



Académie Universitaire
Wallonie-Europe



Université
de Liège

Faculté de Médecine
Département des Sciences de la Santé Publique
Epidémiologie et Santé Publique (Professeur J.-Y. Reginster)

Evaluation économique de la prise en charge de l'ostéoporose

Mickaël Hiligsmann

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de
Docteur en Sciences Médicales

Année académique 2009-2010

Thèse de doctorat soutenue le 8 février 2010 devant un jury composé de :

Adelin ALBERT	Université de Liège
Bernard AVOUAC	Hopital Henri Mondor, Créteil, France
Olivier BRUYÈRE	Université de Liège (Secrétaire du jury)
Jean-Michel CRIELAARD	Université de Liège
Olivier ETHGEN	Université de Liège
Henry-Jean GATHON	Université de Liège (Co-promoteur)
Jean-Marc KAUFMAN	Université de Gand
Jean-Yves REGINSTER	Université de Liège (Promoteur)
Florent RICHY	Université de Liège
Vincent SEUTIN	Université de Liège (Président du jury)

© Mickaël Hiligsmann, Université de Liège, 2010

Evaluation économique de la prise en charge de l'ostéoporose

RESUME

L'évaluation économique en santé a pour objectif d'évaluer la rentabilité relative d'actions de santé en comparant leurs implications en termes de coûts et leurs résultats. Cette discipline occupe une place croissante dans la prise de décisions de santé publique et est essentielle pour maintenir un système de soins de santé de qualité et accessible à tous. Son rôle devrait se renforcer dans le futur en raison des progrès constants de la médecine, de la limitation des budgets de santé publique et de la régulation accrue du secteur de la santé.

Ces dernières années, l'ostéoporose est devenue un véritable problème de santé publique. Cette maladie chronique se caractérise par une diminution de la masse osseuse et une détérioration de la micro-architecture du tissu osseux, conduisant à une fragilité osseuse accrue et à une augmentation du risque de fracture. Les fractures liées à l'ostéoporose sont responsables d'une morbidité élevée, d'un excès de mortalité et elles imposent un poids financier considérable à la société. Les dépenses de santé dévolues à cette maladie sont consacrées principalement à la prévention, au diagnostic et au traitement de l'ostéoporose et de ses conséquences. Dans un souci de rationaliser les décisions de santé publique, il est indispensable d'allouer efficacement les ressources disponibles. Dans cette perspective, l'évaluation économique de stratégies de prise en charge de l'ostéoporose s'avère un outil de première importance pour aider les preneurs de décisions à optimiser leurs choix. Tel est l'objet de la présente thèse qui se décompose en quatre parties.

La première partie se consacre au développement et à la validation d'un modèle innovant de microsimulation de Markov. Cette technique de modélisation permet de représenter la complexité de l'ostéoporose avec un niveau élevé de précision, de manière à garantir la fiabilité des résultats. La deuxième partie a pour objectif d'évaluer la rentabilité économique de stratégies de dépistage de l'ostéoporose et de fournir un ensemble de recommandations pour accroître leur efficience. La troisième partie s'intéresse à l'évaluation économique de nouveaux traitements de l'ostéoporose (le ranélate de strontium et le dénosumab). Il est

important d'évaluer si les améliorations de santé, générées par ces traitements, sont obtenues à un coût raisonnable. La quatrième partie étudie spécifiquement les implications cliniques et économiques de la faible adhérence des patients aux traitements actuels contre l'ostéoporose. Les informations contenues dans cette thèse ont pour objectif d'aider les preneurs de décisions à allouer efficacement les ressources financières consacrées à l'ostéoporose. Elles peuvent également s'avérer utiles pour sensibiliser la population générale, le corps médical et les autorités de santé publique à l'importance du dépistage de l'ostéoporose et d'un suivi adéquat ainsi qu'aux rôles et aux enjeux de l'évaluation économique dans le processus décisionnel dans le secteur de la santé.

Economic evaluation of osteoporosis management

ABSTRACT

Health economic evaluation is a method for evaluating the value for money of medical technologies by comparing alternative options in terms of their costs and consequences. This method is frequently used to inform decision makers about how to allocate scarce resources. Economic evaluation has become increasingly important nowadays, with the increasing health care expenditures, the rapid introduction of new medical technologies, and the extending role of economic evaluations in health care decision making.

Osteoporosis becomes an increasingly major health problem around the world. It is a disease characterized by low bone mass with microarchitectural disruption and increased skeletal fragility, leading to increased fracture risk. Osteoporotic fractures result in significant morbidity and mortality, and impose a huge financial burden on health care systems. Financial resources are used to prevent, diagnose and treat osteoporosis. These resources must be allocated in an efficient manner. The general purpose of this thesis is therefore to contribute to the economic evaluation of osteoporosis management.

More specifically, this thesis is divided into four parts. The first part is devoted to the development and the validation of a new Markov microsimulation model. This modelling approach accurately encompasses the complexity of osteoporosis, increasing the reliability of the results. The second part estimates the cost-effectiveness of osteoporosis screening strategies and provides recommendations for their implementation. The third part estimates the cost-effectiveness of new anti-osteoporotic therapies (strontium ranelate and denosumab). It is important to assess whether new drugs represent a good value for money compared to the relevant alternatives. Finally, the last part of the thesis investigates the clinical and economic implications of non-adherence to osteoporosis medications.

This thesis provides new information on the cost-effectiveness of osteoporosis management, which may be useful to inform decisions makers about resources allocation for patients with osteoporosis. The results may also be used to raise awareness among public health authorities, the medical profession and the general population regarding the burden of osteoporosis, the

importance of screening and adequate follow-up, as well as to the role of economic evaluation in health care decision making.

PREAMBULE ET REMERCIEMENTS

« A la croisée des chemins »

Le cheminement de cette thèse de doctorat s'est construit progressivement au cours de ces dernières années. Je souhaite présenter ses principales spécificités, et au terme de ce travail, exprimer mes plus sincères remerciements à toutes les personnes et institutions qui ont contribué, de près ou de loin, à sa réalisation.

A la croisée de l'économie et de la santé publique. Cette thèse de doctorat est un véritable projet interdisciplinaire, fruit d'une collaboration entre l'UER Economie d'HEC-Ecole de Gestion et le département de Santé Publique et d'Epidémiologie de la Faculté de Médecine. L'apport de diverses disciplines et l'échange de connaissances, de compétences et de points de vue qui en découlent fut incontestablement un enrichissement mutuel. Ma contribution personnelle, en tant qu'économiste de formation, était d'appréhender les problèmes de santé publique selon une approche différente et complémentaire.

Au carrefour de la recherche théorique et empirique. L'apport de cette thèse est à la fois théorique et empirique. Le développement et la validation d'un modèle innovant constitue une étape préliminaire et primordiale de cette thèse de doctorat. Son intérêt pratique réside toutefois essentiellement dans ses nombreuses et diverses applications et dans l'élaboration d'un ensemble de recommandations de santé publique claires et précises.

Au cœur des préoccupations actuelles. Cette thèse est en parfaite adéquation avec la réalité médicale et économique actuelle. Elle trouve tout son sens dans le contexte de rationalisation des décisions de santé publique et du développement d'un arsenal thérapeutique important.

A la frontière de partisans et de réfractaires. Lors de la réalisation de ce travail, nous avons été régulièrement confrontés aux idées des partisans et des opposants à l'évaluation économique en santé. Nous nous sommes efforcés de garantir une rigueur scientifique au travers une présentation objective des forces et faiblesses de nos analyses et la transparence des études menées.

Tout au long du chemin parcouru, j'ai bénéficié du regard éclairé de mon promoteur, le Professeur Jean-Yves Reginster, à qui j'exprime ma plus sincère gratitude et mes profonds remerciements pour sa disponibilité et son soutien permanents, qui m'ont permis de m'enrichir de ses connaissances et expériences.

Je remercie également l'Université de Liège et l'UER Economie d'HEC-Ecole de Gestion, de m'avoir attribué, en toute confiance, des missions d'assistanat, et également de m'avoir permis de réaliser cette thèse simultanément à ces activités. J'adresse ainsi mes remerciements au Président de l'UER Economie, Bernard Jurion, et à mes titulaires respectifs, les Professeurs Axel Gautier, Izabela Jelovac, Bernard Lejeune et Jean-Pierre Urbain.

Un parcours professionnel se dessine parfois à l'occasion de rencontres ou de discussions fortuites. Je remercie sincèrement le Professeur Henry-Jean Gathon, mon co-promoteur, qui a amorcé et entretenu cette collaboration interdisciplinaire.

Je tiens aussi à remercier tous mes co-auteurs pour leurs contributions à nos recherches. Je remercie, tout particulièrement, Florent Richy qui a orienté mes premiers pas, Olivier Ethgen pour ses conseils et relectures avisés, Véronique Rabenda pour la disponibilité de ses données sur l'adhérence thérapeutique et Olivier Bruyère pour ses contributions.

Certains chemins se sont avérés difficiles, parfois remplis d'embûches et de frustrations, mais au final sont si passionnants et exaltants. Je pense ici à tous les éditeurs et *reviewers* qui ont évalué nos différents travaux et articles scientifiques. Je leur exprime ma gratitude et mon plus grand respect car leurs commentaires étaient toujours pertinents. Ils ont fortement contribué à la qualité de cette thèse.

Je remercie également tous les experts que j'ai rencontrés lors de congrès internationaux, de séminaires universitaires et de réunions avec des firmes pharmaceutiques, car les échanges furent à chaque fois très enrichissants. Je pense tout particulièrement à Sean Robbins, Matthew Gitlin et Enkhe Badamgarav d'Amgen, Patricia Alegre et Sylvaine Corcaud de Servier, et Stefan Korte de Novartis.

Mes remerciements vont également aux membres de l'unité de pharmaco-économie de l'Université de Maastricht, et tout particulièrement aux Professeurs Hans Severens, Manuela Joore et Annelies Boonen. J'ai pu bénéficier pleinement de leurs expériences dans le cadre d'enseignements et de séminaires internes dédiés à l'évaluation économique en santé. Je les remercie en outre de m'accueillir prochainement pour un séjour de recherche au sein de leur unité.

Enfin, mes remerciements iront à mes amis, ma famille et tout particulièrement à mon épouse, Sophie, pour son soutien incommensurable et sa précieuse aide. Mes derniers mots iront à notre petite Emy-Lise qui est venue me rejoindre dans cette belle aventure.

TABLE DES MATIERES

PARTIE I :	INTRODUCTION	1
Chapitre 1 :	Evaluation économique en santé	1
I.1.1.	Historique et définition de l'évaluation économique en santé.....	1
I.1.2.	Types d'évaluation économique et interprétation des résultats	4
I.1.3.	Modélisation versus essai clinique.....	9
I.1.4.	Aide à la décision.....	12
I.1.5.	Traitement de l'incertitude.....	13
I.1.6.	Evaluation économique en santé en Belgique	14
Chapitre 2 :	L'ostéoporose	17
I.2.1.	Epidémiologie de l'ostéoporose.....	17
I.2.2.	Définition opérationnelle de l'ostéoporose.....	18
I.2.3.	Prévalence de l'ostéoporose en Belgique	19
I.2.4.	Prise en charge de l'ostéoporose.....	20
I.2.4.1.	Adhérence thérapeutique.....	22
I.2.4.2.	Conditions de remboursement.....	22
Chapitre 3 :	Evaluation économique de la prise en charge de l'ostéoporose.....	23
I.3.1.	Historique et applications de l'évaluation économique dans l'ostéoporose.....	23
I.3.2.	Spécificités et limites des évaluations économiques conduites dans l'ostéoporose	25
Chapitre 4 :	Conclusion.....	29
Chapitre 5 :	Objectifs de la thèse	31
PARTIE II :	DÉVELOPPEMENT ET VALIDATION D'UN MODÈLE DE MICROSIMULATION	35
Chapitre 1 :	Introduction	35
Chapitre 2 :	Développement d'un modèle de microsimulation	37
II.2.1.	Techniques de modélisation.....	37
II.2.2.	Structure du modèle	39
II.2.3.	Gestion avancée de la mémoire	42
II.2.4.	Probabilités de survenue d'une fracture.....	43
II.2.5.	Taux de mortalité	47
II.2.6.	Coût des fractures ostéoporotiques	48
Chapitre 3 :	Valeurs d'utilité associées aux fractures ostéoporotiques : revue systématique de la littérature.....	51
II.3.1.	Introduction.....	51
II.3.2.	Valeurs d'utilité pour la population générale.....	52
II.3.3.	Valeurs d'utilité à la suite de fractures ostéoporotiques	52
II.3.4.	Discussion.....	56
Chapitre 4 :	Validation du modèle de microsimulation	59
II.4.1.	Modéliser une intervention	59

