

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N° 129

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Santé Publique et Médecine Sociale

par

Christophe ARMAND

Né le 08 mars 1974 à Lyon

Présentée et soutenue publiquement le 15 juin 2009

ÉVALUATION MÉDICOÉCONOMIQUE DU MÉDICAMENT.
EXEMPLE D'UNE ÉTUDE DE COUT-UTILITÉ

Président : Monsieur le Professeur Pierre LOMBRAIL

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Nicolas MAUDUIT

Table des matières

I.	Introduction à l'économie de la santé.....	3
II.	Méthodes et outils de l'évaluation médicoéconomique	5
A.	Ressources consommées	5
1.	Coûts directs	6
2.	Coûts indirects : la productivité perdue.....	7
3.	Coûts intangibles	7
B.	Résultats	8
C.	Différents types d'évaluation économique.....	10
1.	Analyses de minimisation des coûts.....	11
2.	Analyses de coût-bénéfice	12
3.	Analyses de coût-efficacité.....	13
4.	Analyses de coût-utilité	15
D.	Techniques de modélisation	17
1.	Arbre de décision	18
2.	Modèle de Markov	20
3.	Modèle de simulation à événements discrets.....	22
III.	Contexte et enjeux de l'évaluation médicoéconomique.....	24
IV.	Exemple d'une étude de coût-utilité dans la maladie de Parkinson.....	26
A.	Contexte	26
B.	Modèle de Markov.....	28
C.	Données du modèle.....	31
1.	Sources des données cliniques et probabilités de transition	31
2.	Coûts.....	33
3.	QALYs	35
4.	Analyses de sensibilité	36
5.	Taux d'actualisation.....	37
D.	Résultats	37
V.	Discussion.....	39
A.	Discussion du modèle présenté	39
B.	Le futur de l'évaluation pharmacoéconomique	42
1.	Harmonisation des pratiques.....	42
2.	Moralisation des résultats	44
C.	Epidémiologie et pharmacoéconomie.....	45
VI.	Conclusion	48
VII.	Bibliographie.....	49

I. Introduction à l'économie de la santé

L'économie telle que définie par Samuelson (1998) [1] étudie «comment les Hommes et la Société choisissent, avec ou sans recours à l'argent, d'employer des ressources en quantité limitée pour de multiples utilisations, en vue de produire différents biens et services et de les distribuer à des fins de consommation, maintenant ou dans le futur, à divers populations et groupes dans la société. L'économie analyse les coûts et les bénéfices associés à l'optimisation de l'allocation de ces ressources ».

En économie de la santé, la problématique est identique mais son champ d'application est limité aux services de santé. La santé n'est pas en elle-même quelque chose qui peut être acheté ou vendu – dans certaines situations, aucune somme d'argent dépensée en traitements ne peut ramener la vie ou la santé. Ce sont les soins de santé qui sont des biens marchandables (services thérapeutiques ou préventifs, soins médicaux ou chirurgicaux, soins pharmacologiques ou non).

La pharmacoéconomie évalue l'ensemble des conséquences médicoéconomiques imputables à l'usage d'un médicament. L'évaluation économique d'un choix thérapeutique est loin d'être immédiate et ne saurait se limiter au coût d'acquisition des traitements. Elle ne peut se passer de la mise en oeuvre de techniques spécialisées, de plus en plus précises et sophistiquées, qui en font une discipline à part entière qui se différencie à la fois de la recherche clinique et de la recherche marketing.

La médicoéconomie est un terme plus générique que la pharmacoéconomie. Quand cette dernière est vouée à l'étude du médicament la médicoéconomie englobe tout ce qui est lié à la santé et peut comprendre non seulement l'évaluation économique des médicaments mais aussi des dispositifs médicaux, de l'organisation hospitalière, de divers programmes de santé, etc.

Dans le contexte actuel où la maîtrise des dépenses de santé est de plus en plus prégnante, l'évaluation médicoéconomique tient une place grandissante et est de plus en plus demandée par les différents acteurs du système de santé, à des fins d'évaluation de pratiques ou de mise en place de stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou de dépistage et permettre une meilleure allocation des ressources disponibles.

L'objet de ce travail est de décrire les méthodes et outils employés pour l'évaluation médicoéconomique. Ensuite seront abordés le contexte et l'intérêt de l'évaluation médicoéconomique, avant de présenter un exemple d'une étude de coût-utilité dans le cadre de la maladie de Parkinson. Enfin, quel peut être l'avenir de la pharmacéconomie sera discuté.

II. Méthodes et outils de l'évaluation médicoéconomique

Mener une évaluation économique dans la santé revient à établir la valeur qu'on obtient en échange de l'argent investi dans différentes technologies de soins. L'évaluation économique du médicament doit être fondée sur des alternatives de soins concrètes aux référentiels en place lorsqu'elles existent ou refléter la pratique courante. Quelle que soit l'alternative retenue, tous les coûts liés aux soins doivent être considérés, pris en compte et reliés aux bénéfices pour les patients en terme d'amélioration de la durée ou de la qualité de vie ou encore en terme d'économies réalisées sur d'autres ressources de la chaîne de soins. Toutes les évaluations doivent comparer à la fois les ressources consommées et leur résultat [2,3] et faciliter ainsi le choix de l'utilisation la plus appropriée. Il s'agit donc d'une analyse comparée de différentes voies d'action possibles, en termes de coûts et de conséquences [4]. Pour ce faire il est également important de pouvoir modéliser l'environnement étudié lorsque celui-ci est trop complexe pour pouvoir être décrit littéralement.

Les ressources consommées et les résultats mesurés doivent être précisés avant de décrire les différents types d'évaluation médicoéconomique et les techniques de modélisation.

A. Ressources consommées

Pour toute évaluation économique, les ressources consommées induisent des coûts qui doivent être estimés.

Il est donc nécessaire d'identifier les ressources pertinentes utilisées qu'elles soient mesurables ou non, de les quantifier en unités physiques (journées d'hospitalisation, visites chez le médecin, examens etc.) et de les valoriser en tenant compte de l'incertitude et du temps (actualisation).

Les coûts issus des ressources consommées se distinguent en 3 catégories : coûts directs, coûts indirects et coûts intangibles.

1. Coûts directs

Les coûts directs correspondent à l'ensemble des ressources consommées et des dépenses directement attribuables à un programme ou à une intervention de santé [5]. On peut distinguer d'une part des coûts variables, qui sont fonction du volume des services médicaux rendus (par exemple : matériel à usage unique et médicaments) et d'autre part des coûts fixes qui ne varient pas en fonction de ce volume, du moins à court terme (par exemple : cuisine, blanchisserie).

Par ailleurs, sont inclus dans les coûts directs, les dépenses médicales et non médicales couvertes par le patient lui-même ou par les membres de sa famille qui l'accompagnent à l'hôpital ou qui, le cas échéant, le prennent en charge à domicile.

Les coûts directs médicaux sont ceux liés à l'utilisation de ressources du système de soins. Il s'agit des ressources du secteur de santé. Ils comprennent de manière non exhaustive le coût des médicaments, des examens complémentaires, d'hospitalisation, de personnel et incluent également l'amortissement des bâtiments et les frais généraux (administration, archives).

Les coûts directs non médicaux correspondent aux dépenses à la charge des patients (coûts de transport, aide non médicale rémunérée), aux ressources des administrations non sanitaires ou du bénévolat. Ils comprennent, par exemple, les frais de garde des enfants le temps d'une hospitalisation, les coûts de transport pour se rendre sur le lieu de soin. Le temps dépensé par les membres de la famille ou des volontaires pour fournir des soins à domicile sont aussi à considérer. Ces derniers sont faciles à reconnaître lorsque ces services sont payés, comme une aide-ménagère rémunérée. Ces mêmes services peuvent également être fournis gratuitement par des services sociaux plus difficiles à relever mais doivent aussi être inclus afin de ne pas

biaisier l'analyse contre des traitements reliés à des services payants, et être en faveur d'autres traitements seulement liés à des services non payants.

Dans le calcul des coûts directs, il est nécessaire de ne pas confondre les deux notions interdépendantes mais distinctes de « coût » et de « prix » d'un service. Le prix d'un service ne reflète son coût que dans les conditions très théoriques d'une régulation par le marché, à l'équilibre entre l'offre et la demande. Dans une économie de marché réelle et dans le domaine de la santé, ces conditions sont rarement vérifiées. De plus, en France, le volume et le prix de beaucoup de services médicaux sont contrôlés. De ce fait, les prix observés ne correspondent que rarement au coût du service en question. Faute d'indicateurs plus fins, le coût est souvent confondu avec le prix dans les analyses économiques.

2. Coûts indirects : la productivité perdue

Les coûts indirects décrivent la perte de productivité subie par l'économie nationale du fait de la maladie [6,7]. Cette perte de productivité peut être causée par l'absence d'un employé de son lieu de travail, par une efficacité au travail diminuée ou par la mort prématurée. La productivité perdue correspond aux arrêts de travail, à l'invalidité, aux pertes de salaire et de revenus.

3. Coûts intangibles

Les coûts intangibles jouent un rôle dans l'évaluation plus détaillée d'un état de santé [8]. Ils décrivent les inconvénients de la maladie comme le stress, l'anxiété, la douleur, la dépression et de manière plus générale à toutes les pertes de bien-être et de qualité de vie vécues par le patient. Ils ne peuvent être directement quantifiés en termes monétaires et sont difficiles et coûteux à mesurer ou évaluer. C'est pourquoi, dans les études économiques, ils sont souvent seulement listés sans être évalués.

Mais en fonction des analyses réalisées, ils peuvent être pris en compte. La méthode la plus fréquemment utilisée pour les valoriser (en termes monétaires) se fonde sur la méthode de la révélation des préférences : on cherche à faire révéler aux personnes interrogées la somme qu'elles seraient prêtes à dépenser pour éviter tel ou tel événement; autrement, ils sont tous pris en compte à travers l'évaluation de la qualité de vie.

B. Résultats

Les résultats (outcomes) mesurent l'amélioration de la santé. Ils peuvent être exprimés en unités physiques (effets sur la santé : nombre de guérison, nombre d'années de vie gagnées, pression artérielle en mmHg, constantes biologiques en unités internationales...), en bénéfices économiques associés (économies ou coûts évités : diminution des coûts, gain de productivité...) ou en utilités (préférences).

La théorie des utilités a été développée en 1944 par von Neumann et Morgenstern [9] au cours de laquelle ils énoncent comment un individu rationnel doit prendre une décision lorsqu'il fait face à un résultat incertain (théorie développée dans le cadre du jeu). Malheureusement ce terme d'« utilité », venant de l'anglais utility, employé par ces 2 auteurs ne doit pas être entendu littéralement mais plus en terme de préférence vis-à-vis d'une situation.

Les échelles de mesure utilisées en santé évaluent la préférence relative du patient pour un état de santé comparativement à la parfaite santé. L'échelle de qualité de vie permettant de dériver des utilités la plus connue est l'EuroQol-5D (EQ-5D) [10].

Ces utilités peuvent être exprimées différemment, ainsi différentes terminologies peuvent être rencontrer :

- QALYs (Quality Adjusted Life-Years) [11,12], expression la plus commune,
- HYE (Healthy Years Equivalent) [13],
- DALY (Disability-Adjusted Life-Year) [14],

- Saved-Young-Life Equivalent [15].

