

## **Les évaluations de coûts en santé sont-elles transférables ?**

Lionel Perrier\*

Pascal Pommier\*\*

Marie-Odile Carrère\*\*\*

Patrick Sylvestre Baron\*\*\*\*

\* GRESAC (GATE, UMR 5824)–CNRS ; Université Lumière Lyon 2 ; Université Claude Bernard Lyon 1 ; Ecole Normale Supérieure LSH ; Centre Léon Bérard ;  
Adresse : Centre Léon Bérard, 28 rue Laënnec, 69373 Lyon Cedex 08, France.  
Tel : +33 (0) 4 78782908  
Fax : +33 (0) 4 78782804  
Courriel : perrierl@lyon.fnclcc.fr

\*\* Département de radiothérapie, Centre Léon Bérard ;  
Adresse : Centre Léon Bérard, 28 rue Laënnec, 69373 Lyon Cedex 08, France.  
Tel : +33 (0) 4 78782648  
Fax : +33 (0) 4 78785140  
Courriel : pommier@lyon.fnclcc.fr

\*\*\* GRESAC (GATE, UMR 5824)–CNRS ; Université Lumière Lyon 2 ; Université Claude Bernard Lyon 1 ; Ecole Normale Supérieure LSH ; Centre Léon Bérard ;  
Adresse : Centre Léon Bérard, 28 rue Laënnec, 69373 Lyon Cedex 08, France.  
Tel : Tel: +33 (0) 4 78782780  
Fax : +33 (0) 4 78782804  
Courriel : carrere@lyon.fnclcc.fr

\*\*\*\* GATE, UMR 5824–CNRS ; Université Lumière Lyon 2 ; Ecole Normale Supérieure LSH ;  
Adresse : GATE, 93 chemin des Mouilles, B.P.167, 69131 Ecully Cedex, France.  
Tel : + 33 (0) 4 72 86 61 05  
Fax : +33(0) 4 72 86 60 90  
Courriel : sylvestre@gate.cnrs.fr

## Résumé

Cette étude de la transférabilité des résultats des évaluations de coûts en santé repose sur l'analyse en composantes principales et les distances euclidiennes. Elle permet de montrer si les résultats sont faiblement, moyennement ou largement transférables. Le recours à ces deux méthodes validées pour mesurer la transférabilité des résultats constitue, de ce point de vue, une démarche originale. Son opérationnalité est également démontrée dans le cadre d'un traitement innovant, la radiothérapie par ions carbone. Une analyse « globale » témoigne, par exemple, d'une forte distance entre l'Italie et les Pays-Bas. Tous facteurs confondus, les résultats sont donc faiblement transférables entre ces deux pays. Une analyse plus fine montre que les distances sont maximales et donc la transférabilité minimale pour les coûts des bâtiments et les paramètres organisationnels.

Mots-clés : Cancérologie, Coût, Evaluation économique, Santé, Transférabilité

Classification JEL : I1, D8

## INTRODUCTION

De nombreux facteurs, en particulier les prix et les pratiques cliniques, sont susceptibles d'induire de la variation dans les résultats des évaluations économiques et de freiner, de fait, leur transférabilité (Manca [2005], Sculpher [2004], Welte [2004]). Par ailleurs, dans le contexte fortement mondialisé d'aujourd'hui, de nombreuses évaluations, notamment pharmaco économiques, ont une dimension internationale. Et la part des évaluations dans lesquelles les données cliniques, les quantités de ressources utilisées ou les coûts unitaires sont appliqués uniformément quelle que soit la localisation est loin d'être négligeable (Barbieri [2005]). Ces choix méthodologiques limitent la pertinence des évaluations et peuvent biaiser la décision de diffusion ou d'abandon des innovations thérapeutiques (Drummond [2005], Mason [2006]). Il n'est alors pas surprenant que l'intérêt porté à la transférabilité des résultats des évaluations économiques en santé s'intensifie depuis les travaux précurseurs de M.F. Drummond [1992]. C'est dans ce contexte qu'un recours à l'Analyse en Composantes Principales (ACP) et aux distances euclidiennes est proposé, afin d'analyser la transférabilité des résultats des évaluations économiques en santé.

Disposant de données internationales détaillées sur une innovation très coûteuse, la radiothérapie par ions carbone, et d'un modèle de simulation des coûts, les méthodes proposées dans ce travail ont pu être testées à partir d'un outil ad hoc. L'intérêt des ions carbone en radiothérapie anticancéreuse comparativement aux autres modalités de radiothérapie résulte de leurs propriétés physiques et biologiques lors de l'interaction avec les tissus. Ces propriétés permettent, en effet, d'allier une grande précision balistique et une efficacité anti-tumorale potentiellement très supérieure aux rayonnements X, c'est-à-dire aux photons. La réalisation de traitements de radiothérapie par ions carbone nécessite toutefois la construction d'une infrastructure lourde dont l'élément central est un accélérateur circulaire appelé synchrotron. Le National Institute of Radiological Science (NIRS) créée au Japon en 1994 a été le premier centre dédié aux traitements par ions carbone. Un deuxième centre a été ouvert en 2001 et un troisième est actuellement à l'étude. Un centre d'irradiation par ions carbone a également été installé au sein du Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) en Allemagne depuis 1997. Compte tenu des premiers résultats cliniques encourageants (Orecchia [1998], Kamada [2002], Schultz-Ertner

[2002]), un réseau européen pour la recherche sur l'utilisation des ions carbone en radiothérapie a été développé entre 2002 et 2005. Les travaux les plus récents corroborent les premiers résultats (Miyamoto [2003], Schultz-Ertner [2004], Tsuji [2005], Ishikawa [2006], Lodge [2007]) et cinq nouveaux centres sont actuellement planifiés voire en cours de construction en Europe (Amaldi [2004], Bajard [2004], Griesmayer [2004], Haberer [2004], Lambin [2005], ENLIGHT [2006]). Le recours à deux méthodes validées, d'une part l'ACP et d'autre part les distances euclidiennes, permet d'analyser la transférabilité des résultats de cette innovation, la radiothérapie par ions carbone. Il permet d'identifier les résultats qui peuvent être transférés sans induire de biais majeurs, les résultats dont le transfert doit être discuté, enfin les résultats qui ne paraissent pas transférables.