II.4.2.	Illustration empirique.....	60
II.4.3.	Validation interne.....	63
II.4.4.	Validation externe.....	67
II.4.5.	Validation entre modèles.....	68
Chapitre 5 :	Estimation du risque à long terme de survenue d'une fracture ostéoporotique.....	71
II.5.1.	Introduction.....	71
II.5.2.	Méthodes.....	72
II.5.2.1.	Modèle.....	72
II.5.2.2.	Données épidémiologiques.....	72
II.5.2.3.	Scénarios.....	73
II.5.3.	Résultats.....	74
II.5.4.	Discussion.....	75
Chapitre 6 :	Discussion.....	79
PARTIE III :	EVALUATION ÉCONOMIQUE DE PROGRAMMES DE DÉPISTAGE DE L'OSTÉOPOROSE.....	83
Chapitre 1 :	Introduction.....	83
Chapitre 2 :	Evaluation économique de la campagne de dépistage de l'ostéoporose menée en Province de Liège en collaboration avec Liège Province Santé....	85
III.2.1.	Caractéristiques de la campagne de dépistage.....	85
III.2.1.1.	Efficacité de la campagne de dépistage.....	85
III.2.1.2.	Suivi du dépistage.....	86
III.2.1.3.	Répartition des femmes dépistées.....	86
III.2.1.4.	Fractures potentiellement évitées.....	88
III.2.1.5.	Coût du dépistage par ultrasons.....	89
III.2.2.	Efficience de la campagne de dépistage.....	90
III.2.2.1.	Matériels et méthodes.....	90
III.2.2.2.	Résultats.....	91
III.2.3.	Discussion.....	94
Chapitre 3 :	Evaluation économique du dépistage de l'ostéoporose par ultrasons pour identifier les patients à risque élevé d'ostéoporose.....	97
III.3.1.	Matériels et méthodes.....	98
III.3.1.1.	Données.....	98
III.3.1.2.	Evaluation économique.....	99
III.3.2.	Analyse coût-efficacité.....	99
III.3.3.	Analyse coût-utilité.....	101
III.3.4.	Discussion.....	104
Chapitre 4 :	Impact de la non-adhérence thérapeutique sur l'efficience d'un dépistage de masse de l'ostéoporose par densitométrie.....	107
III.4.1.	Stratégie de dépistage.....	108
III.4.2.	Adhérence thérapeutique.....	109
III.4.3.	Présentation des résultats et analyses de sensibilité.....	111
III.4.4.	Résultats.....	111
III.4.5.	Discussion.....	116
Chapitre 5 :	Discussion.....	119
PARTIE IV :	EVALUATION ÉCONOMIQUE DE NOUVEAUX TRAITEMENTS CONTRE L'OSTÉOPOROSE.....	123
Chapitre 1 :	Introduction.....	123
Chapitre 2 :	Evaluation économique d'un traitement à long terme par ranélate de strontium.....	125

IV.2.1.	Matériels et méthodes	125
IV.2.1.1.	Risque fracturaire	125
IV.2.1.2.	Le ranélate de strontium	125
IV.2.2.	Résultats	127
IV.2.2.1.	Cas de base	127
IV.2.2.2.	Analyse de sensibilité univariées	128
IV.2.2.3.	Analyses de sensibilité probabilistes	129
IV.2.3.	Discussion	130
Chapitre 3 :	Estimation du ratio coût-efficacité différentiel du ranélate de strontium par rapport au risédronate chez les femmes âgées de plus de 75 ans	133
IV.3.1.	Matériels et méthodes	133
IV.3.2.	Résultats	135
IV.3.2.1.	Cas de base	135
IV.3.2.2.	Analyses de sensibilité univariées	135
IV.3.2.3.	Analyses de sensibilité probabilistes	137
IV.3.3.	Discussion	138
Chapitre 4 :	Evaluation du potentiel économique d'un traitement par dénosumab	141
IV.4.1.	Matériels et méthodes	141
IV.4.1.1.	Populations cibles	141
IV.4.1.2.	Le dénosumab	142
IV.4.2.	Résultats	143
IV.4.2.1.	Cas de base	143
IV.4.2.2.	Analyses de sensibilité univariées	143
IV.4.2.3.	Analyses de sensibilité probabilistes	144
IV.4.2.4.	Analyses additionnelles	145
IV.4.3.	Discussion	146
Chapitre 5 :	Discussion	149
PARTIE V :	IMPLICATIONS CLINIQUES ET ÉCONOMIQUES DE L'ADHÉRENCE AU TRAITEMENT ANTI-OSTÉOPOROTIQUE	153
Chapitre 1 :	Introduction	153
Chapitre 2 :	Evaluation des implications cliniques et économiques potentielles de la non-adhérence thérapeutique	155
V.2.1.	Matériels et méthodes	155
V.2.1.1.	Population cible	155
V.2.1.2.	Bisphosphonates oraux	155
V.2.1.3.	Adhérence thérapeutique	156
V.2.1.4.	Analyses	157
V.2.2.	Résultats	158
V.2.3.	Discussion	162
Chapitre 3 :	Estimation de l'impact clinique et économique de la faible adhérence aux bisphosphonates oraux, et du potentiel économique de stratégies d'optimisation de l'adhérence	165
V.3.1.	Matériels et méthodes	165
V.3.1.1.	Population cible	165
V.3.1.2.	Traitement par alendronate	165
V.3.1.3.	Adhérence thérapeutique	166
V.3.1.4.	Analyses	167
V.3.2.	Résultats	168
V.3.2.1.	Cas de base	168
V.3.2.2.	Analyses de sensibilité univariées et probabilistes	169

V.3.2.3.	Stratégies d’optimisation de l’adhérence thérapeutique.....	170
V.3.3.	Discussion.....	171
Chapitre 4 :	Discussion	173
PARTIE VI :	DISCUSSION GÉNÉRALE	175
PARTIE VII :	CONCLUSION GÉNÉRALE.....	181
RÉFÉRENCES		183
ANNEXES		203

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I.1	Types d'évaluation économique.....	4
Tableau I.2	Estimation de la prévalence de l'ostéoporose en Belgique	20
Tableau I.3	Efficacité des principaux traitements pharmacologiques dans la réduction des fractures vertébrales et non-vertébrales	21
Tableau II.1	Incidence (taux annuel/1000) d'une première fracture ostéoporotique à différents endroits, par âge, pour les femmes belges	44
Tableau II.2	Estimation de l'accroissement du risque fracturaire pour des patientes présentant un niveau de DMO de -2,5 DS, et un niveau de DMO égal ou inférieur à -2,5 DS	46
Tableau II.3	Multiplicateurs pour l'effet proportionnel d'une fracture sur les valeurs d'utilité	54
Tableau II.4	Paramètres du modèle	62
Tableau II.5	Coût (en €) par QALY gagné de l'alendronate par rapport à l'absence de traitement : analyses de sensibilité sur les paramètres et les hypothèses du modèle	65
Tableau II.6	Comparaison de quelques caractéristiques principales des modèles développés dans l'ostéoporose	68
Tableau II.7	Risque de survenue (en %) de fractures ostéoporotiques pour les femmes belges âgées de 60 ans au cours de leur vie restante : scénario de base	74
Tableau II.8	Risque de survenue (en %) d'une fracture de hanche et d'une fracture à un des trois sites de référence (hanche, vertèbre clinique et avant-bras) pour les femmes belges au cours de leur vie restante : scénarios alternatifs et analyse de sous-groupe.....	75
Tableau II.9	Comparaison du risque à long terme de survenue de fracture (en %) entre les pays, et par rapport à d'autres pathologies	76
Tableau III.1	Estimation du nombre de fractures ostéoporotiques dans les 5 prochaines années pour différents échantillons de femmes ostéoporotiques âgées de 50 à 69 ans, selon l'absence et la présence d'un dépistage	89
Tableau III.2	Précision de l'ultrasonométrie quantitative (USQ), prévalence de l'ostéoporose et coût du dépistage	98
Tableau III.3	Résultats des différentes stratégies de dépistage pour une population hypothétique de 1.000 femmes.....	100
Tableau III.4	Estimations du coût (en €) et du QALY total, et ICER (exprimé en coût par QALY gagné) pour les différentes stratégies de dépistage.....	102
Tableau III.5	ICER entre les stratégies de dépistage : analyses de sensibilité univariées pour les femmes âgées de 60 à 69 ans	104

Tableau III.6	Coût (en €) et efficacité totale, et ICER (coût par QALY gagné) de la stratégie de dépistage par rapport à l'absence d'intervention, en fonction de l'âge et de l'hypothèse d'adhérence	112
Tableau III.7	Analyses de sensibilité univariées sur l'ICER de la stratégie de dépistage par rapport à l'absence d'intervention, pour les femmes âgées de 65 ans.....	114
Tableau IV.1	Coût (en €) et efficacité totale, et ICER (coût par QALY gagné) du ranélate de strontium par rapport à l'absence de traitement, en fonction de l'âge et de la population étudiée.....	127
Tableau IV.2	Analyses de sensibilité univariées sur le coût (en €) par QALY gagné du ranélate de strontium par rapport à l'absence de traitement, pour les femmes âgées de 70 et 80 ans	129
Tableau IV.3	Efficacité anti-fracturaire du ranélate de strontium et du risédronate, et coût du traitement.....	134
Tableau IV.4	Coût (en €) et efficacité totale, et ICER (coût par QALY gagné) du ranélate de strontium par rapport à l'absence de traitement, en fonction de l'âge et de la population étudiée.....	135
Tableau IV.5	Analyses de sensibilité univariées sur le coût (en €) par QALY gagné du ranélate de strontium par rapport à l'absence de traitement.....	136
Tableau IV.6	Analyses de sensibilité univariées sur le coût (en €) par QALY gagné du ranélate de strontium par rapport au risédronate.....	137
Tableau IV.7	ICER du dénosumab par rapport à l'absence de traitement, en fonction du coût de la thérapie et de la durée de l'effet du traitement après son arrêt.....	143
Tableau IV.8	Analyses de sensibilité univariées sur le coût (en €) par QALY gagné du dénosumab par rapport à l'absence de traitement (prix de base)	144
Tableau IV.9	ICER du dénosumab pour les femmes âgées de 60 à 80 ans ayant un T-score $\leq -2,5$ ou un antécédent de fracture vertébrale prévalente.....	145
Tableau V.1	Analyses de sensibilité univariées sur l'impact de l'adhérence thérapeutique sur le coût (en €) par QALY gagné des bisphosphonates oraux.....	160
Tableau V.2	Estimation du coût, du nombre de fractures, du QALY, et de l'ICER pour l'absence de traitement et un traitement par bisphosphonate oral sous les hypothèses d'adhérence réelle et totale	168
Tableau V.3	ICER de l'adhérence totale par rapport à l'adhérence réelle pour les femmes âgées de 60 à 80 ans ayant un T-score de $-2,5$ ou une fracture vertébrale prévalente	169

TABLE DES FIGURES

Figure I.1	Evolution des dépenses annuelles totales en biens médicaux par habitant en Belgique de 1970 à 2005 (en € et en prix réel, année de base 2005).....	2
Figure I.2	Nombre d'articles indexés par année dans PubMed avec le terme « coût-efficacité » dans le titre ou l'abstract	3
Figure I.3	Plan coût-efficacité.....	5
Figure I.4	Frontière d'efficience entre cinq alternatives thérapeutiques	6
Figure I.5	Exemple d'arbre de décision	10
Figure I.6	Exemple d'un modèle de Markov	11
Figure I.7	Exemple de courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité.....	14
Figure II.1	Structure du modèle de Markov	40
Figure II.2	Sous-arbre du modèle de Markov	40
Figure II.3	Illustration de la gestion avancée de la mémoire	42
Figure II.4	Efficacité d'une intervention.....	60
Figure II.5	Coût et QALY différentiel en fonction du nombre de patients individuels simulés.....	64
Figure II.6	Courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité de l'alendronate par rapport à l'absence de traitement	66
Figure II.7	Probabilité annuelle de décès pour les femmes belges âgées de 60 et 70 ans.....	73
Figure III.1	Répartition de l'ensemble des femmes dépistées.....	87
Figure III.2	Coût (en €) par QALY gagné de la campagne de dépistage par rapport à l'absence de dépistage pour la situation réelle et la situation optimale, selon différents niveaux de persistance.....	92
Figure III.3	Coût (en €) par QALY gagné de la campagne de dépistage par rapport à l'absence de dépistage pour la situation réelle, en fonction du risque fracturaire et du niveau de persistance	93
Figure III.4	Coût (en €) par QALY gagné de la campagne de dépistage par rapport à l'absence de dépistage pour la situation réelle, en fonction de l'âge du dépistage.....	94
Figure III.5	Arbre de décision pour l'évaluation économique des stratégies de dépistage.....	99
Figure III.6	Coût (en €) et efficacité (nombre de patients détectés) totale des différentes stratégies de dépistage (pour 1.000 femmes)	101
Figure III.7	Coût (en €) et QALY différentiel des stratégies de dépistage.....	103
Figure III.8	Modèle décisionnel	108

Figure III.9	Impact de l'adhérence thérapeutique sur l'ICER de la stratégie de dépistage par rapport à l'absence d'intervention.....	112
Figure III.10	ICER de la stratégie de dépistage par rapport à l'absence d'intervention, sur la base du coût de l'alendronate sous forme générique.....	113
Figure III.11	ICER de la stratégie de dépistage par rapport à l'absence d'intervention, en fonction du coût du dépistage (pour les femmes âgées de 65 ans).....	115
Figure III.12	Courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité du dépistage par rapport à l'absence d'intervention, en fonction de l'âge et de l'adhérence thérapeutique	115
Figure IV.1	Coût (en €) par QALY gagné du ranélate de strontium par rapport à l'absence de traitement, en fonction de l'âge et de l'adhérence thérapeutique	128
Figure IV.2	Courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité du ranélate de strontium par rapport à l'absence de traitement	130
Figure IV.3	Courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité du ranélate de strontium par rapport à l'absence de traitement	137
Figure IV.4	Courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité du ranélate de strontium par rapport au risédronate	138
Figure IV.5	Courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité du dénosumab par rapport à l'absence de traitement, en fonction du coût de la thérapie et de l'effet du traitement après son arrêt (1,5 ou 3 années)	145
Figure IV.6	Courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité du dénosumab chez les femmes âgées de 70 ans ayant un T-score $\leq -2,5$ ou un antécédent de fracture vertébrale prévalente.....	146
Figure V.1	Estimation du risque relatif de fractures durant un traitement par bisphosphonate oral.....	157
Figure V.2	Impact de l'observance et de la persistance thérapeutique sur les résultats, exprimés en nombre de fractures par individu (sur leur vie restante) et en QALY	158
Figure V.3	Impact de l'observance thérapeutique sur les coûts totaux, les coûts de traitement et les coûts de la maladie, sous l'hypothèse d'une persistance réelle	159
Figure V.4	Impact de l'observance et de la persistance thérapeutique sur l'ICER d'un bisphosphonate oral (prix du médicament de marque).....	159
Figure V.5	Impact de l'adhérence thérapeutique sur la courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité d'un bisphosphonate oral (prix du médicament de marque).....	161
Figure V.6	Courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité de l'adhérence réelle par rapport à l'absence de traitement, et de l'adhérence totale par rapport à l'adhérence réelle	170
Figure V.7	ICER de stratégies d'optimisation de l'adhérence thérapeutique, selon leur coût et leur effet sur l'adhérence.....	171