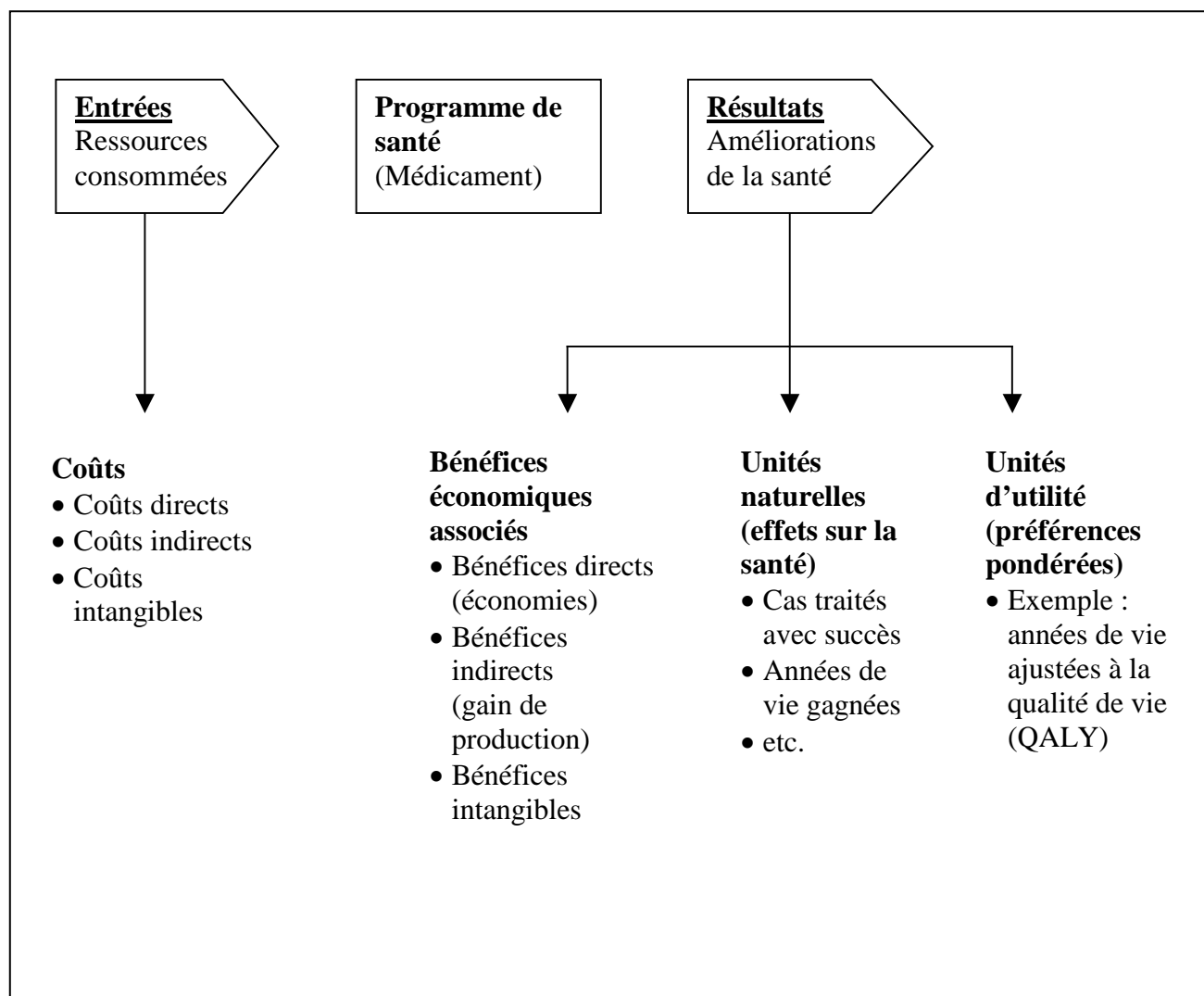
Le concept de QALY est apparu pour la première fois en 1968 dans le cadre d'une étude dans l'insuffisance rénale chronique par Klarman et al. [11]. Ils ont découvert que la qualité de vie des patients était meilleure après greffe rénale qu'après dialyse. Les années de vie gagnée par les 2 techniques ont également été calculées et ajustées par la valeur de la qualité de vie. Ce concept d'années de vie pondérées par la qualité correspond aux QALYs actuellement employés.

Les QALYs sont une mesure générique qui permet de comparer deux traitements pour des pathologies différentes. Aussi on peut savoir si un nouveau traitement dans l'asthme peut apporter plus de QALYs aux patients qu'un nouveau traitement dans l'ulcère par exemple. Cela comporte un réel intérêt pour les autorités de remboursement du médicament qui doivent faire des choix en cas de budget restreint.

La mesure de coût par QALY est plus que « populaire » au Royaume-Uni où le NICE (National Institute for health and Clinical Excellence) utilise un fameux seuil de 50000€/QALY afin de recommander ou non un traitement (cf. IV Contexte et intérêt de l'évaluation médicoéconomique), ce seuil étant à l'origine de la controverse quant à l'utilisation des QALYs. Prenons le cas d'un traitement anti-cancéreux onéreux de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne qui permet d'améliorer la qualité de vie du patient sur une courte période, pour des patients en fin de vie. Au final, le ratio coût/QALY est très au-dessus des 50000. Ce médicament ne sera jamais recommandé par le NICE car jugé trop cher par rapport au service qu'il rend. Le patient ne pourra en bénéficier s'il ne peut se l'offrir sur ses propres deniers. Pourtant au niveau individuel un tel médicament n'a pas de prix quant il peut permettre une fin de vie digne.

Figure 1 : Ressources et résultats étudiés par l'évaluation médicoéconomique

Le schéma ci-dessous synthétise les différents éléments possibles pouvant être étudiés dans le cas de l'évaluation médicoéconomique du médicament.



C. Différents types d'évaluation économique

Il existe quatre types d'évaluation :

- Minimisation des coûts
- Coût-efficacité
- Coût-utilité

- Coût-bénéfice

Le choix des méthodes dépend de la question que l'on se pose, de l'audience-cible de l'étude, de la technologie médicale, du résultat clinique attendu et des données disponibles.

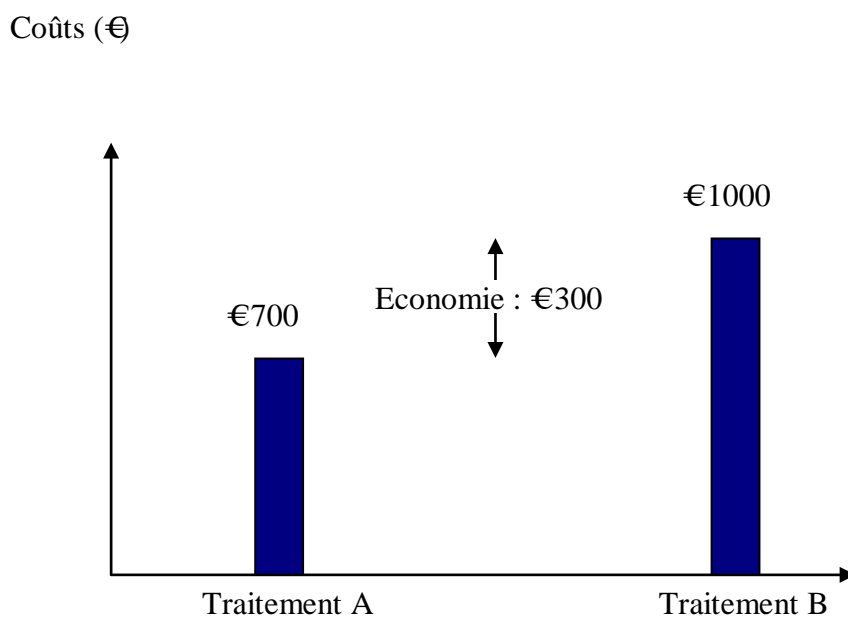
La question fondamentale à se poser avant de débiter toute évaluation est de savoir s'il existe un avantage clinique clair et documenté de la nouvelle technologie par rapport à l'existant.

Une évaluation économique ne peut être valide que si les données cliniques l'étayent.

1. Analyses de minimisation des coûts

Les études de minimisation des coûts s'appliquent à la comparaison de stratégies thérapeutiques dont les conséquences cliniques sont supposées équivalentes [16-18]. Il s'agit du cas le plus simple des analyses car les avantages étant équivalents, il ne reste qu'à comparer les coûts. L'objectif est d'établir la stratégie la moins onéreuse et de privilégier celle qui minimise les coûts.

Figure 2 : Exemple de résultats obtenus par une analyse de minimisation des coûts



Dans ce cas précis, la stratégie A est à préférer.

Bien que l'analyse de minimisation des coûts soit la méthode la plus simple à employer afin de tester la rentabilité économique de différentes stratégies, elle ne peut être utilisée de façon satisfaisante très souvent. Il est en effet rare que les conséquences soient équivalentes, en particulier pour les médicaments dont l'efficacité et les profils de tolérance diffèrent. De plus, les coûts doivent être déterminés le plus finement possible afin que la stratégie à privilégier soit correctement identifiée.

Pour toutes ces raisons, la réunion des conditions nécessaires pour pouvoir appliquer ce type d'analyse est rare.

2. Analyses de coût-bénéfice

Les études coût-bénéfice visent à comparer les coûts d'une stratégie médicale à ses avantages exprimés en unité monétaire [19,20] (cf. tableau 1).

Les bénéfices sont souvent estimés par les coûts évités, c'est-à-dire les coûts qui auraient été mobilisés si la stratégie médicale étudiée n'avait pas été appliquée (coût des hospitalisations évitées, des explorations biologiques et fonctionnelles évitées, etc.). Une autre méthode d'estimation des bénéfices est celle de la disposition à payer (willingness to pay [21]) qui consiste à savoir combien on est disposé à payer pour éviter la maladie ou un aspect de la maladie.

Tableau 1 : éléments entrants dans une analyse coût-bénéfice

Coûts monétaires	Bénéfices monétaires
Médicaments	Coût moindre du médicament
Consultations	Diminution du nombre de consultation
Hospitalisations	Diminution du nombre et/ou de la durée des hospitalisations
Perte de productivité	Gain de productivité
Perte de qualité de vie (exprimée en €)	Gain en qualité de vie (exprimée en €)

Il est possible de réaliser deux types d'analyse : coût-bénéfice absolu et relatif.

L'analyse coût-bénéfice absolu permet d'estimer le bénéfice net de la stratégie par différence entre les coûts et les bénéfices, analyse de type bilan. Un bénéfice net positif signifie que, du point de vue de la collectivité, l'investissement est jugé rentable puisque les bénéfices sont supérieurs aux coûts.

L'analyse coût-bénéfice relative permet d'estimer le rendement net de la stratégie en effectuant le rapport entre les coûts et les bénéfices. Ce type d'analyse permet de savoir de combien de fois les bénéfices attendus pourraient être éventuellement supérieurs.

3. Analyses de coût-efficacité

Les études coût-efficacité visent à comparer les coûts d'une stratégie médicale à ses avantages exprimés en unités physiques [22,23].

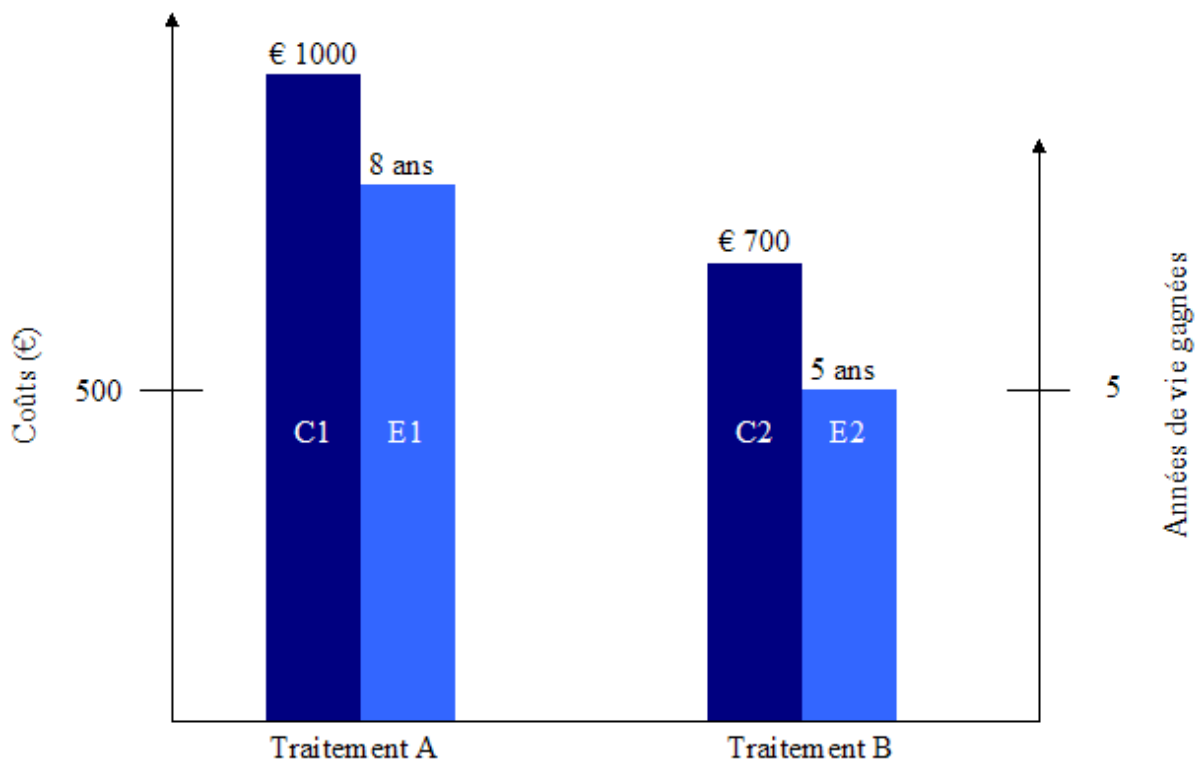
Les unités physiques peuvent être des nombre d'années de vie gagnées, de cancers détectés, des pourcentages de réduction de la tension artérielle, d'éradication du streptocoque A, etc.

Les résultats sont habituellement exprimés en coût par unité d'effet.

Deux types d'étude coût-efficacité existent : les études coût-efficacité en moyenne (cf. figure 3) et les études coûts-efficacité marginales.

