W, Bethune D, Ayoub J, Ding K, Seymour L, Graham B, Tsao MS, Gandara D, Kesler K, Demmy T, Shepherd F, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, National Cancer Institute of the United States Intergroup : JBR.10 Trial Investigators: Vinorelbine plus cisplatin *vs.* observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2589-97.
- 11 Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group : Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 351-60.
- 12 Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, Braun D, Breton JL, Lemarie E, Gouva S, Paillot N, Brechot JM, Janicot H, Lebas FX, Terrioux P, Clavier J, Foucher P, Monchatre M, Coetmeur D, Level MC, Leclerc P, Blanchon F, Rodier JM, Thiberville L, Villeneuve A, Westeel V, Chastang C, French Thoracic Cooperative Group : Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 247-53.
- 13 Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, Mate JL, Li S, Roig J, Olazabal A, et al. : A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 153-8.
- 14 Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, Komaki R, Bernadette Ryan M, Putnam JB Jr, Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, Hong WK : Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998 ; 21 : 1-6.
- 15 Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C, Schmid RA, Pless M, Habicht J, Roth AD, Spiliopoulos A, Stahel R, Weder W, Stupp R, Egli F, Furrer M, Honegger H, Wernli M, Cerny T, Ris HB : Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is pro-

- gnostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer : a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 1752-9.
- 16 Curran W, Scott CB, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, Movsas B, Wasserman T, Sause W, Cox JD : Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential *vs* concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III nscl: RTOG 9410. Proceedings of ASCO 2003 ; 22 : 2498.
  - 17 Fournel P, Perol M, Robinet F, Thomas P, Souquet PJ, Vernère A, Lena H, Delhoume JY, Michel-Montpeyroux F, Mornex F : A randomised phase III trial of sequential chemo-radiotherapy *versus* concurrent chemo-radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer (GLOT-GFPC NPC 95-01 study). *J Clin Oncol* 2005 ; 23, 5910-7.
  - 18 Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, Bonner JA, Marks RS, McGinnis WL, Goetz SP, Kurosu SA, Mailliard JA, Kugler JW, Schaefer PL, Jett JR : Phase III trial comparing chemotherapy plus once-daily or twice-daily radiotherapy in Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 54 : 370-8.
  - 19 Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino R, Cormier Y, Ganz PA, Kaasa S, Pater JL, Quoix E, Rapp E : Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993 ; 342 : 19-21.
  - 20 Non-small cell Lung Cancer Collaborative Group : Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Brit Med J* 1995 ; 311 : 899-909.
  - 21 Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille : Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2000 ; 18 : 2095-2103.
  - 22 Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR ; American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline : update 2003. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 330-53.
  - 23 Bardet E, Moro-Sibilot D, Le Chevalier T, Massard G, Douillard JY, Theobald S, Astoul P, Baldeyrou P, Bazelly B, Brechot J, Breton JL, Grivaux P, Jacoulet P, Khalil A, Lemarie E, Martinet Y, Milleron B, Paesmans M, Pujol JL, Quoix AE, Ranfaing E, Riviere A, Sancho-Garnier H, Souquet PJ, Spaeth D, Stcebner-Delbarre A, Thiberville L, Touboul E, Vaylet F, Vergnon JM, Westeel V, Depierre A, Lagrange JL : Standards, Options, Recommandations pour la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer broncho pulmonaire primitif non à petites cellules localement avancé. *Bull Cancer* 2001 ; 88 : 369-87.
  - 24 American Society of Clinical Oncology : Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors : Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 2471-508.
  - 25 Ozer H, Armitage JO, Bennett C L, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, Schiffer CA, Smith TJ, Somlo G, Wade JC, Wade JL 3rd, Winn RJ, Wozniak AJ, Somerfield MR, American Society of Clinical Oncology : American Society of Clinical Oncology : 2000 updated of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3558-85.
  - 26 Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, Repetto L, Soubeyran P : EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004 ; 40 : 2201-16.
  - 27 Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennet CL, Cella D, Djulbegovic B, Goode MJ, Jakubowski AA, Lee SJ, Miller CB, Rarick MU, Regan DH, Browman GP, Gordon MS, American Society of Clinical Oncology, American Society of Hematology : Use of epoetin in patients with cancer: Evidence-based clinical practice guideline of American Society of Clinical Oncology and American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 4083-107.
  - 28 Spaeth D, Casadevall N, Daouphars M, Marchal C, Marec-Berard P, Fabre N, Haugh M : Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2003 pour l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante (époétine alfa et bêta, darbepoétine alfa, EPO) dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie, mise à jour. *Bull Cancer* 2004 ; 91 : 179-88.
  - 29 Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, Clark-Snow R, Gill DP, Groshen S, Grunberg S, Koeller JM, Morrow GR, Perez EA, Silber JH, Pfister DG : Recommendations for guidelines for the use of anti-emetics: Evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2971-94.
  - 30 Earle CC, Venditti LN, Neumann PJ, Gelber RD, Weinstein MC, Potosky al, weeks JC : Who gets chemotherapy for metastatic lung cancer? *Chest* 2000 ; 117 : 1239-46.