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE	Analyse Coût-Efficacité
ACU	Analyse Coût-Utilité
CEAC	Courbe d'acceptabilité de coût-efficacité, <i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>
CRM	Commission de Remboursement des Médicaments
CTI	Conseil Technique des Implants
DEXA	Absorptiométrie par rayons X à double énergie, <i>Dual-Energy X-ray Absorptiometry</i>
DMO	Densité Minérale Osseuse
DS	Déviation Standard
EMA	Agence européenne des médicaments, <i>European MEDicines Agency</i>
EQ-5D	EuroQol-5D
FRAX [®]	Modèle d'évaluation du risque fracturaire
ICER	Ratio coût-efficacité différentiel, <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>
ISPOR	Association internationale de pharmaco-économie, <i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
KCE	Centre fédéral d'Expertise des soins de santé
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
MPR	<i>Medical Possession Ratio</i>
PTH	Dérivés de l'hormone Parathyroïdienne
QALY	Année de vie ajustée par la qualité, <i>Quality-Adjusted Life-Year</i>
TSH	Traitement Substitutif Hormonal
WTP	Propension sociétale à payer, <i>Willingness to Pay</i>

PARTIE I

INTRODUCTION

Chapitre 1

Evaluation économique en santé

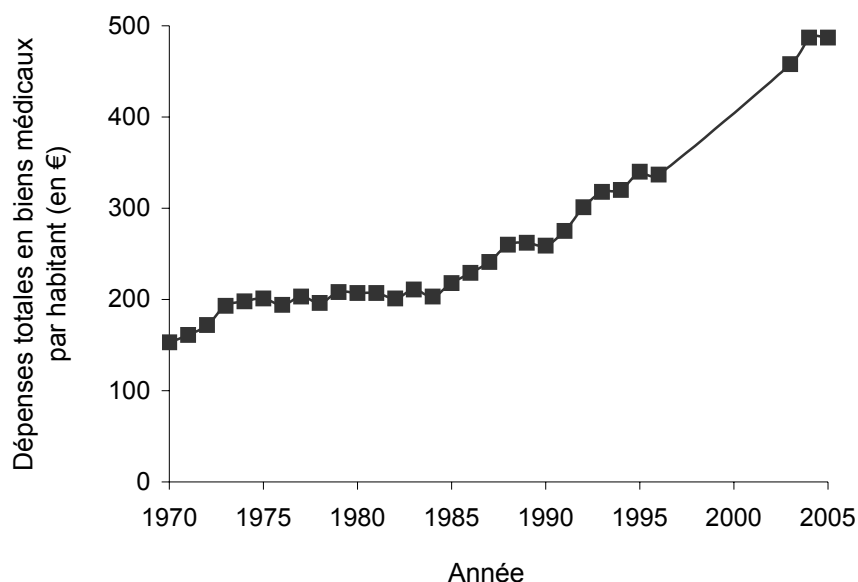
I.1.1. Historique et définition de l'évaluation économique en santé

Le développement d'un nouveau médicament est un long et coûteux processus, qui se décompose en plusieurs étapes. La première est celle de l'élaboration du médicament au sein des laboratoires de recherche. Elle est suivie d'une phase d'expérimentation chez l'animal puis chez l'homme. L'expérimentation humaine étudie tout d'abord l'efficacité et l'innocuité du médicament sur des volontaires sains (phase I de la vie du médicament) puis sur des patients atteints de la maladie par le biais des essais cliniques (phase II et III). Si toutes ces étapes s'avèrent concluantes, la firme pharmaceutique introduit une demande d'autorisation de mise sur le marché, appelée « enregistrement » [1], auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). L'EMA est un organe décentralisé de l'Union Européenne, créé en 1995, en charge de l'évaluation scientifique des médicaments enregistrés selon la procédure centralisée. Cette évaluation porte sur la qualité, l'efficacité et la sécurité d'utilisation du médicament. Une fois cette autorisation obtenue, la fixation d'un prix et d'un remboursement éventuel par les autorités compétentes du pays constitue la dernière étape avant la commercialisation du médicament.

Les laboratoires de recherches des industries pharmaceutiques ou universitaires ont connu une croissance rapide et ont engendré des progrès considérables en médecine. L'enregistrement et

le remboursement de nombreux médicaments, souvent plus onéreux, couplés à une augmentation des besoins de santé, ont engendré une augmentation considérable des dépenses totales de santé dans le produit intérieur brut et notamment des dépenses liées à l'achat de biens médicaux depuis 1985 (Figure I.1) [2].

Figure I.1 Evolution des dépenses annuelles totales en biens médicaux par habitant en Belgique de 1970 à 2005 (en € et en prix réel, année de base 2005)



Source : Eco-Santé OCDE 2007. Données manquantes entre 1997 et 2002.

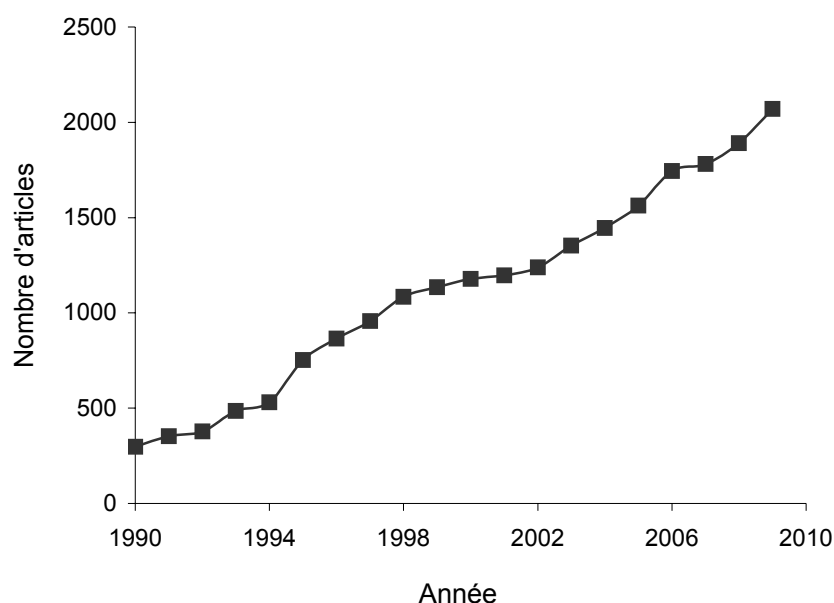
Etant donné la limitation des budgets de santé publique, il est devenu indispensable de maîtriser les dépenses de santé tout en maximisant l'état de santé de la population. Ainsi, les autorités de santé publique sont amenées à rationaliser leurs décisions afin d'allouer au mieux les ressources disponibles. Toute politique de soins de santé doit tendre vers l'*efficience*, c'est à dire vers une allocation optimale des ressources financières [3]. Les exigences concernant les nouveaux médicaments sont devenues de plus en plus importantes. La valeur thérapeutique d'un médicament (efficacité et sécurité) n'est, de nos jours, plus suffisante pour garantir son remboursement. Les nouveaux médicaments doivent notamment fournir la preuve de leur *efficience relative* par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes.

Cette évolution du secteur de la santé a conduit à l'émergence de l'évaluation économique en santé. Cette discipline a pour objectif d'évaluer la rentabilité relative d'actions de santé en comparant leurs implications en termes de coûts et de conséquences. L'évaluation économique en santé occupe un champ de plus en plus important de l'économie de la santé mais n'en constitue qu'une partie. L'économie de la santé est plus vaste et a pour objet l'application de principes et de théories économiques sur la santé et le secteur des soins de

santé [3]. Elle englobe ainsi d'autres champs d'études qui s'intéressent notamment à l'organisation et au financement du secteur des soins la santé, aux réformes du système de santé et à d'autres problématiques comme, par exemple, la taille optimale des établissements hospitaliers ou le nombre optimal de médecins. La pharmaco-économie est, quant à elle, une partie de l'évaluation économique en santé et est généralement attribuée pour les applications relatives aux médicaments. D'autres actions de santé, comme la prévention ou le dépistage de maladies, font également l'objet d'évaluations économiques.

L'évaluation économique en santé est une discipline en constante évolution et en pleine expansion. En témoignent la création d'organisations nationales et internationales, et l'augmentation considérable du nombre de publications relatives aux évaluations économiques. Ainsi, le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE, *Kenniscentrum –Centre d'Expertise*) a été mis sur pied en 2002 en Belgique. L'Association Internationale de la Pharmaco-économie (ISPOR), créée en 1995, compte à ce jour près de 4.100 membres originaires de 97 pays différents [4].

Figure I.2 Nombre d'articles indexés par année dans *PubMed* avec le terme « coût-efficacité » dans le titre ou l'abstract



Source: *PubMed*

La Figure I.2 présente le nombre d'articles indexés dans PubMed par la recherche du simple terme « *cost-effectiveness* » dans la section « *title/abstract* ». Cette figure montre une augmentation considérable du nombre de ces études publiées entre 1990 et 2008, qui a été multiplié par plus de six. Bien que la présence du terme « coût-efficacité » dans le titre ou l'abstract de l'étude ne signifie pas nécessairement qu'il s'agit d'une évaluation économique

et que, d'autre part, les évaluations économiques ne peuvent être réduites aux seules études de coût-efficacité, cette analyse confirme l'importance accrue prise par l'évaluation économique en santé. En outre, cette importance devrait se renforcer considérablement dans le futur en raison de l'accroissement des besoins de santé engendrés par le vieillissement de la population, des progrès constants de la médecine, de la limitation des budgets de santé publique et de la régulation accrue par les autorités compétentes.

I.1.2. Types d'évaluation économique et interprétation des résultats

Les évaluations économiques en santé sont généralement classées en quatre catégories de méthodes (Tableau I.1). Elles mesurent toutes le coût des actions de santé et se distinguent selon la manière de mesurer et d'évaluer leurs conséquences [5].

Tableau I.1 Types d'évaluation économique

Types d'évaluation économique	Evaluation des conséquences
Analyse de minimisation des coûts	---
Analyse coût-bénéfice	Unités monétaires
Analyse coût-efficacité	Unités physiques
Analyse coût-utilité	Années de vie en bonne santé

L'analyse de minimisation des coûts a pour objectif de comparer les coûts engendrés par des actions de santé dont les conséquences sont parfaitement identiques. Elle recommande la stratégie dont le coût est le plus faible. Cette méthode se limite à la comparaison d'interventions qui ont démontré la même efficacité.

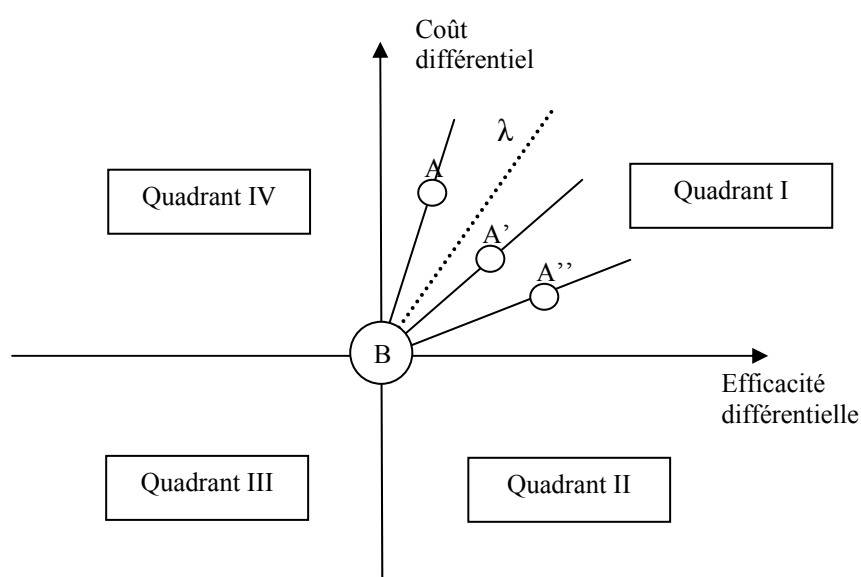
L'analyse coût-bénéfice relie les coûts et les conséquences d'actions de santé en unités monétaires. Elle évalue le bilan financier de chacune des stratégies et suggère celle qui présente le bilan le plus favorable. Bien que ce type d'évaluation semble attractif, l'estimation des conséquences d'une intervention en unités monétaires pose de nombreux problèmes et limite considérablement leur utilisation dans la pratique [5].

L'analyse coût-efficacité (ACE) compare les coûts d'actions de santé à leurs conséquences exprimées en unités physiques; par exemple en années de vie gagnées, en nombre de cancers dépistés ou en nombre de jours sans crise d'asthme. Les résultats de l'ACE sont exprimés en termes de ratio coût-efficacité différentiel (ICER) qui se définit comme le rapport entre la différence de coût entre deux alternatives et leur différence en termes d'efficacité.

$$ICER = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

L'ICER représente le surcoût d'une stratégie par unité d'efficacité gagnée, comparé à son alternative. On estime donc un surcoût d'une action de santé, comparé à son alternative, par année de vie gagnée, un surcoût par nombre de cancers dépistés ou un surcoût par jour sans crise d'asthme. Les résultats de l'ACE peuvent être présentés graphiquement sur le plan de coût-efficacité (Figure I.3), où le différentiel d'efficacité entre les alternatives est représenté en abscisse, le différentiel de coût en ordonnée et l'origine correspond au comparateur.