- Les études coût-efficacité en moyenne consistent à calculer le coût d'une unité d'efficacité en effectuant le rapport entre le coût (plus précisément le gain, c'est-à-dire les coûts évités moins les coûts) et la valeur d'efficacité. La stratégie thérapeutique à privilégier sera celle dont le coût par unité d'efficacité sera le moins élevé,

Figure 3 : Exemple de résultats obtenus par une analyse de coût-efficacité en moyenne



$$\frac{C1}{E1} + \frac{C2}{E2} \Leftrightarrow \frac{\text{€ } 1000}{8 \text{ ans}} + \frac{\text{€ } 700}{5 \text{ ans}} \Leftrightarrow \text{€ } 125/\text{an} < \text{€ } 140/\text{an}$$

C = coût de traitement

E = critère d'efficacité (ici, des années de vie gagnées)

- Les études coût-efficacité marginales consistent à calculer le coût d'une unité supplémentaire d'efficacité à un niveau d'efficacité donné en effectuant le rapport entre la différence de coût et la différence d'efficacité. Les études de coût-efficacité marginales sont de plus en plus utilisées car elles répondent directement à la question de ce qu'on accepte de payer pour une unité supplémentaire d'efficacité.

4. Analyses de coût-utilité

Dans les analyses coût-utilité les coûts sont comparés avec les bénéfices exprimés sous forme d'utilité qui mesure une amélioration de santé [24-26]. L'unité d'utilité la plus largement utilisée est le QALY (années de vie gagnées pondérées par la qualité).

Les analyses de coût-utilité peuvent être utilisées pour comparer des alternatives de traitement avec des résultats différents. Les ratios coûts/utilités (coût net par QALY gagné) sont utilisés pour décider des avantages relatifs de différentes stratégies.

Ces ratios peuvent être classés par valeur dans des tableaux de valeur (league table) [27].

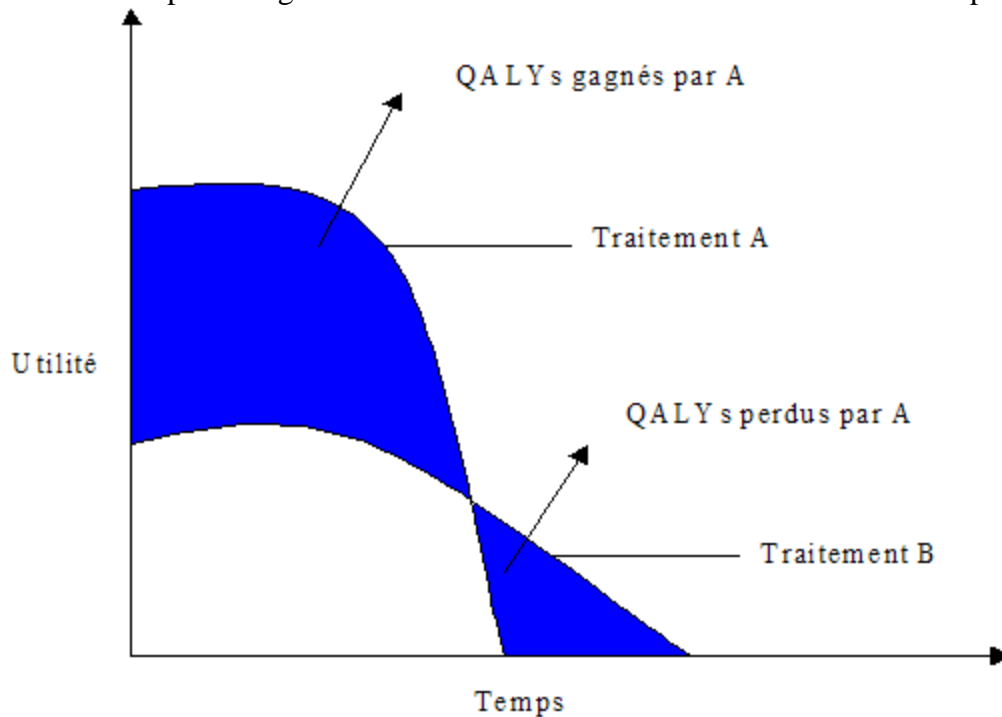
Tableau 2 : Exemple de tableau de valeur

Mesures	Coût par QALY additionnel (£; prix 1985)
Mise en place d'un pacemaker	700
Remplacement de hanche	750
Grefe de cœur	5000
Hémodialyse	14000

Théoriquement ces tableaux peuvent être utilisés pour allouer des ressources en préférant les traitements ayant le ratio coût-utilité le plus bas, car considéré comme le plus efficace en terme de QALYs gagnés. Cependant, il existe une controverse sur l'utilisation de ces tables puisque les ratios sont obtenus par différentes études qui ne sont pas toujours comparables méthodologiquement notamment en ce qui concerne les coûts utilisés pour les obtenir [28].

Figure 4 : Exemple de représentation des utilités lors d'une étude de coût-utilité

La figure ci-dessous permet de visualiser les QALYs gagnés et perdus par un traitement A par rapport à un traitement B. Cette représentation visuelle est parfois plus explicite que des données chiffrées et permet également de voir l'influence du traitement dans le temps.



Les analyses de coût-utilité sont particulièrement appropriées dans les cas où la qualité de vie est un résultat important. Cela s'applique aux traitements antidouleur par exemple, où une amélioration de la qualité de vie représente le facteur central de résultat. Cependant, une grande demande existe pour réaliser ce type d'analyse sur des données basiques, et de toutes les formes d'évaluation médicoéconomique elle est la plus plébiscitée.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des différents types d'analyse médicoéconomique [2]

Type d'analyse	Mesure des ressources consommées	Caractérisation des conséquences des différentes options	Mesure et évaluation des conséquences des différentes options
Analyse de minimisation des coûts	Coûts (souvent, uniquement les coûts directs) en unité monétaire	Identique sur tous les aspects à prendre en compte	Aucune
Analyse coût-bénéfice	Coûts en unité monétaire	Un seul effet ou de multiples effets, qui ne sont pas nécessairement communs aux différentes options	Unité monétaire
Analyse coût-efficacité	Coûts en unité monétaire	Un seul effet pris en compte, commun à toutes les options mais réalisé à des degrés divers	Unités physiques (par exemple, années de vie gagnées, jours d'incapacité évité, points de réduction de la tension artérielle...)
Analyse coût-utilité	Coûts en unité monétaire	Un seul effet ou de multiples effets, qui ne sont pas nécessairement communs aux différentes options	Années de vie en bonne santé ou (plus souvent) années de vie ajustées par la qualité

D. Techniques de modélisation

En fonction des données disponibles et de l'objectif fixé il est possible de procéder au choix de l'analyse approprié. Les méthodologies statistiques à appliquer sont plus ou moins complexes en fonction du type d'analyse et du contexte dans lequel elle va s'appliquer. Les analyses de minimisation des coûts et coût-bénéfice peuvent s'apparenter à de « simples » soustractions quand les analyses de coût-efficacité et coût-utilité préfigurent déjà de plus « complexes » divisions.

Lorsque l'on veut étudier l'intérêt économique d'un médicament utilisé dans une certaine pathologie, il faut pouvoir identifier tous les composantes de la pathologie sur lesquelles le médicament va engendrer des effets. Cela est plus facile à étudier dans le cadre d'une pathologie aiguë sans conséquence à moyen et long terme qu'au cours d'une maladie chronique où de multiples évènements peuvent survenir. La réalité doit parfois être

« simplifiée » et modélisée afin de pouvoir procéder à une évaluation médicoéconomique.

Mais il faut garder à l'esprit cette citation de Georges Box, statisticien : « All the models are wrong, but some of them are useful » (Tous les modèles sont faux, mais certains sont utiles).

Un modèle ne peut représenter parfaitement la réalité.

De plus, les effets des médicaments sont généralement connus à court terme, à travers les résultats d'essais cliniques de « courte » durée. La modélisation peut permettre, à partir de ces données à court terme, d'obtenir des résultats à long terme.

Il existe 2 grandes catégories de modèles :

- Les modèles de simulation déterministes,
- Les modèles de simulation stochastiques.

Un modèle de simulation déterministe est un modèle ne faisant pas intervenir le hasard. Un modèle de simulation stochastique, lui, l'intègre en utilisant des lois de probabilité. La plupart des systèmes de simulation sont stochastiques.

Actuellement, les modèles les plus retrouvés dans l'évaluation économique sont les arbres de décision et les modèles de Markov. Nous aborderons également les modèles de simulation à événements discrets (SED) qui peuvent pallier certaines limites des modèles de Markov.

Un des principes de base à bien intégrer est que tous les modèles sont faux...mais certains sont utiles !

1. Arbre de décision

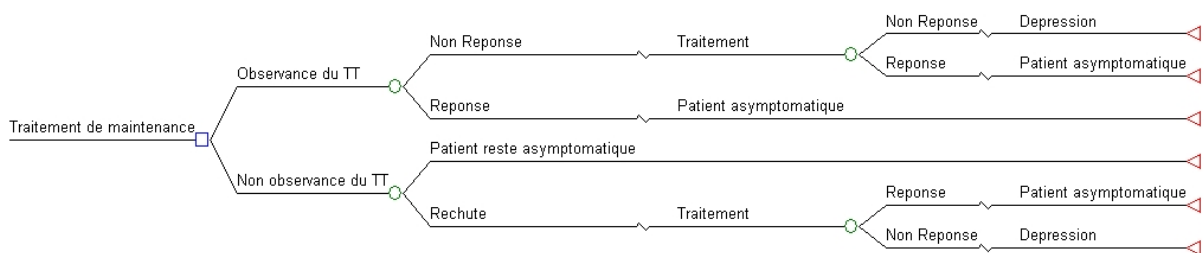
Le recours aux arbres de décision s'est généralisé dans les années 80 [29,30]. Ils représentent la forme la plus simple et la plus fréquente des modélisations.

Ils sont un outil graphique très utile pour aider à identifier et évaluer différentes stratégies cliniques et permettent de représenter de façon pragmatique la séquence logique d'un problème clinique sur une période de temps fixe.

Ces arbres sont basés sur le fait qu'une stratégie thérapeutique se décompose souvent en succession d'événements dont les modalités varient en fonction de la réponse ou des réponses du patient à la stratégie thérapeutique considérée. L'évaluation d'une telle stratégie implique alors de prendre en compte tous les événements et leurs probabilités. Les arbres comportent des nœuds et des chemins (branches) qui aboutissent aux conséquences respectives des événements ou des décisions qui ont été prises [31]. Au final le résultat atteint peut être exprimé sous forme d'une efficacité, d'une utilité et/ou d'un coût monétaire.

Les arbres de décision sont à privilégier pour des épisodes aigus ou des maladies de courte durée.

Figure 5 : Exemple d'un arbre de décision modélisant les troubles dépressifs récurrents



Les limites des arbres de décision sont importantes :

- D'une part, la notion de temps n'est pas prise en compte dans la survenue des évènements. Tous les évènements d'une évaluation économique qui sont temps-dépendants peuvent difficilement être implémentés. Par exemple, tous les coûts indexés sur le temps prenant en compte l'inflation et autres facteurs ne peuvent être précisés ici,

- D'autre part, ces arbres peuvent vite devenir incompréhensibles en cas de pathologie à long terme avec évènements multiples.

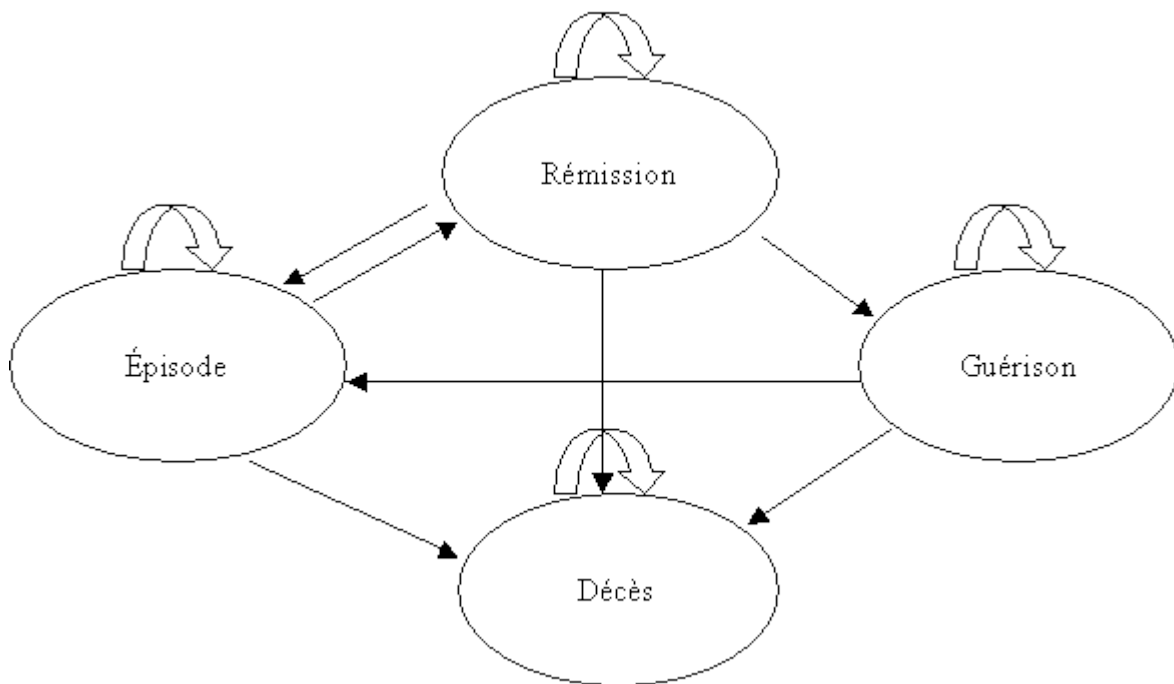
2. Modèle de Markov

Les limites des arbres de décision sont une des raisons pour lesquelles les modèles de Markov sont si utilisés dans l'évaluation économique.