## **METHODE**

La démarche proposée consiste à analyser la transférabilité des résultats d'évaluation de coûts en santé grâce à deux méthodes validées, l'ACP et les distances euclidiennes. Cette démarche comprend trois étapes : (i) l'identification des facteurs potentiels de variabilité, la sélection des facteurs finaux de variabilité et la constitution des aires de variabilité ; (ii) le calcul de distances entre aires de variabilité ; (iii) le calcul de distances intra aire.

### **Identification des facteurs potentiels de variabilité, sélection des facteurs finaux de variabilité et constitution des aires de variabilité**

Cette première étape consiste tout d'abord à identifier tous les items d'une évaluation de coûts susceptibles de varier d'une localisation à l'autre. Par définition, chaque item est un facteur potentiel de variabilité et ces derniers sont clairement identifiés dans la littérature (Mason [1997], Birch [2003], Sculpher [2004], Welte [2004], Barbieri [2005], Manca [2005]). Citons, les ressources utilisées en personnel, les équipements, les bâtiments, les consommables qui entrent dans le processus de production, leurs coûts unitaires respectifs ou encore des paramètres cliniques ou organisationnels, par exemple. Seuls les facteurs potentiels de variabilité qui varient d'une localisation à l'autre sont retenus dans l'analyse. Ces facteurs potentiels sont appelés « facteurs finaux de variabilité ». Il est alors possible de constituer des aires de variabilité

définies comme des ensembles de facteurs finaux. Le périmètre de chacune des aires dépend notamment des objectifs de l'investigation, des facteurs finaux disponibles et de leurs caractéristiques. Ainsi, les facteurs finaux relatifs, par exemple, aux coûts unitaires, peuvent être regroupés et former une aire de variabilité. Si l'évaluation repose sur une approche de type microcosting, ces facteurs finaux relatifs aux coûts unitaires peuvent former plusieurs aires de variabilité, telles que l'aire « coûts unitaires du travail », l'aire « coûts unitaires du capital », etc. Une aire de variabilité peut aussi ne contenir qu'un seul facteur final.

Formellement, les valeurs numériques de  $F$  facteurs finaux pour  $L$  localisations permettent de définir une matrice  $\mathbf{A}_{(L \times F)}$ , de terme général  $\alpha_{yf}$  avec  $\alpha_{yf} \geq 0$ . Un vecteur colonne  $\alpha_f$  représente alors les valeurs numériques d'un même facteur final pour  $L$  localisations. Par ailleurs,  $K$  aires de variabilité sont constituées avec  $K < F$ .

### Calcul des distances entre les aires de variabilité

En ce qui concerne l'ACP, pour chacune des localisations et pour chacune des aires de variabilité, on calcule la moyenne des facteurs finaux qui la composent en veillant à la cohérence des unités pour chaque aire. On passe ainsi de la matrice  $\mathbf{A}_{(L \times F)}$  à une matrice  $\mathbf{X}_{(L \times K)} = [x_{ij}]$ . Puis, on définit une matrice  $\mathbf{N}_{(L \times K)}$  dite matrice « normalisée ». Il s'agit, en fait, de la matrice des données centrées, réduites, divisées par la racine carrée du nombre de localisations. La division par la racine carrée du nombre de localisations permet de constituer une matrice de corrélation  $\mathbf{\Gamma}_{(K \times K)} = \mathbf{N}'\mathbf{N}$ .

On diagonalise ensuite la matrice des corrélations. Ces calculs permettent d'obtenir les valeurs propres afférentes et la part d'inertie expliquée par chaque axe factoriel. On s'intéresse alors à la contribution de la localisation  $i$  à l'axe  $\alpha$ , ainsi qu'à son alignement [Lebart, 2000]. On peut calculer les distances entre les localisations, en particulier dans  $\mathbb{R}^3$ . Celles-ci sont au nombre de  $C_L^2$ .

Pour mesurer les distances euclidiennes entre les localisations, on utilise une métrique diagonale qui permet d'éliminer le problème de la différence des unités de mesure entre les facteurs finaux constitutifs des aires de variabilité. Pour ce faire, on travaille

en variables centrées, réduites, en passant de la matrice  $X_{(L \times K)} = [x_{ij}]$  à une matrice  $M_{(L \times K)} = [m_{ij}]$ . Les distances entre deux localisations sont alors données par la formule générale de la métrique euclidienne :

$$d(i_1, i_2) = \sqrt{\sum_{j=1}^K (m_{i_1 j} - m_{i_2 j})^2}$$

### Calcul des distances élémentaires intra aire de variabilité

La matrice  $A_{(L \times F)}$  peut être considérée comme constituée de  $K$  blocs correspondant à chacune des aires de variabilité. Pour un bloc  $k$  donné on a  $\mu$  facteurs, notés  $\varphi_{vk}$ , avec  $v \in [1, \mu]$ . On notera  $\varphi_{vk}^i$  l'élément correspondant à la localisation  $i$ . On définit les quantités :

$$m_v = \frac{1}{L} \sum_{i=1}^L \varphi_{vk}^i \quad \sigma_v = \sqrt{\frac{1}{L} \sum_{i=1}^L (\varphi_{vk}^i - m_v)^2}$$

qui permettent de calculer les valeurs centrées, réduites

$$r_{vk}^i = \frac{\varphi_{vk}^i - m_v}{\sigma_v}$$

qui sont rassemblées dans une matrice  $R$ . Alors pour l'aire de variabilité numéro  $k$  on peut calculer les distances entre deux localisations  $i_1$  et  $i_2$  en utilisant la formule :

$$d_k(i_1, i_2) = \frac{1}{\mu} \sqrt{(r_{vk}^{i_1} - r_{vk}^{i_2})^2}$$

qui correspond à la formule usuelle de la distance euclidienne, divisée par le nombre de facteurs dans l'aire de variabilité considérée, pour éviter des effets de taille.

Comme pour les distances entre aires, on dénombre  $C_L^2$  couples de localisations et si on s'intéresse à  $K$  aires de variabilité, on peut définir une matrice  $\Delta_{(C_L^2 \times M)}$  des distances.