Figure I.3 Plan coût-efficacité

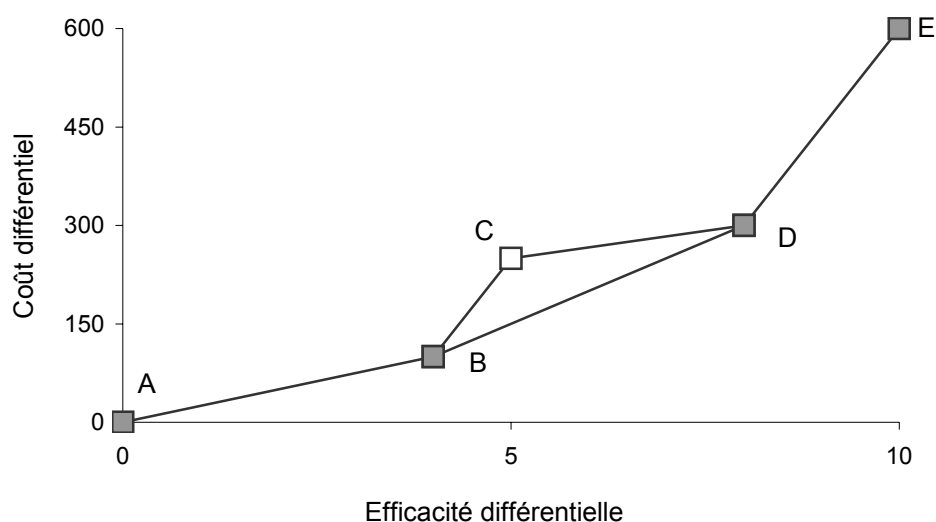


Le plan de coût-efficacité se décompose en quatre quadrants. Si la stratégie A se retrouve dans le quadrant II, elle est plus efficace et moins coûteuse que son alternative; elle est donc adoptée et dite « dominante ». Dans le quadrant IV, la stratégie A s'avère plus coûteuse et moins efficace que la stratégie B, elle est donc rejetée et dite « dominée ». La conclusion est moins évidente dans les quadrants I et III où la stratégie A s'avère soit plus efficace et plus coûteuse que la stratégie B (quadrant I), soit moins efficace et moins coûteuse (quadrant III). La valeur de l'ICER est égale à la pente de la droite reliant l'origine au point A. Le choix de la stratégie dépendra des ressources disponibles et de la propension sociétale à payer pour obtenir des bénéfices additionnels (en anglais, « *willingness to pay* » (WTP)); en d'autres termes, du montant que le décideur est prêt à payer par unité d'efficacité gagnée. Si la WTP est définie, la stratégie est recommandée lorsque l'ICER y est inférieur. Ainsi, dans notre exemple, les stratégies A' et A'' sont adoptées pour une WTP de λ au contraire de la stratégie A qui est rejetée.

En présence de plus de deux actions de santé mutuellement exclusives, l'ICER se calcule pour chaque alternative successive, de la moins coûteuse à la plus coûteuse [5]. Cette comparaison

permet de définir la notion de « dominance faible » [6] qui est observée lorsque l'ICER d'une stratégie est plus élevé que celui de l'alternative suivante, plus efficace. Sur la Figure I.4, on observe que la droite reliant les points B et D a une pente inférieure à celle reliant B et C. En d'autres termes, l'ICER entre B et D est inférieur à celui entre B et C; la stratégie C est dite « dominée » par dominance étendue. Seules les stratégies formant la « frontière d'efficacité » [7], représentée par les points A-B-D-E, sont les candidats potentiels pour la décision finale qui dépendra du budget disponible et de la WTP.

Figure I.4 Frontière d'efficacité entre cinq alternatives thérapeutiques



L'analyse coût-utilité (ACU) relie le coût d'actions de santé au nombre d'années de vie en bonne santé. Elle est souvent considérée comme un cas particulier de l'analyse coût-efficacité [5], où les résultats sont mesurés en années de vie gagnées ajustées par la qualité. En résumant l'efficacité en un indicateur synthétique comme le « *quality-adjusted life-year* » (QALY) ou le « *disability-adjusted life-year* » (DALY), cette technique offre l'avantage de capturer simultanément les gains de mortalité et de morbidité d'actions de santé. L'ACU s'avère très utile pour établir des priorités entre différentes pathologies.

Les QALYs sont obtenus en pondérant les années de vie par la préférence des individus, appelée utilité, accordée à chacun des états de santé possibles. L'utilité est une valeur comprise entre 0 (correspondant à la mort) et 1 (équivalent à une santé parfaite) représentant la désirabilité de l'état de santé pour l'individu. La préférence des individus peut être mesurée de différentes manières, soit par des outils issus de la théorie de l'utilité attendue (qui incluent le *Standard Gamble* et le *Time Trade-Off*), soit par des méthodes d'échelles psychologiques comme le *Rating Scale* qui se base sur l'évaluation par l'individu de son état de santé actuel

sur une échelle de valeurs [5]. Le *Standard Gamble* est une méthode où la valeur d'utilité de l'individu est obtenue lorsqu'il est indifférent entre, d'une part, vivre avec son état de santé actuel et, d'autre part, une alternative avec une probabilité de X% de vivre dans un état parfait après un traitement et une probabilité de 1-X% de décéder à la suite du traitement; dans ce cas, son utilité est de X%. Dans la méthode du *Time Trade-Off*, l'utilité d'un individu est déterminée par son indifférence entre la possibilité de vivre 10 ans avec son état de santé actuel et X années en parfaite santé; la valeur d'utilité sera égale à X/10. Le répondant détermine ainsi le nombre d'années qu'il est prêt à sacrifier pour échanger son état de santé actuel à un état de santé parfait. Afin de faciliter la mesure et la comparabilité de la qualité de vie en pratique, différents questionnaires ont été développés et permettent d'obtenir un indice unique de l'état de santé. Les plus utilisés sont l'*EuroQol-5D* (EQ-5D), le *Health Utilities Index* (HUI) et le *Quality of Well Being* (QWB) [5, 8]. Certains algorithmes ont également été créés afin de traduire certains questionnaires de santé comme le *Short Form 36 ou 6* (SF-36 ou SF-6) en valeur d'utilité [9]. A titre illustratif, les cinq questions de l'EQ-5D sont fournies dans l'Annexe 1 et sont accompagnées d'un exemple de profil. Malgré la validation de ces questionnaires, l'évaluation de l'utilité de différents états de santé demeure une tâche incertaine faisant l'objet de nombreuses controverses [5].

Les résultats de l'ACU sont souvent exprimés en coût par QALY gagné. La question de la valeur d'une année de vie en bonne santé se pose. En d'autres termes, quel montant maximum le décideur est-il prêt à payer par année de vie en bonne santé ? Certains pays utilisent explicitement ou implicitement une valeur seuil pour le coût par QALY gagné d'actions de santé [10]. Ainsi, au Royaume-Uni, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) considère que les stratégies dont le coût par QALY gagné est inférieur à £20.000 (approximativement €23.500) sont efficaces (c'est à dire qu'elles ont un bon rapport coût-efficacité) et que celles entre £20.000 et £30.000 (approximativement €34.000) peuvent être qualifiées d'efficaces moyennant la présence de facteurs additionnels [11]. Une valeur seuil de €40.000 par QALY gagné a été suggérée pour les évaluations économiques en Suède [12] tandis qu'une valeur de \$50.000 (approximativement €35.000) est fréquemment citée aux Etats-Unis comme la valeur de référence [13].

La détermination de valeurs seuils pour le ratio coût-efficacité d'actions de santé se heurte cependant à de nombreuses limites. Tout d'abord, il est arbitraire et éthiquement critiquable de déterminer une valeur seuil de l'ICER sur la base de laquelle une stratégie est adoptée ou rejetée. De plus, la décision d'adopter ou non une action de santé ne peut se limiter aux seuls résultats de l'évaluation économique. D'autres informations, telles que l'impact budgétaire,

jouent un rôle important dans la prise de décision. En outre, la valeur seuil de l'ICER est susceptible de fluctuer dans le temps et de différer selon le pays. Pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la disposition à payer pour des soins de santé dépend du niveau de bien être du pays [14]. Pour toutes ces raisons, de nombreux pays, dont la Belgique, n'ont pas spécifié de valeurs seuils pour le rapport coût-efficacité des soins de santé [10]. Cela ne peut cependant pas constituer un argument contre l'utilisation de l'évaluation économique dans la prise de décisions en santé. Dans la plupart des pays, les stratégies présentant un faible ICER ont une probabilité supérieure d'être adoptées que celles avec un ICER élevé [10].

Il importe également de s'interroger quant à la nature et à l'estimation des coûts à intégrer dans l'évaluation économique. Les coûts se décomposent généralement en coûts directs, indirects et intangibles. Les coûts directs sont ceux qui sont directement imputables à la maladie et à son traitement, ils se répartissent en coûts médicaux et non médicaux. Les coûts indirects sont quant à eux indirectement induits par la pathologie et son traitement, comme la perte de productivité liée à la cessation du travail par exemple. Les coûts intangibles, plus difficiles à quantifier, sont liés aux souffrances physiques et psychologiques d'une maladie. Ces coûts sont cependant pris en compte dans les conséquences des traitements exprimées en utilité. Les coûts retenus dépendent de la perspective adoptée dans l'étude qui peut être envisagée d'un point de vue sociétal, du payeur des soins de santé, du patient ou encore de l'hôpital. Les perspectives les plus fréquemment rencontrées sont celles du payeur des soins de santé qui inclut les coûts directs comprenant les paiements issus du budget de santé publique et la participation des patients [15] ainsi que la perspective sociétale qui y ajoute les coûts indirects et le coût des années de vie gagnées.

Une fois l'ensemble des coûts identifiés, il convient de les mesurer et de les évaluer [5]. Idéalement, le coût devrait être estimé sur la base du coût d'opportunité qui se définit comme son prix ou sa rémunération dans le meilleur emploi alternatif possible; il s'agit en quelque sorte du coût de renoncement [16]. En pratique, le coût d'opportunité est souvent estimé par le prix du marché. L'estimation du coût peut se heurter à d'autres difficultés liées notamment à l'évaluation de biens ne passant pas par le marché ou à l'ajustement des coûts dans le temps. Enfin, les coûts futurs doivent être actualisés par un taux d'escompte pour tenir compte des préférences des patients dans le temps.

I.1.3. Modélisation versus essai clinique

Il existe deux approches principales pour mener une évaluation économique en santé. D'une part, l'évaluation économique couplée à un essai clinique (en anglais, « *trial-based economic evaluation* ») et d'autre part, l'évaluation économique sur base d'un modèle décisionnel.

La première méthode a pour objectif de collecter l'ensemble des coûts et des conséquences durant un essai clinique. Elle est associée à un niveau élevé de validité [17] mais présente plusieurs limitations. Tout d'abord, ce type d'analyse présente les limitations inhérentes aux essais cliniques; à savoir une comparaison par rapport au placebo, la présence d'un protocole strict, des résultats intermédiaires, etc. [18]. En outre, les patients ne sont suivis que pendant une période de temps limitée [19], alors que les effets d'un traitement peuvent perdurer au delà de l'essai clinique. Cette méthode n'a, dès lors, que des applications limitées et ne peut apporter qu'un élément de réponse partiel à la prise de décision [20].

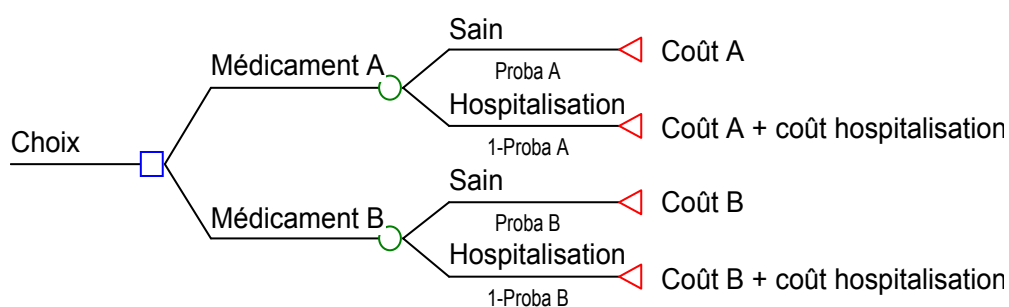
Les modèles décisionnels sont, quant à eux, de plus en plus utilisés pour mener des évaluations économiques en santé. Dès que l'observation directe du phénomène n'est pas disponible et ne peut pas être réalisée, le recours à la modélisation s'impose [19]. Un modèle décisionnel se définit par l'application de méthodes mathématiques pour synthétiser les informations disponibles relatives à un processus de santé et à ses implications [21]. Cette méthode s'avère utile pour étendre les résultats d'un essai clinique sur une plus longue période, pour combiner plusieurs sources de données (cliniques, épidémiologiques et économiques) et ainsi répondre à des questions de santé publique par le biais de comparaisons indirectes avec des comparateurs plus pertinents et d'extrapolations à d'autres populations [17, 22]. Elle peut également servir à simuler des scénarios et des hypothèses inédites et à orienter des stratégies de recherche [23].

La modélisation présente également des faiblesses. Un modèle, par définition, n'est qu'une représentation imparfaite du réel. Sa fiabilité dépend fortement de la capacité du modèle à traduire la complexité d'une pathologie et de ses implications. La modélisation peut ainsi être sujette à des erreurs de structure, à un excès de simplification, à de l'incertitude dans les données voire à de la manipulation. Certains auteurs considèrent que la plupart des évaluations économiques sont de faible qualité [24]. Il est par conséquent indispensable de développer des modèles représentant la complexité de la pathologie avec un niveau élevé de précision. De nombreuses guidances ont ainsi été développées pour améliorer la qualité, la transparence et l'harmonisation des évaluations économiques en santé [21, 25-28].

Il importe de signaler que la modélisation économique ne peut être considérée comme une alternative à la mise en place des essais cliniques. Ceux-ci constituent la première source fiable de données sur l'efficacité relative d'interventions thérapeutiques [23, 28] et ne peuvent être substitués pas le biais de la modélisation. L'accroissement du nombre et de la qualité des essais cliniques constituerait en outre une amélioration significative dans la disponibilité des données pour l'évaluation économique [19].