  - 31 Earle CC, Neumann PJ, Gelber RD, Weinstein MC, Weeks JC : Impact of the referral patterns on the use of chemotherapy for lung cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1786-92.
  - 32 Ramsey SD, Howlader N, Etzioni RD, Donato B : Chemotherapy use, outcome and costs for older persons with advanced non-small-cell lung cancer: Evidence from surveillance, epidemiology and end results medicare. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 4971-8.
  - 33 Potovsky AL, Saxman S, Wallace RB, Lynch CF : Population variations in the initial treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3261-8.
  - 34 Jouveshommes S, Hermant P, Patte D : Chimiothérapie en pratique de routine des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) localement avancés ou métastasés. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21, 719-26.
  - 35 Debrix I, André T, Becker A, Lotz JP, Gligorov J, Boukari Y, Milleron B, Pene F, Flahault A : Prescriptions hors AMM en cancérologie. Qu'en pensent les experts ? *Bull Cancer* 2004, 91 : 769-77.
  - 36 La chimiothérapie anticancéreuse en France en 2002 : Organisation et qualité de prise en charge. Assurance maladie Octobre 2005, Cnam.ameli.fr
  - 37 Smith TJ, Penberthy L, Desch CE, Whittemore M, Newschaffer C, Hillner BE : Differences in the initial treatment patterns and outcomes of lung cancer in the elderly. *Lung Cancer* 1995 ; 13 : 235-52.
  - 38 Hillner BE, McDonald MK, Desch CE, Smith TJ, Penberthy L, Retchin SM : A comparison of patterns of care of non-small-cell lung carcinoma patients in a younger and medigap commercially insured cohort. *Cancer* 1998 ; 83 : 1930-7.
  - 39 Kesson E, Bucknall CE, McAlpine LG, Milroy R, Hole D, Vernon DR, Macbeth F, Gillis CR : Lung cancer management and outcome in Glasgow 1991-92. *Br J Cancer* 1998 ; 78 : 1391-5.
  - 40 Raby B, Pater J, Mackillop W : Does knowledge guide practice? Another look at the management of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1904-11.
  - 41 Crooks A, Duffy A, Girling DJ, Souhami RL, Parmar MK : Survey on the treatment of non-small-cell lung cancer in England and Wales. *Eur Respir J* 1997 ; 10, 1552-8.
  - 42 Fry WA, Philipps JL, Menck HR : Ten years survey of lung cancer treatment and survival in hospitals in the united states. *Cancer* 1999 ; 86, 1867-76.
  - 43 Foegle J, Hedelin G, Lebitasy MP, Purohit A, Velten M, Quoix E : Non-small cell-lung cancer in a French department (1982-1997) : management and outcomes. *Br J cancer* 2005 ; 92 : 459-66.

- 44 Waechter F, Passweg J, Tamm M, Brutsche M, Herrmann R, Pless M : Significant progress in palliative treatment of non-small-cell lung cancer in the past decade. *Chest* 2005 ; 127 : 738-41.
- 45 Bach PB, Cramer LD, Warren J L and. Begg C B : Racial differences in the treatment of early-stage lung cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 16 : 1198-205.
- 46 Movsas B, Moughan J, Komaki R, Choy H, Byhardt R, Langer C : Radiotherapy patterns of care study in lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 4553-9.
- 47 Langer C, Moughan J, Movsas B, Komaki R, Ettinger D, Owen J, Wilson JF : Patterns of care survey (PCS) in lung cancer: how well does current U.S. practice with chemotherapy in the non-metastatic setting follow the literature? *Lung Cancer* 2005 ; 48 : 93-102.
- 48 Visbal A, Kassam F, Johnson M, Feld R, Shepherd F, Darling G et al. à compléter : Review of practice patterns for adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005 ; 49, S96-S97, Abstract PD-101.
- 49 Ellis PM, Delaney G , Della-Fiorentina S, E Moylan : Assessing outcomes of cancer care: lessons to be learned from a retrospective review of the management of small cell lung cancer at the Cancer Therapy Centre, Liverpool Hospital, January 1996-July 2000. *Australas Radiol* 2004 ; 48 : 364-70.
- 50 Laskin JJ, Erridge SC, Coldman AJ, D'yachkova Y, Speers C, Westeel V, Hislop TG, Olivotto IA, Murray N : Population-based outcomes for small cell lung cancer: impact of standard management policies in British Columbia. *Lung Cancer* 2004 ; 43 : 7-16.
- 51 Swanson G, Bergstrom K, Stump E, Miyahara T, Herfindal ET : Growth factor usage patterns and outcomes in the community setting: collection through a practice-based computerized clinical information system. *J Clin Oncol* 2000, 18 : 1764-70.
- 52 Debrix I, Tilleul P, Milleron B, Grené N, Bouleuc C, Roux D, Liote H, Madelaine I, Bellanger A, Conort O, Fontan JE, Le Mercier F, Bardin C, Becker A : The relationship between introduction of American society of clinical oncology guidelines and the use of colony-stimulating factors in clinical practice in a Paris university hospital. *Clin Ther* 2001 ; 23 : 1116-27.