## APPLICATION À LA RADIOTHÉRAPIE PAR IONS CARBONE

### Matériel

Dans le cadre du projet européen « European Network for Research in Light Ion Therapy (ENLIGHT) », et plus particulièrement du working package « *Health economics* », le coût moyen d'un traitement de radiothérapie par ions carbone a été évalué en Allemagne, Autriche, France, Italie et Pays-Bas pour les cancers les plus fréquents [ESTRO, 2006]. Pour ce faire, un modèle de coûts a été développé et implémenté pour les cinq pays concernés. Un certain nombre de caractéristiques ont été définies à l'identique pour les cinq pays, notamment (i) la méthodologie d'évaluation des coûts ; (ii) le centre de radiothérapie par ion carbone standard ; (iii) le *case-mix*. Par ailleurs, pour les cinq pays concernés, les variables exogènes concernaient une utilisation en routine des centres de radiothérapie par ions carbone. Les coûts estimés relevaient de la seule phase thérapeutique. En conséquence, les traitements associés qu'ils soient à visée anti-cancéreuse ou de support (prévention et traitements des toxicités aiguës) étaient exclus de l'évaluation. Les coûts directs et indirects au sens comptable du terme étaient, quant à eux, pris en compte dans la modélisation. Tous les prix et les coûts étaient exprimés en euros 2005. Contrairement à la plupart des évaluations économiques en santé, cette étude ne relevait pas d'observations réalisées sur site, l'innovation étant encore au stade expérimental. Pour chacun des cinq pays européens et pour chacun des protocoles thérapeutiques, les 134 variables exogènes du modèle de simulation des coûts des traitements de radiothérapie par ions carbone constituent le matériel sur lequel s'appuie notre analyse de la transférabilité des résultats des évaluations de coûts en santé.

### Identification des facteurs potentiels de variabilité, sélection des facteurs finaux de variabilité et constitution des aires de variabilité

Dans le cadre de la radiothérapie par ions carbone, les facteurs potentiels de variabilité sont constitués par l'intégralité des variables exogènes du modèle utilisé par les cinq pays européens qui développent actuellement cette innovation (Allemagne, Autriche, France, Italie et Pays-Bas) et, le cas échéant, par localisation cancéreuse. Les 134 facteurs potentiels de variabilité qui ont été dénombrés sont exposés dans le tableau I.

Toutefois, tous les facteurs ne varient pas d'un pays à l'autre. Du fait du statut innovant de la thérapeutique étudiée et des incertitudes associées, les durées des différentes phases de traitements tant pour la préparation que pour l'irradiation ont été discutées et ont fait l'objet d'un consensus. Comme le montre le tableau I dans la rubrique « pratiques d'irradiation », ces dernières ont été appliquées uniformément aux cinq pays. Le tableau I montre aussi des quantités parfois identiques pour les équipements, notamment techniques. En effet, un centre de radiothérapie par ions carbone comprend, par exemple, un seul accélérateur appelé synchrotron qui dessert l'ensemble des salles de traitement. De même, comme un centre standard a été défini et appliqué aux cinq pays, les quantités relatives aux bâtiments ne varient pas. Ainsi, les 23 facteurs potentiels qui ne varient pas et qui, par conséquent, ne constituent pas des facteurs finaux de variabilité sont clairement mentionnés dans le tableau I. Ces derniers n'ont donc pas été retenus dans l'analyse de la transférabilité. Les 134 facteurs finaux de variabilité, diminués des 23, constituent les  $F = 111$  colonnes de la matrice  $\mathbf{A}_{(5 \times 111)}$ .

Le regroupement des facteurs finaux dans des aires de variabilité est inspiré de la littérature. En effet, dans la plupart des études, en particulier pharmaco économiques, les auteurs conduisent une analyse en terme de prix et de quantités. L'identification de nombreux facteurs finaux contenus dans la modélisation du coût de la radiothérapie par ions carbone nous permet de définir  $K = 9$  aires de variabilité par regroupement de ces facteurs [Tableau I]. Les regroupements concernent les prix et/ou les quantités par type de facteurs de production (travail, consommations intermédiaires, équipements, bâtiments). Par ailleurs, trois autres aires relatives aux temps de travail annuels, aux Taxes sur la Valeur Ajoutée (TVA) et à l'organisation complètent cette approche prix/quantités.

### Calcul des distances entre aires de localisation

*Concernant l'ACP, les deux premiers axes factoriels expliquent 77% de la variabilité, les trois premiers 95%. L'Italie et les Pays-Bas jouent un rôle majeur dans le positionnement de l'axe 1 (respectivement 46% et 38%), l'Autriche dans le positionnement de l'axe 2 (71%). Quant au troisième axe factoriel, il est positionné pour l'essentiel par la France (55%) et, dans une moindre mesure, l'Allemagne (36%).*

Les coordonnées des points-individus (localisations) pour les trois premiers axes factoriels sont indiquées dans le tableau II. Par projection, la France est très proche du premier axe (-0,0671), contrairement aux Pays-Bas (1,4961) et à l'Italie (-1,3541) qui s'opposent. Concernant le second axe, on observe une forte proximité de l'Italie (0,0099), et ce contrairement à l'Autriche (1,2326). L'Italie est même directement positionnée sur le troisième axe, contrairement à la France (0,9317) et, dans une moindre mesure, l'Allemagne (-0,7520). Les coordonnées des points-individus sont représentées graphiquement dans  $\mathbb{R}^3$  avec des projections dans  $\mathbb{R}^2$  [Figure 1]. On obtient à partir d'une programmation effectuée sous Matlab® les distances entre aires pour chacun des  $C_5^2$  couples dénombrés dans  $\mathbb{R}^3$ . Le tableau III montre une distance maximale, toutes aires de variabilité confondues, entre d'une part l'Italie et les Pays-Bas (2,9265), d'autre part entre l'Italie et l'Autriche (2,2925). A l'opposée, la distance minimale concerne l'Italie et l'Allemagne (1,0394).