Ils permettent de simuler l'évolution d'une cohorte virtuelle de patients au cours d'une pathologie sur une période déterminée, appelée l'horizon du modèle. La maladie à l'étude est décrite en différents états de santé (cf. figure 6). Le passage d'un état de santé à un autre (définissant un cycle de Markov, dont la durée est souvent liée à l'évolution de la pathologie ou à l'effet du traitement) est déterminé par des probabilités de transition (fixes ou dépendantes du temps) qui peuvent être obtenues par l'intermédiaire d'essai thérapeutique, de revue de la littérature et/ou d'étude épidémiologique. A chaque état de santé peut être associé des coûts et données de qualité de vie ; ces états de santé pouvant revenir de façon récurrente tout au long de la modélisation. Enfin, un ou plusieurs états de santé peuvent être des états absorbants, en particulier le décès. L'état absorbant, une fois atteint par un ou plusieurs membres de la cohorte simulée, signe la sortie du modèle pour ce ou ces membres.

Ce type de modèle convient bien pour modéliser les maladies chroniques ou lorsque plusieurs états de santé différents peuvent survenir de façon récurrentes (rémission, séquelles, rechutes...).

Figure 6 : Etats de santé d'un modèle de Markov



Mais ce type de modélisation ne va pas sans limites :

- Le passage d'un état de santé à un autre ne dépend que de l'état présent et pas de ce qui s'est passé auparavant. Le modèle de Markov n'a pas de mémoire. Or il est certain que les probabilités de guérison d'une maladie ne sont pas les mêmes selon que l'on en est à son 1^{er} ou son 3^{ème} épisode de rechute,
- Le temps est fixé. En effet, la durée de chaque cycle est fixe et des évènements de la maladie que l'on simule peuvent être d'occurrence plus ou moins rapide que ces cycles et n'être pris en compte que de façon imparfaite dans un modèle,
- Les états de santé sont exclusifs. Un état de santé ne peut être l'union de deux autres états,
- Les états de santé sont exhaustifs et doivent résumer l'ensemble d'une pathologie. La place à la variabilité individuelle n'est pas permise,

- Les données nourrissant ces modèles sont le plus souvent issues d'essais thérapeutiques où les malades ne sont pas représentatif de la population de malade en vie réelle ; ceci étant lié aux critères d'inclusion de ces études. Aussi, les résultats des analyses obtenus ne donnent qu'une idée imprécise de l'effet d'un médicament lorsque celui-ci sera employé sur de « vrais » malades. Mais il ne faut pas oublier que ces modèles ne sont que prédictifs de la réalité.

3. Modèle de simulation à événements discrets

Ce type de modélisation appartient aux techniques de simulations dites « de trajectoires individuelles de patients » ou simulations « individu-centrées ». Des parcours individuels sont simulés un grand nombre de fois afin d'obtenir une estimation la plus fiable possible du critère d'intérêt (temps sans symptômes, qualité de vie, nombre d'évènements sur une période prédéterminée...). Trois éléments essentiels permettent de définir un modèle de simulation à événements discrets (SED) : les entités, les événements et le temps [32].

Les entités constituent les items qui évoluent au cours de la simulation. Les entités sont les patients auxquels on affecte des attributs tels que l'âge, le sexe, l'histoire de la maladie (durée, nombre d'épisodes antérieurs de la maladie par exemple). Ces attributs sont spécifiques à chaque patient simulé et évoluent au gré des événements : l'âge augmente, le nombre d'épisodes de la maladie s'incrémente...

Le deuxième élément majeur constitutif du SED est l'évènement. Il est défini comme tout ce qui peut arriver à un patient (apparition de symptômes, rémission, guérison, décès). Il correspond aux états de santé d'une maladie de Markov. Mais contrairement à ce dernier, la survenue d'un évènement ne modifie pas nécessairement l'état de santé du patient. Les évènements se succèdent de manière logique, ils peuvent éventuellement se répéter, changer ou non l'état du patient, et peuvent changer les attributs du patient pour ainsi modifier les

chances d'occurrences d'évènements futurs en fonction du présent, qui est lié à ce qui s'est passé. Il existe une mémoire des évènements que l'on ne retrouve pas dans un modèle de Markov.

La troisième composante est le temps. Une horloge globale est définie au début de la simulation et des variables mémorisent le temps écoulé. Ceci permet de signaler le début et la fin de la période d'analyse. Par ailleurs, des horloges secondaires permettent de mémoriser le temps en fonction de critères prédéfinis. Par exemple, des variables peuvent être implémentées pour retenir le temps passé sans symptômes. Ainsi contrairement aux modèles de Markov, il n'y a pas besoin d'avoir recours à la définition de cycles mentionnés précédemment.

Un modèle SED est plus flexible qu'un modèle de Markov et permet de tenir compte de ce qui s'est passé antérieurement. Mais le SED a également ses limites :

- La flexibilité : le nombre élevé de paramètres utilisés peut rendre les résultats de la simulation difficilement lisibles et interprétables pour un large public,
- Les données nécessaires : le modèle est centré sur l'individu pour lequel on affecte des attributs, une multiplicité d'évènements étant possibles pour chaque individu en fonction de ses propres caractéristiques et de son passé. De nombreuses données doivent être disponibles afin de réaliser ce type de modélisation,
- Le temps : le développement de tels modèles est très long car demande de nombreuses données qu'il faut collecter et de multiples répliquions du modèle conceptuel. Cela est très consommateur de temps et donc coûteux.

III. Contexte et enjeux de l'évaluation médicoéconomique

Si l'industrie pharmaceutique développe ses départements d'économie de la santé c'est qu'il devient de plus en plus important que non seulement un médicament soit efficace et bien toléré, mais qu'il soit également mis en valeur économiquement puisque le retour sur investissement pour les autorités doit être démontré.

La soumission de données médicoéconomiques peut/doit se faire auprès des autorités de prix et remboursement lorsque ces dernières s'appêtent à autoriser la mise sur le marché d'un médicament ou lors de la réévaluation de ce même médicament quelques années plus tard après sa mise sur le marché. L'autre type d'entité bien identifié ayant un intérêt quant à ce type de données est l'HTA (Health Technology Assesement), plus connu sous leurs dénominations nationales (cf. tableau 4), comme le NICE (National Institute for health and Clinical Excellence) au Royaume-Uni, le SMC (Scottish Medicine Consortium) en Ecosse... Ces HTA ont pour mission d'évaluer les conséquences à court et long terme de tout nouveau matériel médical mis sur le marché (médicament, dispositif médical...). Elles évaluent les données cliniques d'efficacité et de tolérance nées des essais cliniques et pour certaines les données des études observationnelles et médicoéconomiques sont prises en compte.

Tableau 4 : Exemples d'HTA européennes et données d'intérêt

Pays (HTA)	Type de données étudiées	Etudes économiques d'intérêt
Royaume-Uni* (NICE)	Essais cliniques – Etudes observationnelles – Revue de la littérature systématique	Analyses de coût-utilité
Ecosse (SMC)	Essais cliniques – Revue de la littérature systématique	Analyses médicoéconomiques (coût-utilité préférentiellement)
Suède (LFN)	Essais cliniques – Etudes observationnelles – Revue de la littérature systématique	Analyses de coût-utilité
Allemagne (IQWiG)	Essais cliniques – Revue de la littérature systématique	A déterminer
France (HAS)	Essais cliniques – Revue de la littérature systématique	A déterminer

* sauf Ecosse

Toutes les autorités (de prix et remboursement ou HTA) ne sont pas encore spécialisées dans l'évaluation des données médicoéconomiques et toutes ne les réalisent pas de la même manière. Ainsi, le NICE délègue ce type d'évaluation à des équipes universitaires avec qui il collabore et dont leur mission est de fournir au NICE une évaluation médicoéconomique (étude de coût-utilité) basée sur leurs propres recherches et non pas sur les évaluations présentées par l'industrie. Le SMC, lui, évalue directement les données fournies par l'industrie pharmaceutique. D'autres HTA comme l'IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheits) en Allemagne ou l'HAS (Haute Autorité de Santé) en France ont annoncé qu'elles allaient à l'avenir évaluer économiquement les nouveaux traitements, mais les modalités d'évaluation ne sont pas encore connues.

Ces nouvelles données médicoéconomiques sont pour l'industrie la 4^{ème} haie (4th hurdle) à franchir après avoir démontré la bonne qualité, efficacité et sûreté de son produit. Sans cela il est difficile d'être recommandé par les HTA et mis sur le marché avec un prix et un remboursement assuré.

IV. Exemple d'une étude de coût-utilité dans la maladie de Parkinson

Chaque pays possède son autorité compétente pour évaluer le prix et le remboursement qu'il convient d'attribuer à un nouveau médicament. Outre les études d'impact budgétaire détaillant la population cible, les parts de marché attendues et les dépenses futures qui seront engendrées pour les payeurs, les évaluations médicoéconomiques décrites en amont sont de plus en plus des arguments de décision.

Cette étude de coût-utilité a été développée dans le but d'être présentée à certaines autorités et publiée. Le cas présenté ici concerne le Royaume-Uni.

A. Contexte

Depuis son introduction dans les années 1960, la lévodopa (LD) est le traitement de référence dans la maladie de Parkinson. Cependant, en même temps que la maladie progresse, les avantages de la LD diminuent progressivement et des complications motrices (fluctuations motrices, dyskinésies) se développent [33-37]. Le traitement chronique avec LD est le facteur principal menant à l'induction de dyskinésies [38], handicapant et réduisant la qualité de vie des patients parkinsoniens et de l'entourage et ayant des répercussions sur la santé mentale et les activités physiques [39].

Le coût total moyen de la maladie de Parkinson en Europe est autour de 10000-14000 € par patient par an, cette estimation incluant la perte de productivité qui atteint approximativement 6000 € par patient et par an [40,41]. Les coûts des dépenses médicales augmentent au fur et à mesure que la maladie progresse. Les dyskinésies sont associées à l'augmentation des coûts médicaux directs [42,43], cela étant dû en partie au besoin d'ajouter de nouveaux médicaments au(x) traitement(s) déjà existant(s) [44]. Une étude prospective européenne a évalué que les dépenses médicales directes était de 1040 € par semestre pour des patients sans

dyskinésie et plus de 2000 € pour ceux connaissant des dyskinésies sévères. Les auteurs ont conclu que les dyskinésies augmentent indépendamment les dépenses médicales directes de la maladie [45]. Ce résultat est aussi confirmé par d'autres études qui ont démontré qu'en présence de dyskinésies, les dépenses médicales sont multipliées par trois [46]. Une étude française a évalué que le coût médical annuel total lié aux dyskinésies se situait entre 90 et 120 millions d'euro [45].

Pour éviter ou retarder ces dyskinésies liées à la lévodopa plusieurs guides de traitement [47-49] recommandent de repousser autant que possible l'utilisation de LD au stade précoce de la maladie.

Le premier traitement antiparkinsonien à avoir été utilisé en monothérapie, avant l'initiation de la LD, a été la sélégiline (inhibiteur de la monoamine oxydase B) au début des années 90. Ensuite, les agonistes dopaminergiques (AD) dérivés de l'ergot, comme pergolide et cabergoline ont été commercialisés, suivie par les AD non-ergotiques. Ces derniers, comme le ropinirole et le pramipexole, ont démontré leur meilleure efficacité et tolérabilité que leurs prédécesseurs et sont devenus les AD les plus largement utilisés [50]. Plus récemment, une deuxième génération d'inhibiteur de la monoamine oxydase B (IMAOB), la rasagiline a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Comme pour les AD, les résultats des essais cliniques ont montré son efficacité aussi bien en monothérapie au stade précoce de la maladie, qu'en association à la LD à un stade plus tardif [51,52].