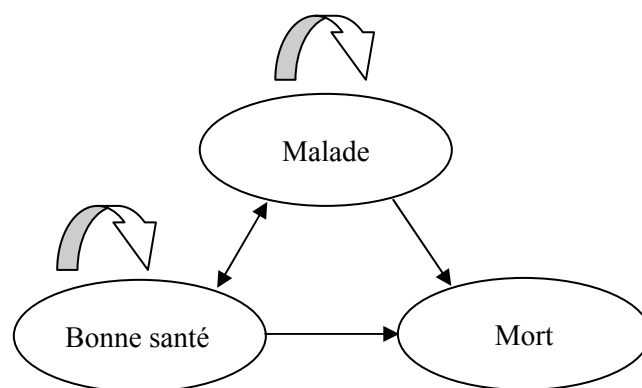
Les trois principales techniques de modélisation sont les arbres décisionnels, les modèles de Markov et les modèles de simulation à événements discrets (en anglais, « *discrete-event simulation* ») [29]. Un arbre de décision est la technique la plus simple pour modéliser un processus de santé. Cette technique consiste à représenter différents événements possibles et à leur assigner des probabilités et des valeurs de résultats exprimées en coût et en efficacité. Un exemple d'arbre de décision est montré à la Figure I.5.

Figure I.5 Exemple d'arbre de décision



La valeur attendue de chaque résultat peut ensuite être calculée pour chacune des stratégies en pondérant les résultats des différents événements par leur probabilité respective. Cette technique de modélisation présente l'avantage de sa simplicité [30] et est appropriée pour des analyses à court-terme [29] et au nombre limité de conséquences.

Un modèle de Markov suppose qu'une cohorte d'individus se répartissent entre différents états de santé qui sont en nombre limité, mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs, signifiant que chaque patient doit se trouver dans un, et seulement un, état de santé à tout moment [31]. A la fin de chaque cycle, chaque patient peut rester dans son état de santé ou se déplacer dans un autre état en fonction de probabilités de transition. A chaque état est associé une valeur de coût et d'efficacité et les valeurs attendues des résultats pour chaque stratégie sont obtenues en additionnant les valeurs de coûts et d'efficacité correspondant à chacun des états par lesquels transitent les individus [31]. Un modèle de Markov peut être illustré sous la forme d'un diagramme, comme observé sur la Figure I.6.

Figure I.6 Exemple d'un modèle de Markov

Cette technique de simulation s'avère appropriée pour représenter des actions de santé aux conséquences à long terme, lorsque le risque est continu dans le temps et lorsque des événements importants peuvent se produire à plusieurs reprises [29, 31]. Elle convient tout particulièrement à la modélisation de maladies chroniques [32].

Bien que cette technique offre une plus grande flexibilité qu'un arbre de décision, elle présente quelques faiblesses pour représenter des pathologies complexes. Une limitation importante résulte de l'absence de mémoire du processus, appelée « hypothèse markovienne » [31]. Cette hypothèse signifie que les événements futurs dépendent uniquement de l'état actuel dans lequel se trouve l'individu et non des états par lesquels l'individu a transité pour atteindre cet état. Il est toutefois possible de relaxer cette hypothèse en ajoutant des états de santé supplémentaires, en combinant des arbres de décision et des modèles de Markov, en introduisant de la dépendance au temps dans les probabilités de transition, en créant des tunnels entre certains états ou par le biais de microsimulations [7]. Un modèle de Markov peut en effet être appréhendé de deux manières différentes, soit par la simulation de cohorte (en anglais, « *cohort-based Markov model* »), soit par la simulation de patients individuels (en anglais, « *microsimulation Markov model* »). Dans la première approche, la cohorte théorique se répartit au début du processus dans les différents états de santé, et une redistribution a lieu après chaque cycle en fonction des probabilités de transition. Un modèle de microsimulation de Markov intègre, quant à lui, les patients un par un dans le processus. Cette technique peut ainsi enregistrer les caractéristiques et l'historique de chaque patient par le biais de variables compteurs et les utiliser dans la détermination des probabilités de transition, des coûts et de l'efficacité. D'autres limitations d'un modèle de Markov sont liées à l'exclusivité des états de santé et à la détermination de la longueur et du nombre de cycles.

Les modèles de simulation à événements discrets se centrent quant à eux sur des événements plutôt que sur des états de santé [29]. Les patients se voient assignés des attributs (comme

l'âge, le sexe, le stade de la maladie, etc.) et peuvent subir différents événements; les coûts et les effets dépendant des attributs et des événements subis. En modélisant des patients individuels, ce type de modèle offre une flexibilité élevée et une précision accrue [33]. Son principal avantage par rapport aux modèles de Markov est que les patients peuvent subir plusieurs événements au même moment. Ses limitations résultent du besoin de données plus sophistiquées et du manque de transparence liée à la complexité du modèle.

D'autres classifications ou types de modèles sont parfois mentionnés dans la littérature et de nouveaux types de modèles sont en cours de développement [34, 35]. On assiste, ces dernières années, à une évolution importante dans le choix des techniques de modélisation. Les modèles de simulation de patients individuels commencent à supplanter les modèles de Markov basés sur une cohorte d'individus [36]. Cette évolution a notamment été rendue possible par l'amélioration des performances des logiciels informatiques et de la disponibilité des données empiriques. Bien que le choix de la technique de modélisation soit crucial pour représenter avec précision une pathologie, les résultats d'une évaluation économique ne devraient pas différer significativement selon la technique utilisée.

I.1.4. Aide à la décision

L'évaluation économique en santé a pour mission de conseiller les preneurs de décisions à qui elle s'adresse. L'exemple le plus courant de son application se trouve dans la procédure de remboursement des médicaments. La décision de rembourser ou de ne pas rembourser un médicament dépend de sa valeur thérapeutique mais également d'autres éléments comme le prix et le montant du remboursement proposé, l'impact budgétaire, la sévérité et l'importance de la maladie, les préférences des patients, les choix politiques et la rentabilité relative du médicament. L'évaluation économique devrait y jouer un rôle central [37]; elle constitue le seul moyen d'évaluer la rentabilité relative d'un médicament par rapport aux stratégies thérapeutiques existantes. De nombreux pays ont d'ailleurs suggéré formellement ou implicitement la présence d'évaluations économiques dans les dossiers de demande de remboursement [38]. D'autres actions de santé exigent également une prise de décision; par exemple, des stratégies de dépistage, des programmes de vaccination, des campagnes d'information, etc. Bien que ces décisions ne soient pas réglementées aussi étroitement que les procédures de remboursement des médicaments, leur mise en place et leur pérennité dépendent fortement de leur évaluation, et notamment de leur ratio coût-efficacité.

L'évaluation économique s'avère également intéressante en dehors du système des soins de santé et notamment pour l'industrie pharmaceutique. L'évaluation économique y occupe une

place prépondérante dans la détermination de stratégies de recherche, de prix et de marketing. Elle est utile à tout moment de la vie d'un médicament, aussi bien au premier stade de développement qu'en dernier ressort [23]. Lors de l'élaboration du projet de recherche, l'évaluation économique permet d'évaluer à priori la rentabilité d'une nouvelle technologie. L'évaluation économique a donc un rôle à jouer dans la décision d'investir en nouvelles technologies. Durant la phase d'expérimentation du médicament, l'évaluation économique est notamment utilisée pour orienter et planifier les essais cliniques [39] et pour estimer le prix futur du médicament. Elle s'avère ensuite indispensable pour obtenir un remboursement et est régulièrement utilisée dans la stratégie de marketing de l'industrie pharmaceutique, même après la commercialisation du médicament.

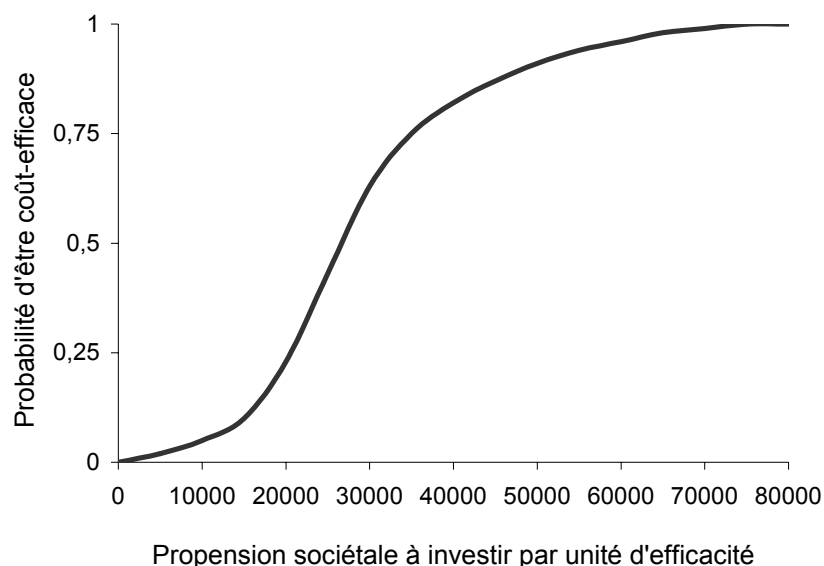
I.1.5. Traitement de l'incertitude

Une évaluation économique en santé est toujours réalisée dans un contexte d'incertitude [40]. L'incertitude peut être de différentes natures : (1) l'incertitude méthodologique (ou structurelle) imputable aux techniques d'estimation des paramètres et de modélisation, (2) l'incertitude liée à la transposition et à la généralisation de données à d'autres contextes et (3) l'incertitude dans la valeur des paramètres retenus [41]. Il est dès lors indispensable de tester la robustesse des résultats et de quantifier et représenter leur incertitude par le biais de techniques statistiques appropriées [7].

Une analyse de sensibilité consiste à faire varier la valeur des paramètres autour de leur valeur initiale pour étudier leur impact sur les résultats. La méthode la plus simple, appelée analyse de sensibilité univariée, consiste à faire varier les valeurs de chaque variable une par une en gardant les valeurs des autres variables constantes. Cette méthode permet de déterminer les variables les plus importantes et est particulièrement utile pour des variables non-continues comme les taux d'actualisation ou le prix d'un médicament. Les analyses de sensibilité multivariées modifient simultanément les valeurs de plusieurs paramètres. Les analyses de sensibilité probabilistes examinent, quant à elles, l'effet de l'incertitude entourant tous les paramètres du modèle. En définissant une distribution et en estimant ses paramètres pour chaque variable d'intérêt, cette analyse consiste à faire varier simultanément et aléatoirement les valeurs de tous les paramètres, pour un nombre élevé de simulations (appelées simulations de Monte-Carlo de second ordre). On estime ainsi un ICER pour chaque simulation réalisée qui peut être représenté graphiquement dans le plan coût-efficacité ou par une courbe d'acceptabilité (en anglais, « *cost-effectiveness acceptability curve* » (CEAC)). Une CEAC, illustré à la Figure I.7, montre la probabilité qu'une stratégie soit coût-efficace en fonction de

la propension sociétale à investir par unité d'efficacité gagnée. Elle est calculée sur la base de la proportion des ICERs inférieurs aux différentes valeurs seuils. Ce type d'analyse de sensibilité rencontre un succès probant pour représenter et quantifier l'incertitude entourant le ratio coût-efficacité des soins [42] et est suggéré par de nombreuses guidances [43, 44].

Figure I.7 Exemple de courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité



Il existe d'autres méthodes pour représenter l'incertitude des résultats incluant la construction d'ellipse englobant par exemple 95% des résultats, le diagramme « Tornado », la frontière de CEACs et la fonction de bénéfice monétaire net [7, 45].

I.1.6. Évaluation économique en santé en Belgique

Comme la plupart des pays, la Belgique doit faire face au déséquilibre croissant entre l'accroissement des besoins de santé et la limitation des budgets publics. Les autorités belges de santé publique ont pris conscience de l'importance de l'évaluation économique pour rationaliser leurs décisions. Ainsi, le KCE, créé en 2002, a pour mission principale de fournir des rapports d'études visant à « *aider les responsables à prendre les décisions qui conduisent à l'allocation la plus efficace des moyens disponibles dans la dispensation des soins de façon à garantir la plus grande accessibilité à tous les usagers et à préserver un plus haut niveau de santé* » [46].

La décision de remboursement des produits pharmaceutiques est prise en Belgique par le Ministre des affaires sociales sur la base d'une proposition motivée de la Commission de Remboursement des Médicaments (CRM) ou du Conseil Technique des Implants (CTI) [1]. Depuis la création de la CRM en 2001, l'évaluation du rapport coût-efficacité occupe un rôle

important dans la décision de remboursement [15]. Les industries pharmaceutiques souhaitant introduire une « spécialité de la classe 1 » (spécialités pharmaceutiques présentant une plus-value thérapeutique démontrée par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes) doivent apporter la preuve de l'efficacité relative de leur médicament par le biais d'une évaluation économique.

Le KCE a fourni [15] et publié [25] un ensemble des recommandations, afin de rendre plus transparentes et de meilleure qualité les évaluations économiques menées en Belgique. Ces recommandations, figurant en Annexe 2, sont au nombre de 12 et concernent la revue de la littérature, la perspective de l'évaluation, la population cible, les comparateurs, la technique analytique, le schéma de l'étude, le calcul des coûts, l'estimation et la valorisation des résultats, l'horizon temporel, la modélisation, le traitement de l'incertitude et la vérification de la robustesse des résultats et les taux d'escompte [15].

Chapitre 2

L'ostéoporose

I.2.1. Epidémiologie de l'ostéoporose

Ces dernières années, l'ostéoporose est devenue un véritable problème de santé publique. Cette maladie chronique se caractérise par une diminution de la masse osseuse et une détérioration de la micro-architecture du tissu osseux, conduisant à une fragilité osseuse accrue [47]. Elle se manifeste cliniquement par l'apparition de fractures à l'occasion de traumatismes mineurs ou même de manière spontanée. Les fractures liées à l'ostéoporose sont responsables d'une morbidité élevée, d'un excès de mortalité et elles imposent un poids financier considérable à la société.