Concernant les distances euclidiennes, pour chacune des  $K = 9$  aires de variabilité et pour chacune des  $L = 5$  localisations, la moyenne des facteurs finaux qui les composent est donnée dans la matrice  $\mathbf{X}_{(5 \times 9)}$ . Les distances euclidiennes les plus élevées sont observées entre l'Italie et les Pays-Bas (6,5592), suivies de l'Autriche et de l'Italie (5,2326), ainsi que de l'Allemagne et des Pays-Bas (5,1559) [Tableau IV]. Inversement, la distance la plus faible concerne l'Italie et l'Allemagne (2,9475).

### Calcul des distances intra aire de variabilité

A partir de la matrice  $\mathbf{A}_{(5 \times 11)}$  composée par les facteurs finaux de variabilité, on en déduit la matrice  $\mathbf{R}_{(5 \times 11)}$  des variables centrées et réduites. Comme pour les distances entre aires de variabilité, on dénombre  $C_5^2$  couples de localisations. Les distances sont représentées graphiquement dans la figure 2. Par exemple, en ce qui concerne l'aire de variabilité « organisation », on observe une forte proximité entre la France et l'Italie (distance égale 0,03) et, dans une moindre mesure, entre l'Autriche et la France (distance égale 0,06).

## DISCUSSION

### Distances entre aires de variabilité et transférabilité des résultats

Si l'on se réfère à la définition de H.M Späth [1999], la transférabilité peut concerner les données, les méthodes et les résultats. La méthodologie d'évaluation des coûts étant commune aux cinq pays, cette étude se concentre sur la transférabilité des résultats à partir de calculs de distances effectuées sur les facteurs finaux. Une représentation graphique des distances entre aires obtenues par l'ACP [tableau II] et les distances euclidiennes [tableau III] montre que l'évolution des distances est des plus similaires [figure 3]. En revanche, la différence entre les deux méthodes en terme de valeurs absolues reste relativement importante. Cela tient au fait que l'on ne travaille pas exactement sur les mêmes valeurs. Comme on l'a souligné dans la méthodologie, on travaille dans le cadre de l'ACP sur une matrice normalisée (**N**) et non pas sur une simple matrice centrée et réduite comme pour les distances euclidiennes (**M**). Le calcul de distances entre aires dans le cas de la radiothérapie par ions carbone permet d'alerter contre un transfert des résultats notamment entre l'Italie et les Pays-Bas, l'Italie et l'Autriche, l'Allemagne et les Pays-Bas. En revanche, la transférabilité des résultats entre l'Italie et l'Allemagne semble plus envisageable.

### Distances intra aire et transférabilité des résultats

Le recours aux distances euclidiennes, dans la mesure où ces dernières sont calculées au niveau de chaque aire de variabilité et pour chaque couple de localisations, permet de gagner en précision. Ainsi, en ce qui concerne l'organisation (aire 9), un avis favorable pourrait être donné pour un transfert des résultats entre la France et l'Italie et, dans une moindre mesure, entre l'Autriche et la France. Inversement, un transfert entre l'Italie et les Pays-Bas, ainsi qu'entre la France et les Pays-Bas s'avère fortement déconseillé. Concernant l'aire « travail : quantités d'équivalents temps plein », tout transfert de résultat d'un pays à l'autre est déconseillé. La rareté de certaines catégories de personnel plus ou moins prononcée selon les pays peut expliquer ce résultat. Ainsi, certains pays sont incités à limiter volontairement les effectifs ou à en modifier la répartition entre les catégories. On peut observer dans certains cas un transfert, par exemple, d'une partie de l'activité des médecins vers les

dosimétristes. Grâce à cette approche, on peut émettre un avis sur la transférabilité des résultats et ce, pour chaque aire de variabilité.

### Signaux et « *variables d'actions* » pour améliorer la transférabilité

Les traitements de radiothérapie par ions carbone constituent, grâce au modèle d'évaluation des coûts, un exemple *ad hoc* : la modélisation commune aux cinq projets européens permet, en effet, d'appréhender la transférabilité des résultats dans les meilleures conditions (Boulenger [2005]). Notre exemple montre que de nombreux facteurs restreignent, conformément à ce que relate la littérature, la transférabilité des résultats (Sculpher [2004]). L'emploi fréquent de données valides pour une localisation donnée à d'autres localisations (Barbieri [2005]) devrait donc être plus avisé et moins systématiquement généralisé. Notre approche permet, de ce point de vue, d'émettre un signal quant à la possibilité de transférer les résultats des évaluations économiques en santé entre les pays. Certaines sources de variabilité pourraient être réduites, afin de favoriser la transférabilité des résultats d'une localisation à l'autre. Dans notre illustration, c'est le cas des variables organisationnelles ou du nombre d'équivalents temps plein dédié à cette innovation. Avant toute généralisation des résultats, une convergence de ces variables que nous qualifions « *variables d'action* », devrait être engagée. En revanche, d'autres sources de variabilité, qui relèvent du cadre législatif propre à chacun des pays ne peuvent être réduites. C'est le cas du temps de travail annuel ou de la TVA. Dans ce cas, l'avis émis sur la transférabilité demeure valable sur le long terme.

### Limites de l'approche

Pour une innovation très coûteuse comme la radiothérapie par ions carbone, les variations de pratiques cliniques pourraient avoir des conséquences financières importantes et constituer d'autres freins à la transférabilité des résultats. Prenons le coût moyen pour les cinq pays considérés d'un traitement exclusif par ions carbone d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade 1. Ce dernier progresserait de 5% si le temps requis pour la seule durée de vérification des faisceaux pour chacune des six séances que compte le traitement passait de 5 à 6 minutes ! Les facteurs relatifs à la pratique clinique ayant été déterminés à dire d'experts, les données numériques

afférentes étant appliquées uniformément à toutes les localisations, leur transférabilité n'est pas examinée dans notre application. Par ailleurs, la réduction des données rend la distance insensible à l'unité de mesure. Ainsi, la même distance entre deux localisations pour la même aire de variabilité peut induire de fortes différences de coûts de traitement. Par exemple, si les valeurs numériques de l'aire 6 « équipements hors bâtiments : coûts unitaires annuels » étaient transférées de l'Autriche à la France (distance égale à 0.06), le coût du traitement d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade I par ions carbone augmenterait de +0.6%. En revanche, le transfert des valeurs numériques de l'aire 1 « travail : nombre d'équivalents temps plein » toujours de l'Autriche à la France (distance égale à 0.06) diminuerait le coût du traitement de 10%. A distance équivalente, l'impact sur le résultat peut donc différer sensiblement.