Tableau 5 : Rappel des traitements antiparkinsoniens majeurs et leurs indications

Médicament	Indication
Sélégiline	En monothérapie chez les patients récemment diagnostiqués ou en association à la lévodopa
Rasagiline	En monothérapie ou en association avec la lévodopa chez les patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose
Lévodopa/inhibiteur de la dopa décarboxylase	Maladie de Parkinson idiopathique
Ropinirole – Pramipexole	Traitement de la maladie de Parkinson dans les conditions suivantes : - traitement de première intention en monothérapie pour différer la mise à la dopathérapie - association à la lévodopa en cours d'évolution de la maladie lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant, et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique (fluctuations de type "fin de dose" ou effets "on-off")
Entacapone	Indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose qui ne peuvent être stabilisées avec l'association lévodopa/inhibiteur de la dopa décarboxylase

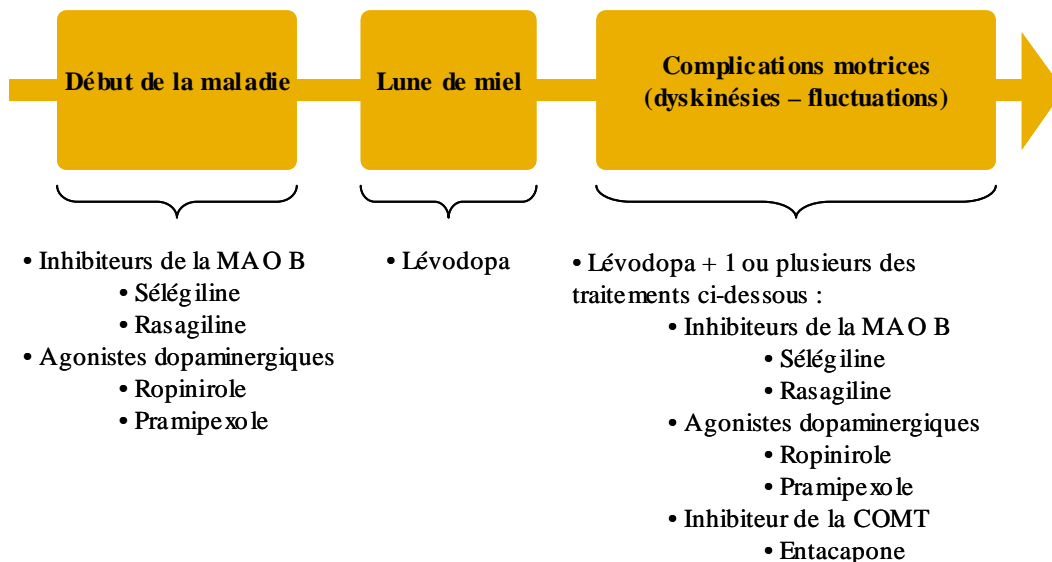
L'objectif de l'étude est de comparer la rentabilité d'initier le traitement de la maladie de Parkinson par rasagiline ou AD, dans le but de retarder le traitement par lévodopa et ses dyskinésies associées. Le cas examiné ci-après est une étude de coût-utilité.

B. Modèle de Markov

Comme aucune comparaison directe (essai clinique) n'existe entre la rasagiline et les AD, le moyen d'entreprendre une comparaison de coût-utilité est d'utiliser un modèle de Markov, méthode de référence lorsque l'on souhaite établir des perspectives à long terme à partir de données court terme comme les données issues des essais cliniques [54] dans le cadre de maladies chroniques. La symptomatologie de la maladie de Parkinson est très diverse et très difficile à modéliser. Les états de santé auraient pu être représentés par les différents stades de Hoehn et Yahr (H&Y) [53]. Il s'agit d'une échelle en cinq stades qui évalue le degré d'incapacité et la gravité des symptômes causés par la maladie. Cette solution n'a pu être

élaborée faute de données disponibles. Les états de santé choisis sont ceux définis par l’algorithme de traitement de la maladie de Parkinson (cf. figure 7).

Figure 7 : Algorithme des traitements (les plus utilisés) dans la maladie de Parkinson

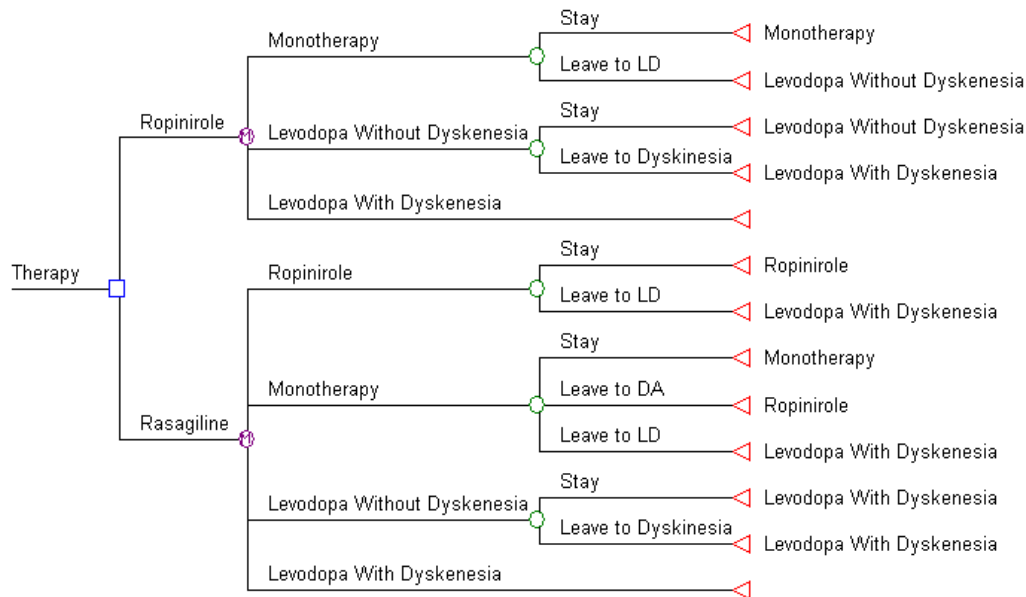


Le modèle utilise une approche déterministique complétée par des simulations de Monte Carlo. Ces simulations sont une méthode d'échantillonnage aléatoire, répété dix mille fois, permettant de prendre en compte la variabilité des paramètres du modèle. Ce dernier a pour but d'évaluer l'impact de deux stratégies de traitement pour traiter la maladie de Parkinson débutante en termes de coût, QALY, temps jusqu'à l'introduction de lévodopa et de ses dyskinésies induites.

L'état de santé correspond au traitement que prend le patient. A un moment donné, le patient reçoit un certain traitement et lors du cycle suivant il peut utiliser soit le même traitement, soit une autre alternative. Chaque cycle correspond à une durée de six mois, ce qui reflète l'intervalle de temps entre deux consultations en début de maladie [55]. La durée du modèle est de cinq ans.

Le ropinirole a été choisi comme comparateur car son efficacité est comparable à celle du pramipexole [56] et qu'il est l'AD le plus utilisé et le moins cher au Royaume-Uni [57].

Figure 8 : Schéma du modèle de Markov



Au stade initial, les patients sont traités en monothérapie par rasagiline ou ropinirole tant que les symptômes sont bien contrôlés par ces traitements. Ensuite les patients sous rasagiline passent en monothérapie, soit sous ropinirole soit directement sous LD. Les patients sous ropinirole n'ont comme alternative que de passer sous LD. Hauser et Zesiewicz [58] recommandent que la rasagiline soit d'abord utilisée en monothérapie avant les AD à cause de son meilleur profil de tolérance et de sa facilité d'utilisation. Ils expliquent également que les AD ont une meilleure efficacité et qu'ils peuvent être utilisés en relais de la rasagiline. C'est pourquoi cette séquence de traitement a été favorisée dans le modèle et non l'inverse, à savoir, offrir l'alternative rasagiline lorsque ropinirole n'est plus suffisamment efficace. De plus, conformément au Résumé Caractéristique des produits (RCP) [59,60], l'association rasagiline-AD n'a pas été examinée puisqu'elle n'est pas approuvée dans le traitement de la maladie de Parkinson débutante, même si en pratique courante certains médecins l'utilisent.

Lorsque les patients sont traités par LD, ils restent sous ce traitement jusqu'à la fin du modèle et peuvent connaître ou non des dyskinésies. L'apparition de ces dyskinésies sous LD est considérée comme l'état absorbant du modèle.

Le modèle a estimé les différences entre les deux stratégies en termes de temps pour retarder le début de traitement par LD, et donc l'apparition des dyskinésies, de coûts directs associés à la maladie dans une perspective NHS (National Health Service) et d'utilité (QALY).

C. Données du modèle

1. Sources des données cliniques et probabilités de transition

Les données cliniques et les probabilités de transition (probabilité de passer d'un état de santé à un autre) sont issues d'essais cliniques randomisés impliquant des patients traités pour une maladie de Parkinson débutante. Les probabilités utilisées pour la rasagiline ont été calculées depuis l'étude TEMPO [61-63] et les probabilités pour ropinirole ont été dérivées des résultats publiés par Rascol et al. [64]

L'étude TEMPO est un essai randomisé où 404 patients atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique ont reçu en double-aveugle rasagiline ou placebo pendant six mois, suivi de six mois de traitement par rasagiline pour tous les patients. Au-delà de cette première année, un suivi naturaliste dans le cadre d'un essai ouvert à long terme [65] a permis de suivre le devenir des patients. A partir de cette étude, le pourcentage de patients traités par AD, par LD et le temps nécessaire pour avoir recours à ces traitements ont été calculés. Pour résumer, les probabilités de transition pour les patients traités par rasagiline des cycles 1 et 2 sont issues de l'étude TEMPO et pour les autres cycles de l'étude en ouvert (cf. tableau 6).

Tableau 6 : Probabilités de changer de traitement par cycle en fonction du traitement sous lequel se trouve le patient

Probabilités de transition d'un état de santé à un autre en fonction du cycle			
Cycle	De rasagiline à ropinirole (PSG 2002, 2004; Lew et al. 2005)	De rasagiline à lévodopa (PSG 2002, 2004; Lew et al. 2005)	De ropinirole à lévodopa (Rascol et al. 2000)
1	0.04	0.03	0.10
2	0.16	0.09	0.10
3	0.22	0.09	0.10
4	0.14	0.03	0.10
5	0.12	0.07	0.10
6	0.16	0.05	0.10
7	0.20	0.05	0.10
8	0.06	0.00	0.10
9	0.04	0.10	0.10
10	0.08	0.08	0.10

L'étude ropinirole est une étude randomisée en double-aveugle comparant l'efficacité du ropinirole à la LD pour 268 patients parkinsoniens pour une durée de cinq ans. Lorsque les symptômes n'étaient plus suffisamment contrôlés par le traitement à l'étude, les patients pouvaient recevoir une dose supplémentaire de LD administrée en étude ouverte. Le critère d'efficacité primaire était la survenue de dyskinésies. Grâce à ces données publiées les probabilités par cycle de passer de ropinirole à LD ont été calculées en utilisant la méthode de Sonnenberg [54]. Celle-ci permet d'obtenir des données par cycle à partir d'un résultat global obtenu à la fin d'une période. Dans notre étude, Rascol et al. ont publié le pourcentage global de patients qui sont passés de ropinirole à lévodopa au bout de cinq ans. A partir de ce pourcentage, la méthode de Sonnenberg permet de calculer un pourcentage pour chaque cycle en fonction de la durée du cycle (six mois dans notre cas). La probabilité de survenue de dyskinésies d'un patient sous LD est également issue des ces données publiées.

2. Coûts

Les études s'intéressant aux coûts de la maladie de Parkinson sont rares et l'évaluation des coûts indirects est difficile à réaliser. Le modèle cible les coûts totaux directs de la maladie au Royaume-Uni dans une perspective NHS et inclus les coûts directs médicaux NHS, les coûts des services sociaux, les coûts des dépenses privées et les coûts des traitements. Hormis les coûts de traitement, tous les autres coûts sont issus de l'étude publiée par Findley [41]. Cette étude a mesuré l'impact économique de la maladie au Royaume-Uni et a permis de décomposer les coûts totaux directs de la maladie par groupes de patients déterminés selon leur score de H&Y.

Pour les patients traités en monothérapie (rasagiline ou ropinirole) nous avons attribué les coûts directs (sauf coût de traitement) des patients à un stade H&Y égal à 2, publiés par Findley (cf. tableau 7) puisque dans les essais cliniques de rasagiline et ropinirole les patients ont en moyenne un H&Y = 2 ($1,9 \pm 0,5$ pour rasagiline et $2,0 \pm 0,5$ pour ropinirole).