Les fractures les plus fréquentes sont les fractures de hanche (au niveau du col fémoral), de vertèbres et de l'avant-bras [48]. Les fractures de hanche nécessitent pour la plupart une hospitalisation et ont les conséquences les plus dévastatrices [48]. Ainsi, 10 à 20 % des fractures de hanche conduisent à une admission en maison de repos [49, 50] et 15 à 25% des femmes atteintes d'une fracture de hanche décéderont dans la première année suivant la fracture [51, 52]. En outre, elles sont associées à des douleurs chroniques, à une réduction de la mobilité et à un degré élevé de dépendance [53]. Les fractures vertébrales peuvent également avoir des conséquences sérieuses sur la vie des patients comprenant des douleurs dorsales, une réduction de la mobilité et de la qualité de vie [54] et un accroissement de la mortalité [55]. Elles diffèrent toutefois sensiblement selon leur degré de sévérité et sont largement sous-diagnostiquées [56]. Ainsi, près de deux tiers des fractures vertébrales sont asymptomatiques [57]. Les fractures de l'avant-bras sont assez fréquentes mais leurs conséquences humaines et financières sont moins importantes. D'autres sites de fractures sont possibles comme l'extrémité supérieure de l'humérus, le bassin, la cheville ou les côtes [58]. Elles ne représentent toutefois qu'une petite partie de la morbidité associée à l'ensemble des fractures liées à l'ostéoporose [59].

L'ostéoporose est une maladie qui concerne principalement les femmes après la ménopause car la masse osseuse diminue avec l'âge et avec la carence en œstrogènes. Ainsi, 80% des fractures de hanche touchent les femmes [60]. Toutes les femmes ne sont cependant pas égales face au risque de fracture; leur survenue dépend de plusieurs prédispositions, communément appelées facteurs de risque. Un âge avancé [61], une faible masse osseuse [62] et un antécédent personnel de fractures [63, 64] constituent des déterminants importants du risque de fracture. D'autres facteurs de risque ont été mis en évidence dans la littérature parmi lesquels une consommation d'alcool régulière et excessive [65], une consommation excessive de tabac [66], un antécédent parental de fracture de hanche [67], un faible indice de masse corporelle [68], une alimentation déséquilibrée [69] ou encore une activité physique insuffisante [70]. Il existe également des facteurs de risque secondaires qui ont un impact significatif sur la densité osseuse et l'apparition de fractures. Ce sont notamment d'autres maladies comme la polyarthrite rhumatoïde ou encore des circonstances particulières comme l'utilisation chronique de corticoïdes [71]. On parle, dans ce cas, d'*ostéoporose secondaire* par opposition à l'*ostéoporose primaire* dont la perte de densité osseuse est de cause naturelle et liée essentiellement à l'âge et au sexe.

L'ostéoporose est une maladie très répandue dans le monde. On estime qu'une femme sur trois et un homme sur cinq de plus de 50 ans subiront une fracture liée à l'ostéoporose au cours de leur vie [72, 73]. Le risque de subir une fracture pour une femme est donc similaire au risque de développer un cancer [74]. Le nombre annuel de fracture de hanche est estimé, en Europe, à 179.000 et 610.000 respectivement pour les hommes et les femmes, engendrant un coût de €25 billions [75]. En Belgique, on a estimé, en 1996, le coût annuel direct des fractures liées à l'ostéoporose à €180 millions [50] et celui des fractures de hanche à €115 millions [76]. En outre, les conséquences de l'ostéoporose devraient s'accroître considérablement au cours des prochaines années compte tenu du vieillissement de la population et de l'accroissement de l'espérance de vie. A l'échelle mondiale, le nombre de fractures liées à l'ostéoporose devrait augmenter de 1,7 millions en 1990 à 6,3 millions en 2050 [77]. Le nombre de fractures de hanche en Belgique devrait, quant à lui, doubler d'ici 2050 compte tenu des changements démographiques attendus [78].

I.2.2. Définition opérationnelle de l'ostéoporose

La définition opérationnelle de l'ostéoporose repose sur l'évaluation qualitative de la densité minérale osseuse (DMO) [79]. Selon la classification élaborée par l'OMS en 1994 [80], quatre catégories diagnostics sont possibles :

- **Normal** : une valeur de DMO de moins d'une déviation standard (DS) en dessous de la moyenne des jeunes adultes du même sexe ($T\text{-score} \geq -1$).
- **Ostéopénie** : une valeur de DMO comprise entre 1 et 2,5 DS en dessous de la moyenne des jeunes adultes ($-1 \leq T\text{-score} \leq -2,5$).
- **Ostéoporose** : une valeur de DMO de plus de 2,5 DS en dessous de la moyenne des jeunes adultes ($T\text{-score} \leq -2,5$).
- **Ostéoporose sévère** : une valeur de DMO de plus de 2,5 DS en dessous de la moyenne des jeunes adultes ($T\text{-score} \leq -2,5$) et la présence d'une ou plusieurs fractures de fragilité.

Il est suggéré [79, 81] d'utiliser comme valeurs de DMO pour les jeunes adultes, celles provenant de la norme américaine NHANES III mesurées au niveau du col fémoral pour les individus de race caucasienne, âgés de 20 à 29 ans [82, 83]. Les estimations belges se sont avérées non statistiquement différentes de ces valeurs [84-86].

La mesure de la DMO, appelée densitométrie, peut s'effectuer à différents endroits tels que la hanche, la colonne lombaire, le poignet ou d'autres os. Les résultats obtenus peuvent toutefois différer selon le site de mesure retenu [87]; la précision étant généralement accrue par mesure au site spécifique [87, 88]. Une mesure au niveau du col fémoral est toutefois fréquemment recommandée [81] en raison de son meilleur pouvoir prédictif, en ce qui concerne le risque de fracture de hanche [87]. Les résultats peuvent également différer selon l'instrument utilisé pour mesurer la DMO. L'absorptiométrie par rayons X à double énergie (*dual-energy X-ray absorptiometry*, DEXA) est l'instrument le plus fréquemment utilisé et l'examen de référence pour la mesure de la DMO [79, 81].

I.2.3. Prévalence de l'ostéoporose en Belgique

La prévalence de l'ostéoporose en Belgique est estimée en appliquant les valeurs de DMO de la norme NHANES III [83] et en suggérant que la DMO suit une loi normale [89] (Tableau I.2). Approximativement 20% des femmes et 5% des hommes de plus de 50 ans auraient de l'ostéoporose, soit près de 500.000 belges dont 80% de femmes.

Bien que la DMO soit un excellent prédicteur du risque de fracture, le seuil de diagnostic ne doit pas être confondu avec un seuil de décision thérapeutique [79]. Moins de la moitié des fractures ont lieu chez les femmes avec de l'ostéoporose [90] et le risque d'une personne de 50 ans avec un T-score de -2,5 est bien inférieur à celui d'une femme de 80 ans avec le même T-score. Il est par conséquent conseillé de recourir à un instrument plus sensible qui tient compte de la présence d'autres facteurs de risque [88].

Tableau I.2 Estimation de la prévalence de l'ostéoporose en Belgique

Classe d'âge	Femmes		Hommes	
	% population	Nombre (X1.000)	% population	Nombre (X1.000)
50-59 ans	0,070	49,2	0,021	14,6
60-69 ans	0,151	81,7	0,044	22,5
70-79 ans	0,290	139,8	0,067	25,2
80 ans et plus	0,445	148,3	0,159	26,6
50 ans et plus	0,203	419,0	0,051	88,9

Source : Estimations propres. Données issues de NHANES III [83] et ECODATA [91]. Population belge au 1.01.08.

Un modèle d'évaluation du risque fracturaire (FRAX[®]), récemment développé par l'OMS, permet d'estimer la probabilité à 10 ans d'avoir une fracture ostéoporotique majeure (vertébrale clinique, hanche, avant-bras, extrémité supérieure de l'humérus) sur la base de facteurs de risque et de l'estimation de la DMO [92]. Les patientes avec une probabilité supérieure au seuil d'intervention, déterminé sur base de l'âge de l'individu, devraient recevoir un traitement. En utilisant cet algorithme au Royaume-Uni, la proportion de femmes potentiellement éligibles pour un traitement augmenterait de 20% à 40% selon l'âge [93]. L'algorithme FRAX[®] est actuellement validé pour la Belgique [94, 95].

I.2.4. Prise en charge de l'ostéoporose

Il est possible de réduire la survenue de fractures liées à l'ostéoporose par une prise en charge adaptée et optimale. La prévention de l'ostéoporose fait appel à plusieurs types d'interventions, englobant des mesures non-pharmacologiques et pharmacologiques [96].

La prévention non-pharmacologique des fractures ostéoporotiques implique que le patient exerce une activité physique régulière, évite les chutes et aie une alimentation riche en calcium et en vitamine D ainsi qu'en protéines [97]. La diminution de la consommation d'alcool et de tabac contribue également à prévenir l'ostéoporose.

Les possibilités thérapeutiques pour réduire la survenue de fractures ont augmenté de façon considérable au cours de la dernière décennie. Les principaux traitements pharmacologiques comprennent les bisphosphonates par voie orale (alendronate, étidronate, ibandronate et risédronate) ou par perfusions intraveineuses (ibandronate et acide zolédronique), les modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes (raloxifène, bazédoxifène et lasofoxifène), les dérivés de l'hormone parathyroïdienne (1-84 PTH et 1-34 hPTH (tériparatide)) et le ranélate de strontium [79]. Le traitement hormonal de la ménopause

(traitement substitutif hormonal, TSH) n'est plus considéré, de nos jours, comme un traitement de premier choix contre l'ostéoporose [79] en raison de ses effets secondaires [98, 99]. L'ensemble de ces traitements, associés à des compléments en calcium et vitamine D, ont démontré leur efficacité dans la réduction du risque de fractures vertébrales. Certains d'entre eux sont également associés à une réduction significative du risque de fracture non-vertébrales, et notamment des fractures de hanche (Tableau I.3). Le dénosumab, un inhibiteur du RANK ligand, vient de démontrer récemment, dans une étude pivot de phase III, son efficacité dans la réduction du risque de fractures vertébrales, non-vertébrales et de fractures de hanche [100]. Ce traitement est actuellement en cours d'approbation par l'EMA et devrait élargir l'éventail des possibilités thérapeutiques. Les bisphosphonates oraux représentent l'option thérapeutique la plus répandue dans le monde et en Belgique (environ 70-75% du marché global des traitements contre l'ostéoporose [101]).

Tableau I.3 Efficacité des principaux traitements pharmacologiques dans la réduction des fractures vertébrales et non-vertébrales

	Fractures vertébrales	Fracture non-vertébrales
Alendronate	+	+ (hanche incluse)
Risédrone	+	+ (hanche incluse)
Ibandronate	+	+ ^a
Acide Zolédronique	+	+ (hanche incluse)
TSH	+	+
Raloxifène	+	ND
Bazédoxifène	+	+
Tériparatide et PTH	+	+
Ranélate de strontium	+	+ (hanche incluse)
Dénosumab	+	+ (hanche incluse)

+ traitement efficace, ND données non-disponibles

^a dans un sous-groupe de patients (analyse *post-hoc*)

Source : Adapté de Kanis et al. [79]

Malgré la présence de cet arsenal thérapeutique permettant d'envisager une meilleure prise de charge de l'ostéoporose, le nombre de patients traités actuellement demeure relativement limité. L'ostéoporose est une maladie silencieuse, souvent diagnostiquée tardivement à l'apparition de la première fracture. Il faut donc promouvoir le dépistage de l'ostéoporose avant que survienne la première fracture, et cela d'autant plus qu'une fracture peut favoriser le développement rapide de fractures ultérieures [63, 64]. En outre, peu de femmes reçoivent un traitement après la survenue d'une fracture de hanche [102] et plusieurs études ont mis en évidence la faible adhérence des patientes aux traitements contre l'ostéoporose [103, 104], ce

qui réduit sensiblement l'efficacité thérapeutique. Ainsi, près de deux tiers des patientes n'auraient pas une bonne adhérence après une année et 50% des patientes arrêteraient leur traitement au cours de la même période [105]. Il est donc primordial de veiller au bon suivi diagnostic et thérapeutique de l'ostéoporose.

I.2.4.1. Adhérence thérapeutique

Il importe de clarifier, dès à présent, la terminologie utilisée concernant l'adhérence thérapeutique, étant donné la variété des définitions proposées dans la littérature [106, 107]. Cette thèse se base sur les définitions retenues récemment par l'ISPOR [108] :

- L'**adhérence** est un terme général qui englobe l'observance et la persistance.
- L'**observance** est un terme utilisé pour mesurer la manière dont un patient donné respecte la posologie de son traitement. Il est fréquemment évalué par le nombre de doses prises divisé par le nombre de doses prescrites, appelé *Medication Possession Ratio* (MPR).
- La **persistance** représente la durée de prise d'un médicament. Elle se mesure en nombre total de jours entre le début et la fin du traitement ou comme la proportion de patients prenant le traitement à différentes périodes de temps.

I.2.4.2. Conditions de remboursement

En Belgique, comme dans la plupart des pays européens, la mise en place d'un traitement pharmacologique contre l'ostéoporose repose, en clinique quotidienne, sur la définition opérationnelle de l'ostéoporose [79] (voir section I.2.2.) ou sur la présence d'une ou plusieurs fractures. Ainsi, une demande de remboursement pour une femme belge ne peut actuellement être formulée que si elle répond à au moins une des conditions suivantes :

- « soit un antécédent de fracture vertébrale définie par une réduction d'au moins 25% et d'au moins 4mm en valeur absolue, de la hauteur du bord antérieur ou postérieur ou du centre de la vertèbre considérée, démontrée par un examen radiologique
- soit un T-score, calculé par rapport à une population de référence féminine, <-2,5 au niveau de la colonne lombaire (L1-L4 ou L2-L4) ou de la hanche (zone totale ou zone propre du col) lors d'un examen réalisé par la technique de l'absorptiométrie radiologique à double énergie »[109].