## **CONCLUSION**

L'investigation de la transférabilité des résultats des évaluations de coûts en santé grâce à deux méthodes validées, l'ACP et des distances euclidiennes, apporte un éclairage nouveau à cette problématique. Cette investigation permet de signaler une forte, moyenne ou faible transférabilité des résultats d'une évaluation de coûts. Plus généralement, cette recherche montre aussi la nécessité d'intégrer les recommandations émises pour accroître la transférabilité des résultats des études économiques (Drummond [2005], Urdahl [2006]). Il serait intéressant d'appliquer la présente approche à d'autres traitements, en particulier dans le domaine pharmacologique où la dimension internationale est largement présente.

### *Remerciements*

Cette recherche constitue le prolongement d'un travail financé par la Commission Européenne (Directorate General Research –Quality of Life and Management of Living Resources, contract number: QLGI-CT-2002-0157). Les auteurs remercient tout particulièrement, le Docteur Thomas Auberge, le Docteur Stephanie E. Combs, N'Diaga Gueye, Germaine Heeren, le Professeur Yolande Lievens, le Docteur Ingemar Näslund, Madelon Pijls-Johannesma, Joël Rochat, Luciano Zucca.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AMALDI U. [2004], « CNAO: the Italian centre for light-ion therapy », *Radiotherapy and Oncology*, 73, Suppl 2, p.191-201.

BAJARD M, DE CONTO JM, REMILLIEUX J. [2004], « Status of the "ETOILE" project for a French hadrontherapy centre », *Radiotherapy and Oncology*, 73, Suppl 2, p.211-215.

BARBIERI M, DRUMMOND M, WILLKE R *et al.* [2005], « Variability of cost-effectiveness estimates for pharmaceuticals in Western Europe: lessons for inferring », *Value in Health*, 8, p.10-23.

BIRCH S, GAFNI A. [2003], « Economics and the evaluation of health care programmes: generalisability of methods and implications for generalisability of results », *Health Policy*, 64, p. 207-19.

BOULENGER S, NIXON J, DRUMMOND M *et al.* [2005], « Can economic evaluations be made more transferable? », *European Journal of Health Economics*, 6, p. 334-46.

DRUMMOND MF, BLOOM BS, CARRIN G. [1992], « Issues in the cross-national assessment of health technology », *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 8, p. 671-82.

DRUMMOND M, MANCA A, SCULPHER M. [2005], « Increasing the generalizability of economic evaluations: recommendations for the design, analysis, and reporting of studies », *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 21, p. 165-71.

EUROPEAN NETWORK FOR LIGHT ION HADRONTHERAPY [2006]. *Final report of the WP "Health economics aspects"*. European Society for Therapeutic

radiology and oncology (ESTRO): Bruxelles,  
(<http://www.estroweb.org/ESTRO/upload//WP6-final-report.pdf>).

EUROPEAN SOCIETY FOR THERAPEUTIC RADIOLOGY AND ONCOLOGY  
[2006], « ENLIGHT project : working package Health economics aspects, final report  
», <http://www.estro.be/ESTRO/upload//WP6-final-report.pdf>.

GRIESMAYER E, AUBERGER T. [2004], « The status of MedAustron », *Radiotherapy and Oncology*, 73, Suppl 2, p. 202-205.

HABERER T, DEBUS J, EICKHOFF H *et al.* [2004], « The Heidelberg Ion Therapy Center », *Radiotherapy and Oncology*, 73, Suppl 2, p.186-190.

ISHIKAWA H, TSUJI H, KAMADA T *et al.* [2006], « Carbon ion radiation therapy for prostate cancer: results of a prospective phase II study », *Radiotherapy and Oncology*, 81, p. 57-64.

KAMADA T, TSUJII H, TSUJI H *et al.* [2002], « Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas », *Journal of Clinical Oncology*, 15, p. 4466-71.

LAMBIN P, FEKKERS H, DANIELS E *et al.* [2005], « *Business plan for an Euroregional ion therapy institute* ».

LEBART L, MORINEAU A, PIRON M. [2000], « *Statistique exploratoire multidimensionnelle* », Paris : Dunod.

LODGE M, PIJLS-JOHANNESMA M, STIRK L *et al.* [2007], « A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer », *Radiotherapy and Oncology*, 83, p. 110-122.

MANCA A, RICE N, SCULPHER MJ, BRIGGS AH. [2005], « Assessing generalisability by location in trial-based cost-effectiveness analysis: the use of multilevel models », *Health Economics*, 14, p. 471-485.

MASON JM. [1997], « The generalisability of pharmacoeconomics studies », *Pharmacoeconomics*, 11, p. 503-514.

MASON JM, MASON RM. [2006], « The generalisability of pharmacoeconomics studies: issues and challenges ahead », *Pharmacoeconomics*, 24, p. 937-945.

MIYAMOTO T, YAMAMOTO N, NISHIMURA H *et al.* [2003], « Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer », *Radiotherapy and Oncology*, 66, p. 127-40.

ORECCHIA R, ZURLO A, LOASSES A *et al.* [1998], « Particle beam therapy (hadrontherapy): basis for interest and clinical experience », *European Journal of Cancer*, 34, p. 459-68.

SCHULTZ-ERTNER D, HABERER T, JAKEL O *et al.* [2002], « Radiotherapy for chordomas and low-grade chondrosarcomas of the skull base with carbon ions », *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 53, p. 36-42.

SCHULTZ-ERTNER D, NIKOGHOSYAN A, THILMANN C *et al.* [2004], « Results of carbon ion radiotherapy in 152 patients », *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 58, p. 631-40.

SCULPHER MJ, PANG FS, MANCA A *et al.* [2004], « Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies », *Health Technology Assessment*, 8, p. 1-192.

SPATH HM, CARRERE MO, FERVERS B, PHILIP T. [1999], « Analysis of the eligibility of published economic evaluations for transfer to a given health care system.

Methodological approach and application to the French health care system », *Health Policy*, 49, p. 161-77.

TSUJI H, YANAGI T, ISHIKAWA H *et al.* [2005], « Working Group for Genitourinary Tumors. Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer », *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 63, p. 1153-60.