- 53 Brechot M, Roche N, Marichy C, Lebeau B, Debievre D, Darneau G et al. Pas trouvée, à compléter : Prise en charge de l'anémie et des métastases osseuses dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) métastasés. *Rev Pneumol Clin* 2005 ; 6 : 23-9.
- 54 Debrix I, Flahault A, Becker A, Schwartz A, Kanfer L, Milleron B : Impact of guidelines implemented in a Paris university hospital : application to the use of antiemetics by cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 1999 ; 48 : 616-22.
- 55 Vergnenegre A : Impact des critères économiques sur les décisions des cliniciens. *Rev Pneumol Clin* 2003 ; 59, 5-2S59-2S62.
- 56 Berthelot JM, Will BO, Evans W K, Coyle D, Earle CC, Bordeleau L : Decision framework for chemotherapeutic interventions for metastatic non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 1321-9.
- 57 Lees M, Aristides M, Maniadakis N, McKendrick J, Botwood N, Stephenson D : Economic evaluation of gemcitabine alone and in combination with cisplatin in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Pharmacoeconomics* 2002 ; 20 : 325-37.
- 58 Cardenal F, López-Cabrerizo MP, Antón A, Valberola A, Massuti B, Carrato A : Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 12-8.
- 59 Crino L, Scagliotti GV, Ricci S, De Marinis F, Rinaldi M, Gridelli C : Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999 ; 11 : 3522-30.
- 60 Koch P, Johnson N, Van schaik J, Andersen S, Blatter J, Bosanquet N, Copley-Merriman K, Drings P : Gemcitabine: Clinical and economic impact in inoperable non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 1995 ; 6 : 49-54.
- 61 Copley-Merriman C, Corral J, King K, Whiteside R, Voi M, FA Dorr : Economic value of gemcitabine compared to cisplatin and etoposide in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1996 ; 14 : 45-61.
- 62 Schiller J, Tilden D, Aristides M, Lees M, Kielhorn A, Maniadakis A : Retrospective cost analysis of gemcitabine in combination with cisplatin in non-small cell lung cancer compared to other combination therapies in Europe. *Lung Cancer* 2004 ; 43 : 101- 12.
- 63 Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J : Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 92-8.
- 64 Comella P, Frasci G, Panza N, Manzione L, De Cataldis G, Cioffi R, Maiorino L, Micillo E, Lorusso V, Di Rienzo G, Filippelli G, Lamberti A, Natale M, Bilancia D, Nicoletta G, Di Nota A, Comella G : Randomized trial comparing cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine with either cisplatin and gemcitabine or cisplatin and vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 1451-7.
- 65 Novello S, Kielhorn A, Stynes G, Selvaggi G, De Marinis F, Maestri A, Foggi P, Tilden D, Tonato M, Crino L, Rinaldi M, Migliorino AM, Scagliotti GV, Italian Lung Cancer Project Investigators P : Cost-minimisation analysis comparing gemcitabine/cisplatin, paclitaxel/carboplatin and vinorelbine/cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in Italy. *Lung Cancer* 2005 ; 48 : 379-87.
- 66 Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S, Matano E, Boni C, Marangolo M, Failla G, Altavilla G, Adamo V, Ceribelli A, Clerici M, Di Costanzo F, Frontini L, Tonato M ; Italian Lung Cancer Project : Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 4285-91.
- 67 Martoni A, Marino A, Sperandi F, Giaquinta S, Di Fabio F, Melotti B, Guaraldi M, Palomba G, Preti P, Petralia A, Artioli F, Picece V, Farris A, Mantovani L : Multicentre randomised phase III study comparing the same dose and schedule of cisplatin plus the same schedule of vinorelbine or gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2005 ; 41 : 81-92.
- 68 Ramsey S D, Moinpour C M, Lovato LC, Crowley J J, Grevstad P, Presant CA : Economic analysis of vinorelbine plus cisplatin versus paclitaxel plus carboplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002 ; 94 : 291-7.
- 69 Rubio Torres C, Tisaire JL, Kobina S, Moyano A : Cost-minimisation analysis of three regimens of chemotherapy (docetaxel-cisplatin, paclitaxel-cisplatin, paclitaxel carboplatin) for advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002 ; 35 : 81-9.
- 70 Lelay K, Riou-Franca L, Launois R : Analyse coût/efficacité des chimiothérapies orale en médecine de ville : le cas de la vinorelbine. *J Econ Med* 2002 ; 20, 379-400.
- 71 Kosecoff J, Kanouse DE, Rogers W, McCloskey L, Winslow CM, Brook RH : Effects of the national Institute of Health Consensus Program on physician practice. *JAMA* 1987 ; 258, 2708-13.
- 72 Earle CC, Tsai J S, Gelber RD, Weinstein M C, Neumann PJ, Weeks JC : Effectiveness of chemotherapy for advanced lung cancer in the elderly : instrumental variable and propensity analysis. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1064-70.
- 73 Chouaid C, Molinier L, Combesure C, Daurès J P, Housset B, A Vergnenegre A : Economics of the clinical management of lung cancer in France: an analysis using a Markov model. *Br J Cancer* 2004 ; 90 : 397-402.