Chapitre 3

Evaluation économique de la prise en charge de l'ostéoporose

L'évaluation économique de stratégies de prévention et de traitement de l'ostéoporose peut fournir des informations utiles pour optimiser l'allocation des ressources dévolues à cette maladie. Quelques évaluations économiques ont été réalisées mais elles sont peu nombreuses, de qualité variable et se limitent à quelques pays. Elles ont connu une rapide expansion au cours des dernières années en raison du développement et de l'introduction de nouveaux traitements, du rôle accru de l'évaluation économique dans le processus décisionnel et de l'attention croissante accordée à l'ostéoporose. Ce chapitre a pour objectif de présenter l'historique et les applications de ces études, ainsi que leurs spécificités et leurs limites. Des revues plus systématiques ont été publiées dans la littérature [110-114].

I.3.1. Historique et applications de l'évaluation économique dans l'ostéoporose

Les premières évaluations économiques dans le domaine de l'ostéoporose datent des années 1980. Elles ont été menées par une équipe américaine [115-117] et estimaient le ratio coût-efficacité du TSH au moyen de modèles de DMO [110]. Dans le courant des années 1990, les évaluations économiques se sont étendues à l'Europe et à l'Australie, et concernaient, de nouveau, le TSH ou des traitements hypothétiques. Cette période se caractérise également par une évolution vers des modèles de simulation estimant une incidence fracturaire [118]. A partir des années 2000 et l'introduction des bisphosphonates oraux (alendronate et risédronate) et du raloxifène, une augmentation significative des évaluations économiques s'est produite. Selon une étude conduite par Zethraeus et al.(2007)[111], le nombre d'évaluations économiques conduites entre 2002 et 2005, estimé à 22, est similaire à celui observé entre 1980 et 2001.

Les évaluations économiques se concentrent principalement sur le dépistage et le diagnostic de l'ostéoporose, et sur des stratégies de traitement. Les études portant sur le dépistage et le diagnostic de l'ostéoporose peuvent être classées en trois catégories [112]. Tout d'abord, celles qui évaluent l'efficacité d'un dépistage de masse par densitométrie combiné à un traitement pour les patients présentant de l'ostéoporose. Cette stratégie de diagnostic s'avère, généralement, efficace pour l'ensemble des femmes de plus de 65-70 ans, les femmes de 55 ans présentant des facteurs de risque cliniques (par exemple, une fracture antérieure) et les hommes de plus de 80 ans [119-121]. Étant donné les difficultés inhérentes à la mise en œuvre d'un dépistage de masse de l'ostéoporose, d'autres études ont étudié l'intérêt économique de recourir à des instruments de dépistage afin d'identifier les patients qui devraient bénéficier d'une densitométrie osseuse. C'est le cas notamment de différents questionnaires et du dépistage par ultrasons [122-124]. Finalement, des études plus récentes ont déterminé un seuil de risque absolu de fracture (en d'autres termes, une probabilité à 10 ans de fracture) à partir duquel il serait efficace de traiter les patients [92, 125, 126].

La plupart des évaluations économiques se sont intéressées aux stratégies de traitement, sans tenir compte du dépistage et du diagnostic des patients. Ces études ont été majoritairement menées chez des femmes âgées présentant une faible DMO et éventuellement un antécédent de fractures. Les principaux traitements étudiés sont les bisphosphonates oraux et le TSH [110, 111]; ce dernier n'est toutefois plus un traitement de premier choix dans le traitement de l'ostéoporose [79]. Le PTH, le raloxifène et les compléments de calcium et vitamine D ont également fait l'objet d'évaluations économiques, tout comme les prothèses de hanche [111]. Les traitements récemment introduits sur le marché comme l'ibandronate, l'acide zolédronique, le ranélate de strontium, le bazédoxifène et le lasofoxifène, de même que le dénosumab en cours de développement, n'ont fait l'objet que de peu d'évaluations économiques.

Les traitements contre l'ostéoporose s'avèrent généralement (et à des degrés divers) efficaces chez les femmes âgées de plus de 60-70 ans avec une faible DMO, et particulièrement celles présentant un antécédent de fractures [113]. La comparaison des résultats, de même que leur extrapolation à d'autres populations, reste difficile compte tenu des différences dans les modèles élaborés, les hypothèses et les données épidémiologiques. Les évaluations économiques présentent toutefois un certain nombre de similitudes, décrites ci-après.

I.3.2. Spécificités et limites des évaluations économiques conduites dans l'ostéoporose

Une majorité des évaluations économiques ont été conduites en Europe, et plus particulièrement en Suède et au Royaume-Uni pour près de 50% d'entre elles [111, 114]. D'autres analyses ont été menées aux Etats-Unis, au Japon, au Canada et en Australie [111, 114]. Trois pays (Etats-Unis, Suède et Royaume-Uni) représentent, à eux seuls, près de 75% des évaluations économiques menées dans l'ostéoporose.

La plupart des évaluations économiques sont des ACU. Etant donné que les traitements ont des conséquences aussi bien sur la durée de vie que sur la qualité de vie des patients [111], le QALY est une mesure de résultat attractive car cet indicateur offre l'avantage de capturer simultanément les gains obtenus d'une réduction de la mortalité et d'une réduction de la morbidité. Des modèles décisionnels, et plus spécifiquement des modèles de Markov, ont été fréquemment utilisés pour mener les évaluations économiques dans l'ostéoporose [111]. La modélisation s'avère nécessaire pour extrapoler les résultats des essais cliniques et tenir compte des effets à long terme des traitements sur la morbidité et la mortalité; et les modèles de Markov conviennent tout particulièrement à la modélisation de maladies chroniques comme l'ostéoporose [32]. Ils sont en effet utiles pour représenter des actions de santé aux conséquences à long terme, lorsque le risque est continu dans le temps et lorsque des événements importants peuvent se produire à plusieurs reprises [29, 31]. Les modèles développés incluent toujours les fractures de hanche, et la plupart du temps, les fractures vertébrales et de l'avant-bras [111, 114]; les autres fractures étant largement négligées. Outre les fractures, d'autres états (par exemple, des cancers du sein ou des accidents cérébrovasculaires) ont également été intégrés lors d'évaluations économiques conduites sur le raloxifène et le TSH.

Le comparateur le plus fréquemment utilisé dans les évaluations économiques de traitements contre l'ostéoporose est l'absence de traitement ou les compléments de calcium et vitamine D [118]. L'absence d'essais cliniques randomisés entre les traitements rend difficile l'estimation de leur efficacité relative. Des comparaisons indirectes peuvent être incertaines en raison des caractéristiques propres aux populations étudiées et du chevauchement des intervalles de confiance pour l'efficacité des traitements [127]. Le faible nombre actuel de patients traités contre l'ostéoporose peut également justifier le choix de l'absence de traitement comme comparateur [128]. L'évaluation économique d'un nouveau médicament devrait par conséquent se baser, dans un premier temps, sur les résultats de l'essai clinique de phase III [118], et donc sur une comparaison par rapport au placebo. La présence de plusieurs

traitements sur le marché renforce cependant le besoin d'estimer l'efficacité relative des traitements. Un médicament devrait idéalement être comparé au traitement alternatif le plus pertinent [129], à savoir le traitement qui est susceptible d'être remplacé par le nouveau médicament. Des comparaisons indirectes sont dès lors également requises; il conviendra d'en exposer clairement les limites.

La durée de traitement est généralement choisie conformément à la durée des essais cliniques (à savoir 3 ou 5 ans). L'effet de la modification de la durée de traitement sur le coût-efficacité est cependant très limité. Les valeurs d'efficacité proviennent le plus fréquemment des essais cliniques randomisés, et également de méta-analyses [111]. L'effet du traitement se poursuit après la cessation du traitement. Plusieurs études ont en effet mis en évidence que les gains de densité osseuse obtenus grâce au traitement ne se réduisaient que progressivement après la cessation du traitement [130-133]. Par conséquent, une réduction linéaire de l'efficacité d'un traitement pendant une période similaire à celle de la prise du traitement a été fréquemment suggérée [111, 134]. Cette hypothèse est associée à un certain degré d'incertitude et peut avoir un impact sur les résultats [135]. Elle est fréquemment évaluée en analyses de sensibilité.

Les données utilisées dans les évaluations économiques sont de qualité variable; les données épidémiologiques étant souvent mieux référencées que les données sur le coût des fractures et les valeurs d'utilité. Une amélioration dans le temps de l'ensemble des données est cependant évidente et va de pair avec une amélioration dans les techniques de modélisation [111, 114]. Cela se traduit notamment par le recours fréquent aux analyses de sensibilité et notamment aux analyses probabilistes. Le développement de nombreuses guidances pour les évaluations économiques [21, 25-27, 136] et notamment dans le domaine de l'ostéoporose [111, 114, 134, 137] n'est certainement pas anodin à cette constatation.

Malgré les améliorations apportées aux évaluations économiques dans l'ostéoporose au cours de la dernière décennie, il demeure un certain nombre des faiblesses qui peuvent conduire à des estimations imprécises, voire incorrectes et qui limitent le rôle de l'évaluation économique dans le processus décisionnel. Ainsi, peu de modèles intègrent d'autres fractures que celles de la hanche et des vertèbres. L'adhérence thérapeutique est très rarement prise en compte, ou de manière imparfaite, et cela malgré son impact potentiel. Son intégration constitue un challenge important pour les futures évaluations économiques menées dans l'ostéoporose. En outre, certaines données demeurent relativement limitées et incertaines. C'est notamment le cas des conséquences à long terme des fractures en termes de coût et de qualité de vie. Finalement, la plupart des modèles de Markov sont appréhendés par le biais

d'une cohorte d'individus [111] et souffrent de limitations inhérentes à ce type de modèles. Les modèles de microsimulations de Markov ne sont que très rarement utilisés malgré leurs avantages indéniables pour représenter la complexité de l'ostéoporose [138]. Les avantages et les inconvénients de ces deux techniques sont discutés, de manière détaillée, dans la partie II de cette thèse.

Chapitre 4

Conclusion

L'évaluation économique tend à occuper une place croissante dans la prise de décisions en santé publique. En évaluant la rentabilité relative d'actions de santé, elle s'avère utile pour rationaliser l'allocation des ressources disponibles afin de maintenir un système de soins de santé de qualité et accessible à tous.

L'ostéoporose constitue un champ d'application particulièrement intéressant. Cette maladie chronique est devenue un véritable problème de santé publique, et sa prévalence est amenée à s'accroître avec le vieillissement de la population. L'introduction récente de nouveaux médicaments et l'existence de nombreuses stratégies de dépistage renforcent en outre la nécessité d'évaluer leur efficacité relative.

Pour aider les preneurs de décisions à allouer efficacement les ressources financières dévolues à l'ostéoporose, l'évaluation économique s'avère donc un outil de première importance. Malheureusement, les évaluations économiques existantes demeurent peu nombreuses, de qualité variable et sont inexistantes en Belgique. Des évaluations de hautes qualités sont dès lors requises afin de fournir un support précis et fiable aux autorités de santé publique.

Chapitre 5

Objectifs de la thèse

La présente thèse a pour objet l'évaluation économique de la prise en charge de l'ostéoporose. Elle se décompose en quatre parties : (1) le développement et la validation d'un modèle de microsimulation, (2) l'évaluation économique de programmes de dépistage de l'ostéoporose, (3) l'évaluation économique de nouveaux traitements contre l'ostéoporose et (4) les implications cliniques et économiques de l'adhérence au traitement. Plus spécifiquement, ces quatre parties rencontrent les objectifs énoncés ci-après :

Partie II : Développement et validation d'un modèle de microsimulation

- Développer et valider un modèle innovant de microsimulation (Publication 1)
- Passer en revue la littérature relative à l'impact des fractures sur le niveau de QALY et recommander des valeurs de références (Publication 2)
- Estimer le risque à long terme de survenue de fractures ostéoporotiques en Belgique (Publications 3 et 4)

Partie III : Evaluation économique de programmes de dépistage de l'ostéoporose

- Evaluer l'efficacité de la campagne de dépistage de l'ostéoporose menée en Province de Liège en collaboration avec Liège Province Santé (Publication 5)
- Evaluer l'intérêt économique de recourir au dépistage par ultrasons (Publication 6)
- Analyser l'impact de la non-adhérence thérapeutique sur l'efficacité de campagnes de dépistage (Publication 7)

Partie IV : Evaluation économique de nouveaux traitements contre l'ostéoporose

- Evaluer l'efficacité d'un traitement à long terme par ranélate de strontium (Publication 8) et son coût-efficacité par rapport au risédronate (Publication 9)
- Estimer le potentiel économique du dénosumab (Publication 10)

Partie V: Implications cliniques et économiques de l'adhérence au traitement anti-ostéoporotique

- Evaluer les implications cliniques et économiques potentielles de la non-adhérence thérapeutique (Publication 11)
- Estimer l'impact clinique et économique de la faible adhérence aux bisphosphonates oraux, et le potentiel économique de stratégies d'optimisation de l'adhérence (Publication 12)

LISTE DES PUBLICATIONS, EN PREMIER AUTEUR, RELATIVES À LA THÈSE

1. Hiligsmann M, Ethgen O, Bruyère O, Richy F, Gathon HJ, Reginster JY, Development and validation of a microsimulation Markov model for the evaluation of treatments for osteoporosis, *Value in Health*, 2009, 12:687-96, FI2008:3.009
2. Hiligsmann M, Ethgen O, Richy F, Reginster JY, Utility values associated with osteoporotic fracture: a systematic review of the literature, *Calcified Tissue International*, 2008, 82:288-92. FI2008:2.737
3. Hiligsmann M, Bruyère O, Ethgen O, Gathon HJ, Reginster JY, Lifetime absolute risk of hip and other osteoporotic fracture in Belgian women, *Bone*, 2008, 43:991-94. FI2008: 4.145
4. Hiligsmann M, Bruyère O, Reginster JY, Risque à long terme de survenue d'une fracture ostéoporotique en Belgique, *Revue Médicale de Liège*, 2008, 63:480-87
5. Hiligsmann M, Bruyère O, Pire G, Reginster JY, Evaluation économique de la campagne de dépistage de l'ostéoporose menée en Province de Liège avec le concours de Liège Province Santé, *Revue Médicale de Liège*, 2008, 63:588-94
6. Hiligsmann M, Ethgen O, Bruyère O, Reginster JY, An economic evaluation of quantitative ultrasound as prescreening test for the identification of osteoporotic patient, *Disease Management & Health Outcomes*, 2008, 16:429-38. FI2008:0.539
7. Hiligsmann M, Gathon HJ, Bruyère O, Ethgen O, Rabenda V, Reginster JY, Cost-effectiveness of osteoporosis screening followed by treatment: the impact of medication adherence, *Value in Health*, accepté, en cours de publication, FI2008:3.009
8. Hiligsmann M, Bruyère O, Reginster JY, Cost-utility of long-term strontium ranelate treatment for postmenopausal osteoporotic women, *Osteoporosis International*, 2010, 21:157-65. FI2008:4.290