URDAHL H, MANCA A, SCULPHER M. [2006], « Assessing generalisability in model-based evaluation studies: A structured review in osteoporosis », *PharmacoEconomics*, 24, p. 1181-1197.

WELTE R, FEENSTRA T, JAGER H, LEIDL R. [2004], « A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries », *Pharmacoeconomics*, 22, p. 857-76.

Tableau I  
Facteurs potentiels, facteurs finaux et aires de variabilité

<i>Travail</i>	ETP <sup>a</sup> (aire 1)	Coûts unitaires annuels (aire 2)	Temps de travail annuels (aire 3)
radiothérapeutes	o <sup>b</sup>	o <sup>c</sup>	o
physiciens	o	o	o
dosimétristes	o	o	o
manipulateurs	o	o	o
techniciens médicaux	o	o	o
chefs d'équipe techniciens	o	o	o
infirmières	o	o	o
brancardiers	o	o	o
secrétaires médicales	o	o	o
spécialistes TEP <sup>d</sup>	o	o	o
coordinateurs machines	o	o	o
opérateurs machines	n	o	o
ingénieurs	o	o	o
techniciens	o	o	o
directeurs administratifs	o	o	o
directeurs médicaux	o	o	o
contrôleurs des radiations	o	o	o
secrétaires	o	o	o
agents d'accueil	o	o	o
gestionnaires ressources humaines	o	o	o
assistantes sociales	o	o	o
agents de maintenance	o	o	o
agents de sécurité	o	o	o
agents de nettoyage	o	o	o
assistants de recherche	o	o	o
statisticiens	o	o	o
chefs de projets	o	o	o

<i>Consommations intermédiaires</i>	Quantités	Coûts unitaires annuels (aire 4)
fournitures de bureaux	n	o
ordinateurs	n	o
bâtiments	n	o
primes d'assurance	n	o
 <i>Equipements hors bâtiments</i>	 Quantités (aire 5)	 Coûts unitaires annuels (aire 6)
synchrotrons	n	o
faisceaux de distribution	n	o
faisceaux horizontaux	n	o
gantries pour ions carbone	n	o
faisceaux verticaux	n	o
gantries pour protons	n	o
systèmes de contrôle	n	o
systèmes de plans de traitements	n	o
CT scanners <sup>e</sup> (préparation)	n	o
simulateurs	n	o
IRM <sup>f</sup> pour la préparation	o	o
TEP pour la préparation	n	o
TEP pour l'irradiation	o	o
CT scanners en salles	o	o
systèmes respiratoires (préparation)	n	o
systèmes respiratoires (irradiation)	o	o
ordinateurs	o	o
 <i>Bâtiments</i>	 Quantités	 Coûts unitaires annuels (aire 7)
bâtiments	n	o
 <i>Taxe sur la valeur ajoutée (aire 8)</i>	 o	

<i>Pratiques d'irradiation</i>	
Vérification des faisceaux	n
Préparation de la salle de traitement	n
Immobilisation du patient	n
Durée d'irradiation	n
<i>Case-mix</i>	
<i>Organisation (aire 9)</i>	
Ouverture des salles (heures/jour)	o
Ouverture des salles (jours/an)	o
Perte de productivité	o

<sup>a</sup> o : oui

<sup>b</sup> n : non

<sup>c</sup> ETP (Equivalent Temps plein)

<sup>d</sup> TEP (Tomographie par Émission de Positons)

<sup>e</sup> CT (Computed Tomography)

<sup>f</sup> IRM (Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire)

Tableau II  
Coordonnées des points-individus (localisations).

Axes factoriels	1 <sup>er</sup> axe	2 <sup>eme</sup> axe	3 <sup>eme</sup> axe
Pays			
Allemagne	-0,6523	-0,1393	-0,7520
Autriche	0,5774	1,2326	0,1735
France	-0,0671	-0,5512	0,9317
Italie	-1,3541	0,0099	-0,0000
Pays-Bas	1,4961	-0,5521	-0,3531

Tableau III  
Distances entre aires de variabilité à l'aide de l'ACP

	$R^3$
Pays-Bas / Italie	2,9265
Autriche / Italie	2,2925
Allemagne / Pays-Bas	2,2238
Autriche / Pays-Bas	2,0753
Autriche / Allemagne	2,0617
Autriche / France	2,0425
France / Pays-Bas	2,0233
France / Allemagne	1,8295
France / Italie	1,6850
Allemagne / Italie	1,0394

Tableau IV

Distances entre aires de variabilité à l'aide des distances euclidiennes

	$\mathbb{R}^3$
Pays-Bas / Italie	6,5592
Autriche / Italie	5,2326
Allemagne / Pays-Bas	5,1559
Autriche / Pays-Bas	4,6790
Autriche / Allemagne	4,6729
France / Pays-Bas	4,6311
Autriche / France	4,5838
France / Allemagne	4,1079
France / Italie	4,0330
Allemagne / Italie	2,9475

Figure 1  
Représentation graphique des points individus (localisations)