Tableau 7 : Coûts totaux directs semestriels (par cycle) de la maladie de Parkinson pour les patients H&Y 2 (adapté de Findley et al. 2003)

Postes de coûts	Coûts (£ en 1998) ⁱ
Total NHS	721,00
Services sociaux	425,50
Traitement	636,67
Dépenses privées	409,00
Total	1 532,0
Total sans traitement	895,83

Les coûts de traitement ont été calculé par le modèle en fonction de la posologie et du coût unitaire de rasagiline ou de ropinirole au Royaume-Uni (cf. section : coûts de traitement).

ⁱ Les coûts ont été actualisés en fonction du taux d'inflation indexé sur la consommation depuis 1998 <http://stats.oecd.org/wbos/default.aspx?querytype=view&queryname=221>

Pour les patients traités par LD sans dyskinésie, les coûts directs attribués (traitement compris) étaient la moyenne des coûts pour des patients avec un H&Y entre 2 et 3, présentés par Findley.

Péchevis et al. ont étudiés les coûts de santé dans 3 pays européens (France, Allemagne, Royaume-Uni) pour des parkinsoniens avec un H&Y compris entre 2 et 4, avec et sans dyskinésie. Cette étude établit que les patients traités par LD présentant des dyskinésies ont un coût direct 1,7 fois plus élevé que des patients traités par LD sans dyskinésie. Ce ratio nous a permis d'obtenir les coûts directs pour les patients traités par LD avec dyskinésie.

Coûts des traitements

Les coûts des traitements en monothérapie (rasagiline et ropinirole) calculés par le modèle se basent sur la forme du médicament la plus couramment vendue aux prix grossistes NHS [65] en fonction de la dose journalière définie (ddd : defined daily dose) fixée par l'OMS.

Coût de la rasagiline

Selon les RCP, la dose journalière est de 1 mg sans augmentation possible. Pour une ddd de 1 mgⁱⁱ le coût quotidien NHS de la rasagiline est de £2,21.

Coût du ropinirole

Le calcul du coût du ropinirole est également basé sur le prix grossiste NHS de la formulation la plus vendue (2mg, 84 comprimés à £0,492/mg) et en tenant compte de l'augmentation de dose possible selon le RCP (cf. tableau 8). Comme il n'existe pas de schéma précis d'augmentation de dose de ropinirole au cours de la maladie, il a été supposé que la dose de ropinirole augmentait linéairement de 3 mg (soit £1,47) pour le cycle 1, c'est à dire la dose recommandée après la phase de titration initiale et la dose minimale pour laquelle une réponse

ⁱⁱ <http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/index.php?query=N04BD02>

au traitement peut être observée (selon les RCP), jusqu'à 16,5 mg (£8,11) après 5 ans de traitement, dose maximale recommandée par le RCP.

Tableau 8 : Évolution du coût journalier de ropinirole par période de six mois tout au long des cinq années du modèle

Cycle	Coûts journaliers (£)
1	1,47
2	2,21
3	2,95
4	3,69
5	4,42
6	5,16
7	5,9
8	6,64
9	7,37
10	8,11

3. QALYs

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature des données de QALYs spécifiquement liées aux dyskinésies. Par conséquent, les QALYs publiés par Palmer et al. [66] ont été utilisés. Ces derniers ont collecté des données de QALYs concernant des patients parkinsoniens présentant ou non des fluctuations motrices. Or d'après les publications de Mardsen [67], Fenelon [68] et King [69], les patients souffrant de dyskinésie présentent également des fluctuations motrices, qui surviennent en même temps. La valeur des QALYs pour ces fluctuations motrices a donc été attribuée pour les patients ayant des dyskinésies (cf. tableau 9).

Tableau 9 : Valeur des QALYs selon l'état de santé, adapté de Palmer et al.

Etats de santé	Fluctuations motrices	QALYs	QALYs pondérés
Monothérapie	Pas de off-time	0.83	0.83
Lévodopa sans dyskinésie	Pas de off-time	0.72	0.72
Lévodopa avec dyskinésie	1-25% off-time	0.51	0.48
	26-50% off-time	0.47	
	51-75% off-time	0.37	
	>75% off-time	0.17	

4. Analyses de sensibilité

Un certain nombre d'hypothèses ont dû être posées afin de réaliser ce modèle pour plusieurs raisons :

- La simplification de la réalité par la modélisation,
- L'estimation de certains paramètres lorsque la donnée n'est pas disponible (par exemple l'évolution de la dose de ropinirole, la valeur des QALYs associés aux dyskinésies),
- La prise en compte la variabilité inhérente aux différents paramètres implémentés.

Afin de vérifier la robustesse des résultats produits par le modèle suite à ces hypothèses des analyses de sensibilité sont indispensables.

Comme aucune donnée précise n'a été retrouvée sur l'évolution du dosage de ropinirole au cours de la maladie en pratique courante, une analyse avec une dose fixe de ropinirole tout au long du modèle a été réalisée. La dose considérée est celle définie par la dddⁱⁱⁱ, soit 6 mg par jour.

Puisque la valeur des QALYs choisie n'est issue que d'une seule source et non directement liée aux dyskinésies, il a été décidé arbitrairement de faire varier la valeur de ces QALYs de plus ou moins 10%.

ⁱⁱⁱ <http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/index.php?query=N04BC04>

5. Taux d'actualisation

Suivant les recommandations du NICE, un taux d'actualisation de 6% sur les coûts et de 1,5% sur les paramètres cliniques ont été appliqués.

Le logiciel utilisé pour entreprendre ces analyses est TreeAge software DATA 4.0.

D. Résultats

Pour une durée de traitement de 5 ans, la stratégie qui utilise rasagiline en monothérapie, pour initier le traitement de la maladie de Parkinson, met en évidence une diminution des coûts (de l'ordre de 20%), un début de traitement par LD et des dyskinésies induites plus tardif et une augmentation des QALY, en comparaison avec un traitement initié par ropinirole (cf. tableau 10).

Tableau 10 : Résultats comparant la stratégie rasagiline à la stratégie ropinirole

	Stratégie rasagiline	Stratégie ropinirole	Delta
Coûts (£)	13 789	16 643	-2 854
Début du traitement par lévodopa (années)	3,42	2,97	0,45
Survenue des dyskinésies (années)	4,49	4,35	0,14
QALYs	3,63	3,49	0,14

Résultats des analyses de sensibilité

Dans le cadre d'une approche conservatrice où les patients étaient traités par une dose fixe de ropinirole (6mg) tout au long des cycles, la stratégie rasagiline était également supérieure en termes de coûts (réduction de 10%), les autres résultats ne variant pas (cf. tableau 11).

Tableau 11 : Résultats comparant la stratégie rasagiline à la stratégie ropinirole (dose fixe)

	Stratégie rasagiline	Stratégie ropinirole	Delta
Coûts (£)	13 789	15 307	-1 518
Début du traitement par lévodopa (années)	3,42	2,97	0,45
Survenue des dyskinésies (années)	4,49	4,35	0,14
QALYs	3,63	3,49	0,14

L'analyse faisant varier la valeur des QALY de plus ou moins 10% montre également la même tendance, qui permet de confirmer les résultats initiaux avec des QALY augmentés de l'ordre de 5% (cf. tableau 12) en faveur de la stratégie rasagiline.

Tableau 12 : Variation de la valeur des QALY en fonction des stratégies de traitement

	Stratégie rasagiline	Stratégie ropinirole	Delta
Base	3,63	3,49	0,14
- 10%	3,28	3,15	0,13
+ 10%	3,98	3,83	0,15

V. Discussion

A. *Discussion du modèle présenté*

La comparaison des deux stratégies de traitement pour des patients en début de maladie de Parkinson montre que l'initiation du traitement par rasagiline est coût-efficace. Cette stratégie est moins onéreuse, retarde l'initiation de lévodopa et donc la survenue de dyskinésies liées et augmente le temps passé en bonne santé (QALY).

Cette étude comporte bien entendu des limites :

- Tout d'abord les limites générales liées à l'évaluation médicoéconomique et au modèle de Markov vues précédemment, même s'il s'agit de la méthode de comparaison la plus appropriée, validée [54] et la plus largement répandue,
- Ensuite, une autre limite est relative au choix des stratégies de traitement adopté. Il est reconnu par les médecins, qu'en pratique, la rasagiline et les AD sont associés dans le traitement de la maladie. Cette utilisation se faisant en dehors des RCP des médicaments ainsi que l'absence de données publiées à ce sujet ne nous permet pas de modéliser cette possibilité,
- Aussi, les paramètres du modèle, notamment les probabilités de transition, proviennent de résultats d'essais cliniques randomisés incluant des patients "idéaux" qui ne représentent pas la majorité des patients parkinsoniens. Les résultats du modèle ne reflètent peut-être pas ce qui peut se passer en réalité.

Plus concrètement, les données sociodémographiques et les scores de Hoehn et Yahr des deux populations des essais thérapeutiques pour rasagiline et ropinirole sont comparables mais d'autres données diffèrent telles que la durée de la maladie au moment de l'inclusion et les scores UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) [70] (échelle clinique d'évaluation globale de la maladie, explorant divers domaines tels que cognition, activités motrices et de la vie quotidienne, complications

des traitements) ne sont pas identiques. Ainsi, la population de l'étude ropinirole est atteinte depuis plus longtemps par la maladie. De plus, une partie de cette population (45%) est traitée par d'autres antiparkinsoniens comme la sélégiline. Ces différences ne semblent pas devoir favoriser l'une ou l'autre des stratégies mais cela reste incertain.

Cependant, ces deux études sont les plus proches en terme de population trouvées dans la littérature et seules des données épidémiologiques de grande échelle pourraient permettre de vérifier les résultats obtenus.

Notre revue de la littérature nous a permis d'identifier neuf autres évaluations économiques de la maladie de Parkinson utilisant une modélisation de Markov.

- Six d'entre-elles sont des études de coût-utilité à un stade tardif de la maladie qui se concentrent sur l'évaluation des traitements associés à la lévodopa (Nuitjen [71], Shimbo [72], Linna [73], Palmer [74], Findley [75] et Hudry [76]). Ces modèles utilisent les stades de H&Y ainsi que le pourcentage de temps passé par le patient avec ou sans fluctuations motrices comme état de santé,
- Les trois autres modèles étudient l'utilisation de différents traitements en monothérapie au début de la maladie. Davey et al. [77] en 2001 ont publié une étude de coût-efficacité comparant pergolide à bromocriptine, deux agonistes dopaminergiques de 1^{ère} génération, dérivé de l'ergot de seigle, d'efficacité moindre que les agonistes de 2^{ème} génération (ropinirole, pramipexole). L'étude montre que le pergolide permet une évolution moins rapide vers des stades supérieurs de H&Y, à moindre coût (1000 \$ sur 10 ans). Depuis, le pergolide a été retiré du marché aux USA en 2007 en raison du risque de survenue de valvulopathies cardiaques. En France, ces prescriptions sont contrôlées. Smala et al. [78] en 2003 ont étudié la coût-efficacité de la cabergoline, agoniste dopaminergique de 1^{ère} génération également suspecté de

favoriser l'apparition de valvulopathies cardiaques, vs. lévodopa, le gold standard en terme d'efficacité, sur une période de dix ans. L'étude démontre que pour les patients de moins de soixante ans, la lévodopa est plus efficace et moins chère. Pour les patients de soixante ans et plus, la cabergoline est dite coût-efficace. Ceci est essentiellement dû au nombre de complications motrices évitées. De plus, les auteurs concluent que le ratio coût-efficacité est comparable à ceux d'autres traitements couramment employés. Mais l'efficacité est exprimée par un score multipliant H&Y et UPDRS, qui n'a jamais été utilisé par ailleurs. Aussi de nombreux biais ont par la suite été identifiés. Roch et al. [79] en 2006 ont présenté une version précédente du modèle rasagiline développé dans cette thèse. Il s'agissait d'un modèle de coût-efficacité qui ne comprenait pas d'état de santé incluant la survenue de dyskinésies. L'état absorbant était la mise sous lévodopa et le critère d'efficacité était le temps passé sans lévodopa. Le reproche majeur fait à ce modèle, par les critiques d'un journal scientifique, était lié à ce critère d'efficacité jugé non pertinent. De plus, l'absence de QALY dans l'étude a également été soulignée comme un facteur affaiblissant l'intérêt d'un tel modèle.

Aussi notre modèle qui compare des stratégies de traitement et non directement des traitements entre eux, n'a pas d'équivalent et ses résultats sont difficilement comparables avec les autres données de la littérature. Nous pouvons conclure qu'il semble qu'il y ait un réel intérêt médical, confirmant les arguments présentés par Hauser et Zesiewicz [58], et économique à débiter le traitement de la maladie de Parkinson par la rasagiline car cela permet de retarder l'apparition de dyskinésies liées à la lévodopa, grandement consommatrices de ressources et très invalidantes pour les patients. Seules des études épidémiologiques peuvent confirmer ces dires et vérifier la véracité des résultats obtenus par cette modélisation.