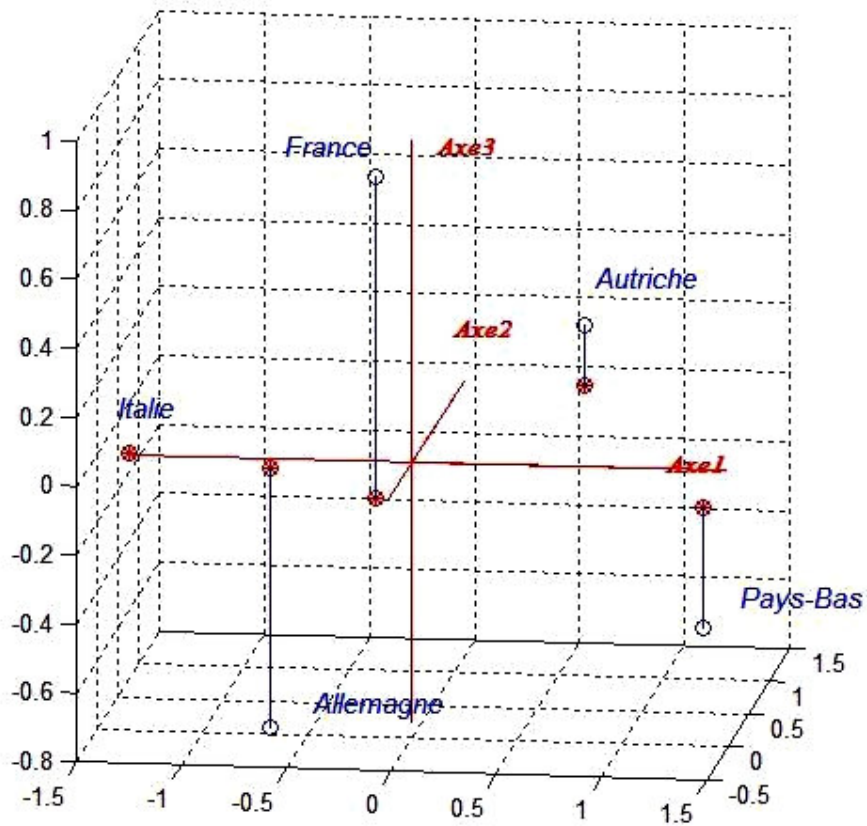
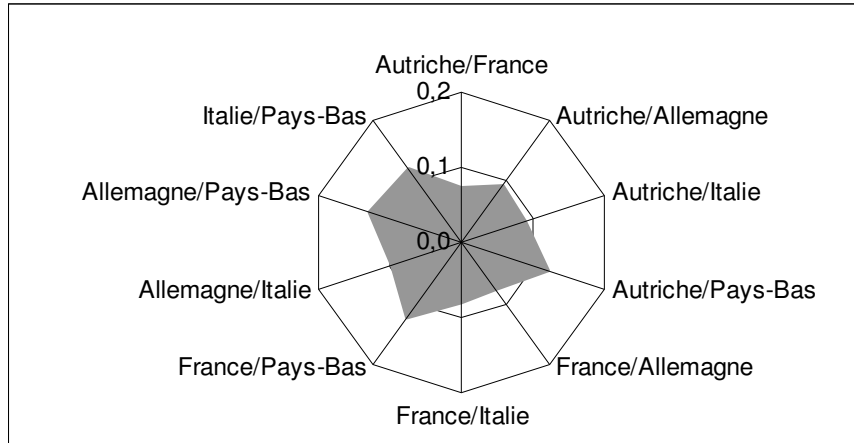
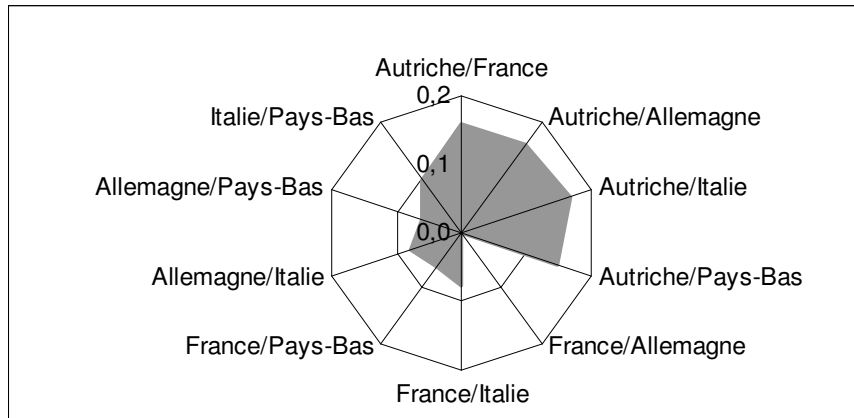


Figure 2  
Distances intra-aire à l'aide des distances euclidiennes

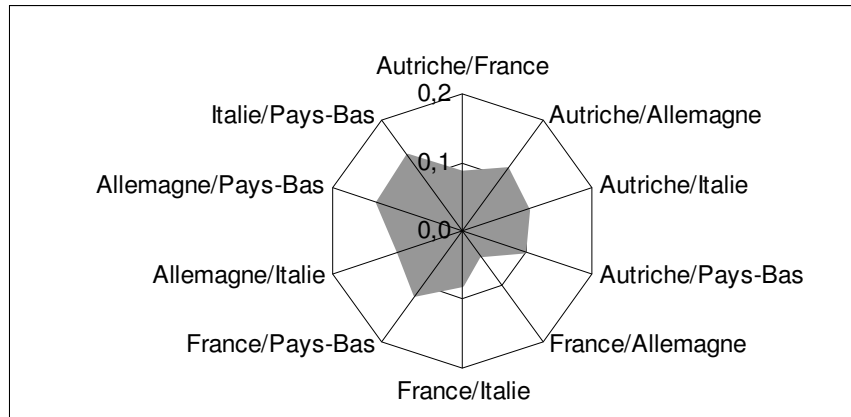
*Travail : nombre d'équivalents temps plein (aire 1)*



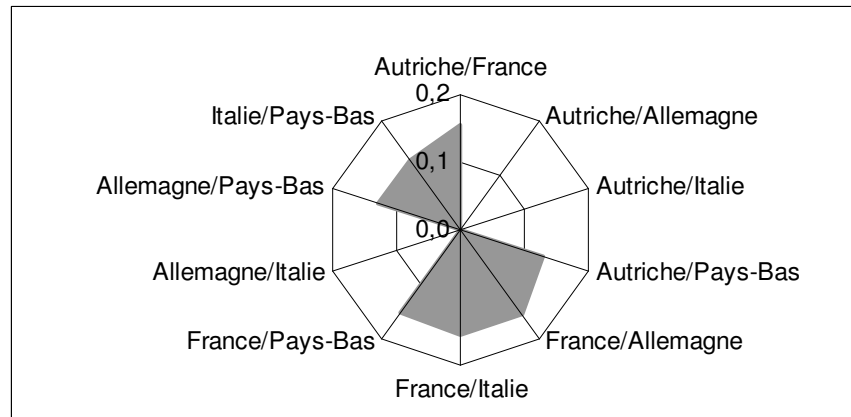
*Travail : coûts unitaires annuels (aire 2)*



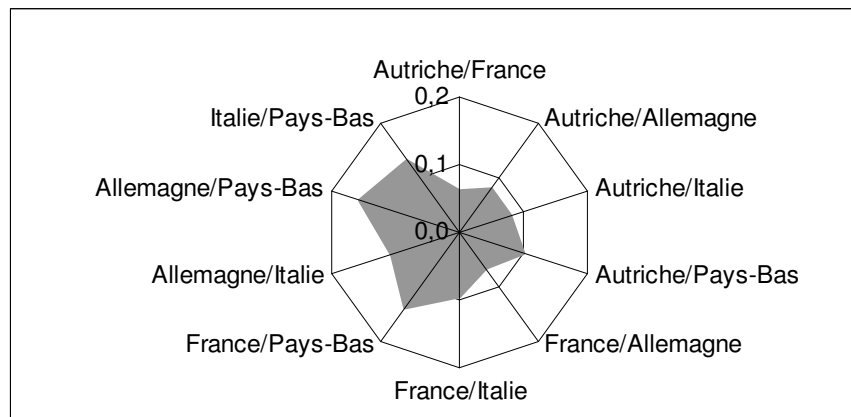
*Travail : temps de travail annuels (aire 3)*



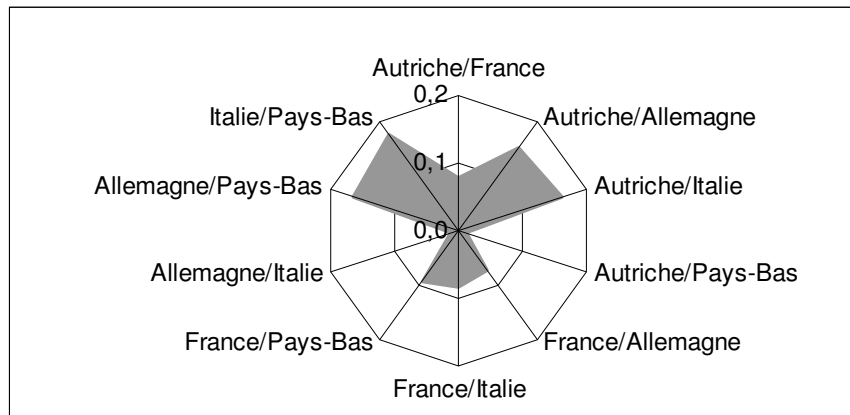
*Consommations intermédiaires : coûts unitaires annuels (aire 4)*



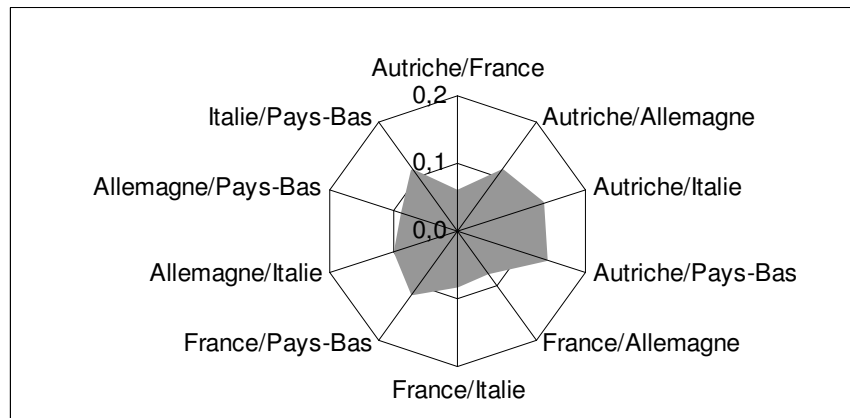
*Equipements (hors bâtiments) : quantités (aire 5)*



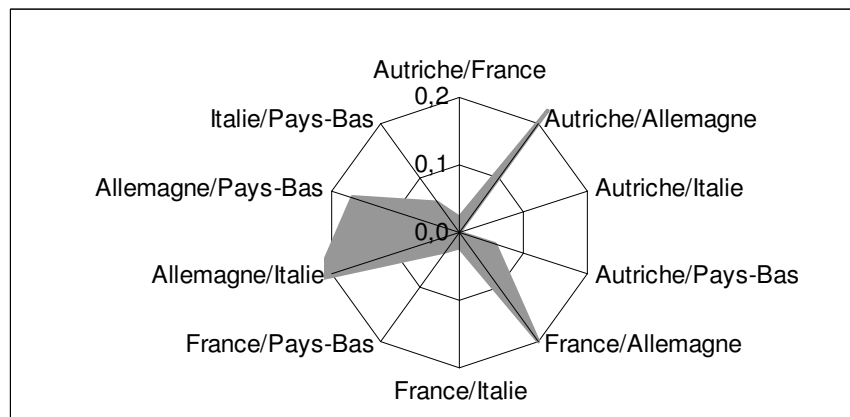
*Equipements (hors bâtiments) : coûts unitaires annuels (aire 6)*



*Bâtiments : coûts unitaires annuels (aire 7)*



*Taxes sur la valeur ajoutée (aire 8)*



*Organisation (aire 9)*

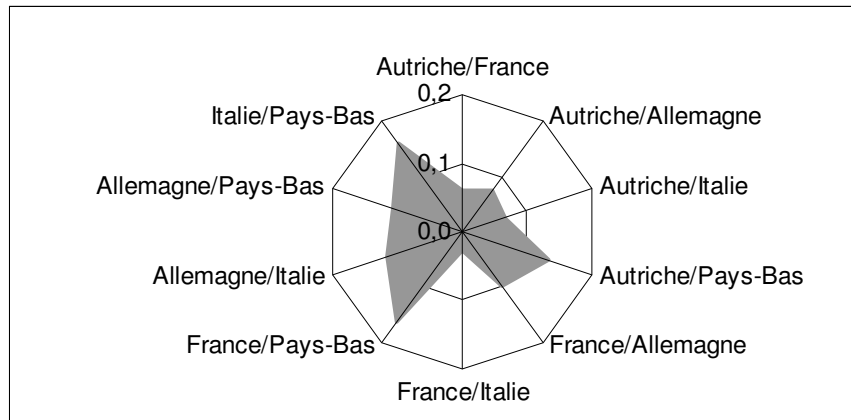


Figure 3

Distances entre aires de variabilité par couples de localisations