B. Le futur de l'évaluation pharmacoéconomique

1. Harmonisation des pratiques

Afin d'évaluer un médicament d'un point de vue économique, différentes méthodes existent et sont employées en fonction de la question que l'on se pose, des données disponibles afin de refléter au mieux la réalité. L'analyse coût-utilité est la plus recommandée par les organismes (NICE) qui jugent de cet intérêt médicoéconomique.

Mais dans le cadre général de l'évaluation du médicament très peu d'autorités ont les compétences nécessaires pour juger la pertinence des analyses réalisées et les résultats qui en découlent. Ainsi, la plupart des pays ne sont pas encore en mesure de prendre en compte de telles données pour évaluer le médicament et s'en tiennent aux données d'efficacité et de tolérance des essais cliniques. En Europe, hormis le Royaume-Uni familier avec l'utilisation de données économiques et quelques pays nordiques (Finlande, Suède), les autres pays n'ont pas encore rassemblé tous les moyens techniques et humains pour les prendre en compte.

Pourtant, à une époque où l'innovation thérapeutique est de plus en plus rare et où les questions budgétaires prennent de plus en plus d'importance, il apparaît fondamental de pouvoir différencier deux médicaments en fonction des coûts à long terme qui peuvent être engendrés ou évités. La volonté des autorités va clairement dans ce sens. Ainsi l'HAS et l'IQWiG sont en train de mettre en place leur structure d'évaluation médicoéconomique qui devrait être opérationnelle d'ici 3 à 5 ans. Ils sont également en concertation avec le NICE afin d'harmoniser l'évaluation médicoéconomique et de disposer de guides méthodologiques communs. En ce qui concerne les décideurs, certains ont développé et publié des standards méthodologiques pour l'évaluation tels que CCOHTA (Canada), PHS Panel (USA), AMCP (USA). Néanmoins, trop peu encore se sont engagés dans cette démarche. Les universitaires se positionnent comme force de proposition dans le domaine.

A ce jour trente-deux guides d'évaluation médicoéconomiques issus de 28 pays ont déjà été rédigés [80]. Soulignons que selon les pays et les auteurs de ces guides, les méthodes préconisées sont multiples. Par exemple, pour le choix du comparateur, douze démarches différentes sont présentées dans l'ensemble de ces guides. De même, le choix de la méthodologie des analyses de sensibilité n'est pas universel puisque sept différentes sont préconisées et que dix des trente-deux guides ne donnent aucune spécification [81]. En France, le guide a été réalisé par le Collège des Economistes de la Santé en Juillet 2003 [82]. La perspective d'harmonisation deviendra une nécessité. Dans l'attente d'une politique commune, un document de référence international pourrait être élaboré, applicable par chaque état membre en cohérence avec ses processus réglementaires. Pour cela, les débats actuels entre experts de différents pays doivent se poursuivre. Les panels comme HARMET (Harmonization by Consensus of the Methodology for Economic Evaluation of Health Care Technology) [83] ou EUROMET (European Network on Methodology and Application of Economic Evaluation Techniques) [84] travaillent à mettre en évidence les points de consensus entre les différents référentiels existants, à améliorer les standards méthodologiques par la mise en commun des expertises et à permettre de comparer les études entre elles. Mais à ce jour, peu d'éléments concrets en sont ressortis.

Des réflexions et discussions mondiales sont également engagées. L'ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) anciennement APOR (Association for Pharmacoeconomics and Outcome Research) en place depuis 1995, est une organisation externe qui contribue à recommander des standards. L'ISPOR travaille en relation avec la PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) et des organismes de santé américains pour énoncer une politique générale de collaboration. L'objectif est de multiplier discussions et partenariats pour établir des standards aboutissant à une meilleure compréhension par les décideurs.

2. Moralisation des résultats

Au moment où le capitalisme se doit d'être moralisé, il est également nécessaire de ne pas oublier l'intérêt du patient. A notre époque, un médicament comme l'aspirine n'aurait jamais obtenu d'AMM en raison de ses effets secondaires gastro-intestinaux, certains médicaments ne verront peut-être jamais le jour au regard de résultats faisant suite à une analyse pharmacoéconomique.

En effet, les autorités ne peuvent perdre de vue que le patient et sa santé doivent rester au centre des débats avant toutes considérations économiques. Ce qui n'est pas toujours le cas, en ce qui concerne les principes édictés et les récentes décisions prises par le NICE. Ainsi, il est écrit par le NICE [85], que pour des maladies orphelines dont les coûts de traitement annuels varient de £50000 à plus de £300000, les critères d'évaluation (seuil de £50000/QALY) concluraient certainement à l'absence de coût-efficacité de tels produits et qu'il est plus qu'improbable qu'ils soient recommandés. Un autre exemple concret plus récent concerne l'évaluation des traitements de la maladie d'Alzheimer par le NICE. Plusieurs médicaments sont sur le marché : les anticholinestérases au nombre de trois (Donépézil, Galantamine, Rivastigmine) et la Mémantine. Les anticholinestérases sont indiqués comme traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. La Mémantine est indiquée pour le traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. Leur efficacité a été montrée à travers les méta-analyses de la Cochrane review [86-89] et leur utilisation est préconisée par les référentiels des sociétés savantes internationales [90]. En 2007, le NICE a rendu publique son évaluation concluant à une efficacité modeste des médicaments. De plus, une évaluation pharmacoéconomique de ces médicaments, utilisant un modèle de Markov identique a été réalisée. Ce modèle ne tenait pas compte de tous les types de coûts indirects de la maladie, pourtant très importants dans cette pathologie, et de la charge de la maladie du point de vue de

l'aidant et de sa qualité de vie. Les résultats de ce modèle « tronqué » avec un ratio coût par QALY peu favorable à ces médicaments a poussé le NICE aux recommandation suivantes :

- Les 3 inhibiteurs de la cholinestérase sans distinction sont recommandés comme optionnels dans la maladie d'Alzheimer modérée,
- La mémantine n'est pas recommandée chez les patients avec une maladie d'Alzheimer modérément sévère à sévère.

En septembre 2007, l'affaire a été portée devant la justice britannique par quelques-unes des entreprises fabricantes et les associations de patients se sont insurgées contre cette décision du NICE qui prive les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer modérée de traitements disponibles dans les autres pays européens, hormis l'Estonie, la Lituanie et Malte [91].

Ainsi, l'Europe se doit d'uniformiser ses pratiques en termes d'évaluation économique, mais ne doit pas le faire au détriment des patients et de leur entourage.

C. Epidémiologie et pharmacoéconomie

L'évaluation pharmacoéconomique utilise le plus souvent des données issues des essais cliniques. Intégrer des données épidémiologiques et plus précisément des études observationnelles est une étape incontournable pour améliorer la véracité des résultats des modélisations et se rapprocher un peu plus de la réalité. En pharmacoépidémiologie, une enquête est qualifiée d'observationnelle si l'on peut affirmer que tout se serait passé de la même façon, s'il n'y avait pas eu d'étude. Ces enquêtes essaient d'appréhender les effets des comportements médicaux et l'impact de l'observance sur l'efficacité. Elles s'efforcent d'identifier les trajectoires des patients dans le système de soins et de dénombrer leurs contacts avec les professionnels de santé ou les établissements. L'intérêt majeur des études observationnelles est qu'elles partent des réalités de terrain pour les décrire de la manière la plus fidèle possible. Les méthodes statistiques qui sont utilisées pour les analyser permettent

d'identifier des groupes homogènes de patients en catégorisant les paramètres qui les différencient et de contrôler les facteurs de confusion qui pourraient biaiser leurs conclusions. Leur inconvénient majeur est qu'elles ne comportent pas de comparateur [92]. Mais elles ont un rôle important à jouer dans l'évaluation épidémiologique, de la charge de la maladie, des modalités de traitement, de la compliance, de la persistance et autres résultats de santé.

Ces études ont une valeur ajoutée tout au long du développement d'un médicament. Au stade précoce, elles permettent une meilleure compréhension de l'épidémiologie de la maladie et de la pratique médicale. Après l'aval de l'EMA (European Medicines Evaluation Agency) et le lancement du médicament elles permettent l'évaluation de l'efficacité et l'apport de données locales aux autorités nationales.

En cela le SMC (Scottish Medicines Consortium) et le SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) ont bien conscience de l'apport de ce type de données mettant en garde contre la valeur des données des essais cliniques qui ne fourniraient pas les meilleures preuves d'efficacité dans la pratique médicale [93].

Ainsi, lorsqu'un modèle basé sur les résultats des essais cliniques pourrait être soumis lors des premières négociations de prix et remboursement, quelques années plus tard, la « même » évaluation médicoéconomique pourrait être soumise à nouveau. Cette fois-ci, elle pourrait se baser sur des données épidémiologiques collectées en vie réelle, et ainsi servir lors des renégociations avec les différentes autorités. Cela aurait l'avantage de venir confirmer la première évaluation et apporter du crédit au médicament ciblé. Ce type de démarche est déjà répandu concernant l'efficacité du médicament. Ainsi, lors des négociations nationales il n'est pas rare d'avoir une requête des autorités stipulant que l'efficacité prouvée du médicament lors des essais thérapeutiques doit être vérifiée quelques années après sa mise sur le marché par une étude épidémiologique avec un design approprié. Ce design est décidé en collaboration entre l'industrie et les autorités de santé. Il pourrait en être de même pour

l'évaluation économique et il semble qu'à l'avenir de plus en plus de collaborations entre industrie pharmaceutique et professionnels de santé vont se développer pour le bien de l'évaluation économique et des patients.

VI. Conclusion

Les différentes méthodes d'évaluation économique du médicament sont parfois pris en compte par les autorités de santé afin dans les négociations de prix et remboursement des médicaments qui sont mis sur le marché. Le nombre des autorités prenant réellement en compte s'accroît à une époque où les restrictions budgétaires sont grandes, notamment dans le domaine de la santé. Afin que ces données soient de mieux en mieux prises en compte, la méthodologie de ce type d'évaluation se doit d'être encadrée au même titre que peut l'être la méthodologie des essais cliniques afin d'éviter de possibles dérives, d'autant que les compétences pour juger de la qualité des connaissances soumises au regard des autorités et des publications ne sont pas très répandues.

Majoritairement l'évaluation médicoéconomique est basée sur des données issues des essais cliniques, indispensables pour juger de l'efficacité des médicaments, mais qui ne permettent pas de juger de l'efficience des médicaments en vie réelle. Dans ce contexte, les données issues d'études observationnelles vont prendre un essor croissant et amener l'industrie pharmaceutique à travailler plus en avant avec les professionnels de santé hospitalo-universitaires. Comme la santé publique au sein de l'hôpital, l'épidémiologie et l'économie de la santé dans l'industrie pharmaceutique, en sont, dans des mesures financières différentes, les parents pauvres. Mais lorsque leur importance sera unanimement reconnue et que des collaborations étroites privé-public seront monnaie courante, nul doute que c'est la population de patients que nous sommes qui en bénéficiera.

VII. Bibliographie

- 1 Samuelson P. Economics: An Introductory Analysis. McGraw-Hill, 1948. Nombreuses rééditions et traduction française sous le titre L'économie, Paris, A. Colin, 1983, puis, en collaboration avec W. Nordhaus sous le titre Économie, Paris, Economica, 2000
- 2 Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 2e édition, Oxford University Press, 1997
- 3 Eisenberg J. Clinical economics: a guide to the economic analysis of clinical practices. JAMA 1989;262(20):2879-86
- 4 Jönsson B, Horisberger B., Bruguera M, Matter L. Cost-benefit analysis of hepatitis B vaccination. A computerized decision model for Spain. Intern J Technol Assess health Care 1991, 7: 379-402
- 5 Dranove D. Measuring costs. In: Sloan F (ed.). Valuing health care – costs, benefits, and effectiveness of pharmaceuticals and other medical technologies. Cambridge: Cambridge University Press, 1995:61-76
- 6 Koopmanschap M, Rutten F. A practical guide for calculating indirect costs of disease. Pharmacoeconomics 1996;10(5):450-6
- 7 Liljas B. How to calculate indirect costs in economic evaluations. Pharmacoeconomics 1997;13(1):1-7
- 8 Sloan F (ed.). Valuing health care – costs, benefits, and effectiveness of pharmaceuticals and other medical technologies. Cambridge: Cambridge University Press, 1995
- 9 von Neumann J, Morgenstern O. Theory of games and economic behaviour. 1944 Princetown University Press, Princetown, New Jersey
- 10 The EuroQoL Group. EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 1990; 16: 199-208
- 11 Klarman H, Francis J, Rosenthal G. Cost-effectiveness analysis applied to the treatment of chronic renal disease. Med. Care. 1968;6(1):48-54
- 12 Weinstein M, Stason W. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. , New Eng. J. Med. 1977 Mar;296(13):716-21
- 13 Mehrez A, Gafni A. Quality-adjusted life-years, utility theory and health years equivalents. Medical Decision Making 1989;9:142-9
- 14 Tan-Torres Edejer T, Baltussen R, Adam T et al. WHO guide to cost-effectiveness analysis. World Health Organization, Geneva. 2003

- 15 Nord E, Richardson J, Macarounas-Kirchmann K. Social evaluation of health care versus personal evaluation of health states. *Int. J. Technology Assessment in Health Care* 1993;9(4):463-78
- 16 Robinson R. Costs and cost-minimisation analysis. *BMJ* 1993;307:726-8
- 17 Luce B, Elixhauser A (eds). *Standards for socio-economic evaluation of health care products and services*. Berlin: Springer, 1980
- 18 Drummond M. Issues in the conduct of economic evaluations of pharmaceutical products. *Pharmacoeconomics* 1994;6(5):405-411
- 19 Johansson PO. *Evaluating health risks*. Cambridge university Press. Cambridge. 1995
- 20 Johannesson M. *Theory and methods of economic evaluation of health care*. Kluwer, Dordrecht. 1996
- 21 Olsen JA, Donaldson C. Helicopters, hearts and hips: sing willingness-to-pay to set principles for public setor health care programmes. *Social Science and Medicine*. 1998 Jan;46(1):1-12
- 22 Cairns J. Discounting and health effects for medical decisions. In *valuing health care: costs, benefits and effectiveness of pharmaceuticals and medical technologies* (ed F.A. Sloan), pp,123-45. Cambridge University Press, New York. 1992
- 23 Gold M, Siegel J, Russell L, Weinstein M. (ed.). *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford University Press, New Yok. 1996
- 24 Butler J. Welfare economics and cost-utility analysis. In: Zweifel P, Frech H (eds). *Health economics worldwide*. Dordrecht: Kluwer 1990:143-57
- 25 Gerard K. Cost-utility in practice: a policy maker's guide to the state of the art. *Health Policy* 1992;21:249-79
- 26 Robinson R. Cost-utility analysis. *BMJ* 1993;307:859-62
- 27 Briggs A, Gray A. Using cost effectiveness information. *BJ* 2000;320-246
- 28 Gerard K, Mooney G. QALY league tables: handle with care. *Health Econ*. 1993;2:59-64
- 29 Fineberg HV. Decision trees: construction, uses, and limits. *Bulletin du cancer* 1980 ;67 :395-404
- 30 Weinstein MC, Fineberg HV. *Clinical decision analysis*. Saunders, Philadelphia. 1980
- 31 Béresniak A, Duru G. *Economie de la Santé*, 4ème édition, 1997. Edition Masson

- 32 Rodríguez Barrios JM, Serrano D, Monleón T, Caro J. Discrete-event simulation models in the economic evaluation of health technologies and health products. *Gac Sanit.* 2008 Mar-Apr;22(2):151-61
- 33 Marsden C, Parkes J. "On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1976;1:292-6
- 34 Nutt J, Holford N. The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order. *Ann Neurol* 1996;39:561-73
- 35 Obeso J, Rodriguez-Oroz M, Chana P et al. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55(11 Suppl 4):S13-20
- 36 Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord* 2005;20 Suppl 11:S11-16
- 37 Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000;123:2297-305
- 38 Müller T, Russ H. Levodopa, motor fluctuations and dyskinesie in Parkinson's disease. *Expert Opin. Pharmacother* 2006;7(13): 1715-1730
- 39 Damiano AM, McGrath MM, Willian MK, Snyder CF, LeWitt PA, Reyes PF, Richter RR, Means ED. Evaluation of a measurement strategy for Parkinson's disease: assessing patient health-related quality of life. *Qual Life Res.* 2000 Feb;9(1):87-100
- 40 Hagell P, Nordling S, Reimer J et al. Resource use and costs in a Swedish cohort of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:1213-20
- 41 Findley L, Aujla M, Bain P et al. Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom. *Mov Disord* 2003;18:1139-45
- 42 Péchevis M, Clarke CE, Vieregge P, Khoshnood B, Deschaseaux-Voinet C, Berdeaux G, Ziegler M. Effects of dyskinesia in PD on QoL and health-related costs: a prospective European study. *Eur J Neu* 2005;12:956-963
- 43 Maurel F, Lilliu H, Le Pen C. Social and economic cost of L-Dopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris).* 2001 May;157(5):507-14
- 44 Miyasaki J, Martin W, Suchowersky O et al. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2002;58:11-17
- 45 Péchevis M, Clarke C, Vieregge P et al. Direct and indirect costs of Parkinson's disease and L-dopa induced dyskinesia: a prospective European study. *Parkinsonism Relat Dis* 2001;7 Suppl:S1-S133

- 46 LePen C, Wait S, Moutard-Martin F et al. Cost of illness and disease severity in a cohort of French patients with Parkinson's disease. *Pharmacoeconomics* 1999;16:59-69
- 47 Parkinson's disease: diagnosis and management in primary and secondary care. NICE guidelines. June 2006. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg035niceguideline.pdf>
- 48 Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C; European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2006 Nov;13(11):1170-85
- 49 ALD n° 16 - Guide médecin sur le syndrome parkinsonien dégénératif ou secondaire non réversible.
- 50 IMS Health. IMS Retail Drug Monitor. May 2006
- 51 PSG. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol*. 2002 Dec;59(12):1937-43
- 52 Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E; LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2005 Mar 12-18;365(9463):947-54
- 53 Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967 May;17(5):427-42.
- 54 Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993;13:322-38
- 55 Parashos S, Maraganore D, O'Brien P, Rocca W. Medical services utilization and prognosis in Parkinson disease: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2002;77:918-25
- 56 Bonuccelli U. Comparing dopamine agonists in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2003;16(Suppl 1):S13-19
- 57 IMS Health. IMS Retail Drug Monitor. May 2006
- 58 Hauser RA, Zesiewicz TA. Advances in the pharmacologic management of early Parkinson disease. *Neurologist*. 2007 May;13(3):126-32
- 59 Azilect®. Summary of Product Characteristics. Revised on 10 June 2005
- 60 Requip®. Summary of Product Characteristics. Revised on 2nd August 2002

- 61 Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002;59:1937-43
- 62 Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;61:561-6
- 63 Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, Ondo WG, Wojcieszek J, Fitzer-Attas CJ; on behalf of the TEMPO Open-label Study Group. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008 Dec 11;24(4):562-571
- 64 Rascol O, Brooks D, Korczyn A, De Deyn P, Clarke C, Lang A. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1484-91
- 65 Prescription Pricing Authority. National Health Service England and Wales Electronic Drug Tariff. <http://www.ppa.org.uk/index.htm>. Accès le 23 Octobre 2006
- 66 Palmer CS, Schmier JK, Snyder E, Scott B. Patient preferences and utilities for 'off-time' outcomes in the treatment of Parkinson's disease. *Qual Life Res.* 2000;9(7):819-27
- 67 Marsden CD. Parkinson's disease. *Lancet.* 1990 Apr 21;335(8695):948-52
- 68 Fénelon G. Parkinson disease. Etiology, physiopathology, diagnosis, development, treatment. *Rev Prat.* 1996 Nov 1;46(17):2137-44
- 69 King DB. Parkinson's disease--levodopa complications. *Can J Neurol Sci.* 1999 Aug;26 Suppl 2:S13-20
- 70 Fahn S, Elton RL, UPDRS Program Members. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinson's disease, Vol. 2.* Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p 153-163, 293-304
- 71 Nuijten MJ, van Iperen P, Palmer C, van Hilten BJ, Snyder E. Cost-effectiveness analysis of entacapone in Parkinson's disease: a Markov process analysis. *Value Health.* 2001 Jul-Aug;4(4):316-28.
- 72 Shimbo T, Hira K, Takemura M, Fukui T. Cost-effectiveness analysis of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease in Japan. *Pharmacoeconomics.* 2001;19(8):875-86
- 73 Linna M, Taimela E, Apajasalo M, Marttila RJ. Probabilistic sensitivity analysis for evaluating cost-utility of entacapone for Parkinson's disease. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2002;2(2):91-97

- 74 Palmer CS, Nuijten MJ, Schmier JK, Subedi P, Snyder EH. Cost effectiveness of treatment of Parkinson's disease with entacapone in the United States. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(9):617-28
- 75 Findley LJ, Lees A, Apajasalo M, Pitkanen A, Turunen H. Cost-effectiveness of levodopa/carbidopa/entacapone (Stalevo) compared to standard care in UK Parkinson's disease patients with wearing-off. *Curr Med Res Opin*. 2005 Jul;21(7):1005-14
- 76 Hudry J, Rinne JO, Keränen T, Eckert L, Cochran JM. Cost-utility model of rasagiline in the treatment of advanced Parkinson's disease in Finland. *Ann Pharmacother*. 2006 Apr;40(4):651-7
- 77 Davey P, Rajan N, Lees M, Aristides M. Cost-effectiveness of pergolide compared to bromocriptine in the treatment of Parkinson's disease: a decision-analytic model. *Value Health*. 2001 Jul-Aug;4(4):308-15
- 78 Smala AM, Spottke EA, Machat O, Siebert U, Meyer D, Kohne-Volland R, Reuther M, DuChane J, Oertel WH, Berger KB, Dodel RC. Cabergoline versus levodopa monotherapy: a decision analysis. *Mov Disord*. 2003 Aug;18(8):898-905
- 79 Roch B, Eckert L, Guelfucci F, Cochran J, François C. A cost-effectiveness comparison of rasagiline with dopamine agonists for delaying levodopa use in early parkinsonian patients in the United Kingdom. 2nd ISPOR Asia-Pacific conference 5-7 March 2006, Shanghai, China
- 80 McGhan W, Al M, Doshi J, Kamae I, Marx S, Rindress D. ISPOR good practices for quality improvement of cost-effectiveness research task force report – draft report. <http://www.ispor.org/workpaper/healthscience/qi.asp>
- 81 Tarn T, Smith M. Pharmacoeconomic guidelines around the world. *ISPOR Connections* 2004;10(4):5
- 82 Collège des économistes de la santé (CES). Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé : recommandations méthodologiques. Juillet 2003 http://www.ces-asso.org/docs/Guide_Methodologique_CES_2003.pdf. Accès le 3 mai 2009
- 83 Goetghebeur MM, Rindress D. Towards a European consensus on conducting and reporting health economic evaluations--a report from the ISPOR Inaugural European Conference. *Value Health*. 1999 Jul-Aug;2(4):281-7
- 84 EUROMET 2004: The Influence of Economic Evaluation Studies on Health Care Decision-Making. A European Study Volume 64 Biomedical and Health Research. Edited by: S. Eberhardt, C. Stoklossa and J.M. Graf von der Schulenburg. July 2005, 216 pp. ISBN: 1-58603-529-0
- 85 <http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/smt/120705item4.pdf>. Accès le 2 mai 2009

- 86 Birks J, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD001190
- 87 Olin J, Schneider L. Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD001747
- 88 Birks J, Grinley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD001191
- 89 Areosa Sastre A, Sherriff F. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD003154
- 90 Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001;56(9):1154-66
- 91 [Alzheimer Europe](http://www.alzheimer-europe.org/?lm2=46D105432E15)<http://www.alzheimer-europe.org/?lm2=46D105432E15>. Accès le 16 août 2008
- 92 Launois R. L'évaluation socio-économique : une discipline entre recherche clinique et études observationnelles. Bulletin du cancer 2003;90(1):97-104
- 93 Annemans L, Aristides M, Kubin M. Real-life data: a growing need. ISPOR Connections. October 15, 2007

NOM : ARMAND PRENOM : Christophe

Titre de Thèse : ÉVALUATION MÉDICOÉCONOMIQUE DU MÉDICAMENT.
EXEMPLE D'UNE ÉTUDE DE COUT-UTILITÉ

RESUME (10 lignes)

- L'économie de la santé est une discipline de plus en plus prégnante notamment
 - dans le cadre de l'évaluation du médicament. Les analyses de coût-utilité sont les
 - plus appréciées par les autorités nationales même si les études de coût-efficacité,
 - coût-bénéfice et de minimisation des coûts sont aussi intéressantes en fonction des
 - données dont on dispose et des résultats que l'on souhaite obtenir. L'avenir de la
 - pharmacoéconomie est intimement lié à l'épidémiologie. Afin d'améliorer la véracité
 - des résultats obtenus par les techniques de modélisation, l'apport de données en
 - vie réelle est un plus par rapport aux données des essais cliniques. Les autorités
 - aptes à juger ces informations auraient alors plus de lisibilité pour juger de l'impact
 - économique de l'introduction sur le marché de nouveaux médicaments.
-

MOTS-CLES

Evaluation économique, coût-utilité, pharmacoéconomie, modélisation, épidémiologie