9. Hiligsmann M, Bruyère O, Reginster JY, Cost-effectiveness of strontium ranelate versus risedronate in the treatment of postmenopausal osteoporotic women aged over 75 years, *Bone*, 2010, 46:440-46, FI2008:4.145
10. Hiligsmann M, Reginster JY, Potential cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporotic women, soumis pour publication
11. Hiligsmann M, Rabenda V, Gathon HJ, Ethgen O, Reginster JY, Potential clinical and economic impact of non-adherence with osteoporosis medications, *Calcified Tissue International*, accepté, en cours de publication, FI2008:2.737
12. Hiligsmann M, Rabenda V, Bruyère O, Reginster JY, The clinical and economic burden of nonadherence with oral bisphosphonates in osteoporotic patients, *Health Policy*, accepté, en cours de publication, FI2008:1.334

PARTIE II

DEVELOPPEMENT ET VALIDATION D'UN MODELE DE MICROSIMULATION

Chapitre 1

Introduction

La fiabilité et l'intérêt des évaluations économiques dépendent fortement de la capacité du modèle à traduire et à représenter les spécificités de la pathologie étudiée. Par conséquent, il est indispensable d'utiliser la méthodologie la plus appropriée et les données les plus précises possibles et les plus représentatives de la population étudiée. Malheureusement, les données disponibles sont souvent insuffisantes ou imprécises. Toute modélisation nécessite l'élaboration d'hypothèses qui doivent être raisonnables, justifiables et si possible de nature conservatrice, de manière à ce que l'efficacité d'un traitement puisse être attribuable au traitement en lui-même et non à des hypothèses irréalistes ou trop larges. Il convient également d'évaluer l'impact des hypothèses retenues sur les résultats.

La deuxième partie de cette thèse a pour objet le développement et la validation d'un modèle de microsimulation qui sera utilisé pour évaluer l'efficacité de stratégies récentes de prise en charge de l'ostéoporose chez la femme post-ménopausée belge. Plus précisément, le chapitre 2 décrit et justifie la technique de modélisation retenue, la structure du modèle et ses composantes. Le chapitre 3 présente une revue systématique de la littérature relative à l'impact des fractures ostéoporotiques sur les valeurs d'utilité. Le chapitre 4 a pour objectifs

d'illustrer et de valider le modèle par un exemple empirique et de le comparer avec les principaux modèles existants. Finalement, le chapitre 5 présente une première application du modèle; celle-ci visant à estimer l'impact de tendances relatives à l'incidence fracturaire et à la mortalité sur le risque à long terme de survenue d'une fracture ostéoporotique en Belgique.

Chapitre 2

Développement d'un modèle de microsimulation

Le modèle a été développé au moyen du logiciel *TreeAge Pro* (TreeAgePro 2006 Suite, release 0.4, TreeAge Software, Inc) qui permet notamment de construire et d'analyser des modèles analytiques sophistiqués représentant des problèmes médicaux complexes.

II.2.1. Techniques de modélisation

Les modèles de Markov sont tout particulièrement appropriés pour représenter des pathologies caractérisées par la récurrence d'événements et, de surcroît, lorsque le risque est continu dans le temps, ce qui est le cas de l'ostéoporose [31]. Par conséquent, l'ensemble des évaluations économiques conduites dans l'ostéoporose entre 2002 et 2005 ont utilisé cette technique de modélisation [111]. Un modèle de Markov peut être appréhendé de deux manières différentes, soit par la simulation de cohortes, soit par la simulation de patients individuels. Dans la première approche, la cohorte théorique se répartit au début du processus dans les différents états de santé et une redistribution a lieu après chaque cycle en fonction des probabilités de transition. Un modèle de microsimulation de Markov intègre, quant à lui, les patients un par un.

La plupart des modélisations existantes dans le domaine de l'ostéoporose sont des modèles de cohortes [111], principalement en raison de leur relative simplicité de programmation et d'utilisation [138]. Toutefois, ces modèles ne permettent pas de refléter précisément la complexité des interactions médico-économiques dans le domaine de l'ostéoporose [138]. Une limitation importante résulte de l'absence de mémoire du processus, inconvénient généralement connu sous l'expression « hypothèse markovienne » [31]. Cette hypothèse suppose que les événements futurs dépendent uniquement de l'état actuel dans lequel se trouve l'individu et non des états par lesquels l'individu a transité pour atteindre cet état (comme par exemple l'existence de fractures antérieures). Or, la présence de fractures antérieures a un impact significatif sur la survenue d'événements futurs [63, 64]; et devrait

être intégrée dans la modélisation [28]. Les modèles de cohortes ont ainsi créé des états « post-fracture », c'est à dire des états qui permettent aux patients victimes de fractures de ne jamais revenir à leur état initial. Les auteurs appliquent à ces états des coûts, des niveaux de qualité de vie et des probabilités différents que dans l'état de non fracture. Ainsi, un individu qui a déjà subi une fracture n'est plus confondu avec un individu qui n'en a jamais eues. Néanmoins, cette méthode n'apporte qu'une réponse partielle à la problématique et les événements futurs sont estimés de façon imprécise [139]. Quelques exemples sont décrits ci-après.

Tout d'abord, afin d'éviter la création d'une multitude d'états potentiellement ingérables, les modèles de cohortes limitent les transitions entre les états. Ainsi, il est souvent supposé que les patients victimes d'une fracture de hanche ne peuvent plus subir de fractures à d'autres endroits [111]. Cela ne reflète pas la pratique clinique dans la mesure où tous les types de fractures peuvent apparaître après une fracture de hanche. Ensuite, les patients se trouvant dans le même état « post-fracture » peuvent avoir subi une, deux, ou plusieurs fractures, alors qu'ils présenteront les mêmes valeurs de probabilités, de coûts et d'utilité. Plusieurs études ont montré que l'utilité et le risque fracturaire d'un individu dépendent du nombre et de la localisation des fractures antérieures [63, 64, 140-143]. Il est, par conséquent, important de tenir compte de l'ensemble des fractures antérieures pour estimer avec précision l'utilité et le risque fracturaire de patients ayant subi plusieurs fractures. Finalement, le lieu de résidence du patient (à domicile ou en maison de repos) peut avoir une influence sur les coûts à long terme engendrés par les fractures. Si le modèle n'enregistre pas le lieu de résidence des individus, il risque d'engendrer des coûts supplémentaires pour un patient victime d'une fracture de hanche et se trouvant déjà en maison de repos [139].

Un autre type de modèle, à savoir le modèle de microsimulation, permet de réduire ces faiblesses et, in fine, d'accroître la précision des estimations. En simulant des patients un par un, cette technique enregistre les caractéristiques et l'historique de chacun d'eux (comme, par exemple, ses fractures antérieures et son lieu de résidence) par le biais de variables compteurs et les utilise dans la détermination de probabilités de transition, de coûts et de l'efficacité [144]. Par conséquent, ces modèles ne nécessitent pas l'élaboration d'hypothèses restrictives concernant les transitions entre états et ils permettent de tenir compte de l'ensemble des fractures antérieures sans créer une multitude d'états de santé. Malgré leurs avantages, les modèles de microsimulation ont été, jusqu'à présent, très peu utilisés dans le domaine de l'ostéoporose, essentiellement du fait de leur complexité technique et parce qu'ils requièrent des données plus détaillées [138]. L'amélioration des performances des logiciels

informatiques et une meilleure disponibilité des données empiriques permettent toutefois d'envisager le recours à cette technique [36]. D'autres limitations des modèles de microsimulation ont trait à la longue durée de simulation lors d'analyses de sensibilité probabilistes ainsi qu'à la variabilité des résultats due à la nature probabiliste du processus. Celle-ci peut toutefois être réduite en simulant un nombre élevé d'individus.

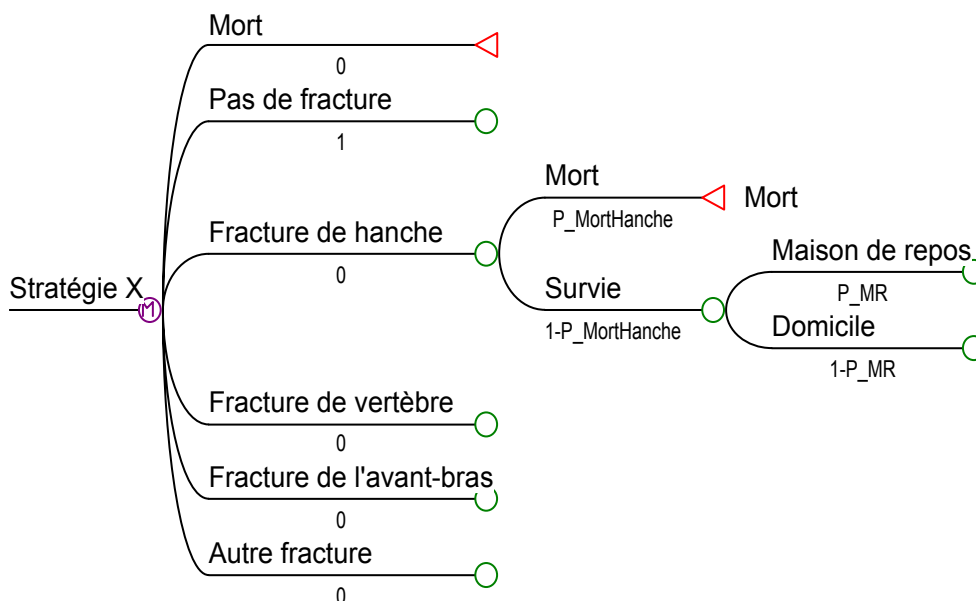
En conclusion, un modèle de microsimulation de Markov semble une technique de modélisation appropriée pour représenter la complexité de l'ostéoporose et présente des avantages majeurs par rapport aux modèles de cohortes. Nous proposons de développer un modèle de ce type dont la structure et les composantes sont décrits ci-après.

II.2.2. Structure du modèle

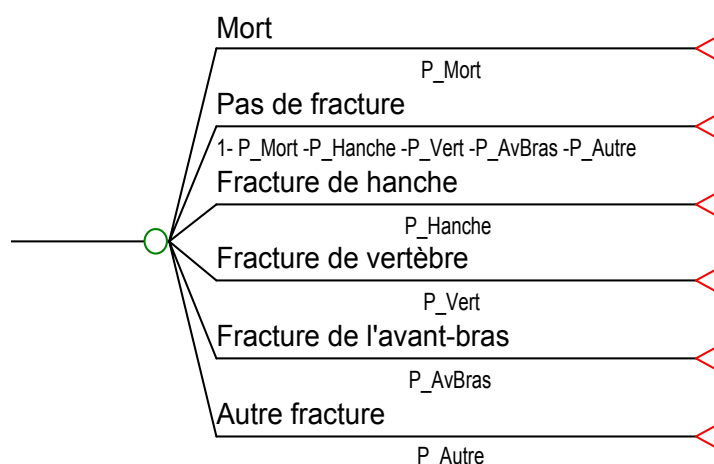
Un modèle de Markov suppose que les individus se répartissent entre différents états de santé, en nombre limité, mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs, signifiant que chaque patient doit se trouver dans un, et seulement un, état de santé à tout moment [31]. A la fin de chaque cycle, chaque patient peut rester dans son état de santé ou se déplacer dans un autre état en fonction de probabilités de transition. A chaque état est associée une valeur de coût et d'efficacité, et les valeurs attendues des résultats pour chaque stratégie sont obtenues en additionnant les valeurs de coûts et d'efficacité correspondant à chacun des états par lesquels transitent les individus [31].

La conception d'un modèle de Markov requiert donc l'élaboration de différentes composantes. Dans un premier temps, il convient de déterminer les différents états et les transitions entre ces états ainsi que la longueur et le nombre de cycles (c'est à dire l'intervalle de temps pendant lequel les patients peuvent transiter d'un état de santé à un autre). Ensuite, il convient d'estimer les probabilités initiales et les probabilités transitoires entre les différents états. Et finalement, il est nécessaire d'évaluer les coûts et l'efficacité associés à chaque état.

La structure du modèle est illustrée aux Figures II.1 et II.2; la Figure II.2 doit s'appliquer à chacun des états de santé (excepté l'état « mort ») de la Figure II.1. Ces états sont représentés par des cercles. Dans un souci de clarté et de transparence, il est important de veiller à minimiser le nombre d'états de santé tout en capturant l'essentiel de la pathologie étudiée [6]. Le choix des états de santé a été effectué de manière à ce que ceux-ci représentent des événements importants sur le plan clinique et économique. Dans le cadre de l'ostéoporose, les états de santé sont exclusivement des états réels (les fractures) et non des états intermédiaires comme la densité minérale osseuse (DMO). On sait en effet que la DMO et sa variation ne traduisent qu'une partie seulement du risque de fracture [90].

Figure II.1 Structure du modèle de Markov

$P_MortHanche$ et P_MR représentent, respectivement, les probabilités de décéder au cours de l'année suivant une fracture de hanche et d'être admis en maison de repos pour les patients qui survivent à une fracture de hanche. Un triangle est un nœud terminal et un cercle est un nœud de chance.

Figure II.2 Sous-arbre du modèle de Markov

P_Mort , P_Hanche , P_Vert , P_AvBras et P_Autre sont respectivement les probabilités de mourir, de survenue d'une fracture de hanche, de vertèbre, de l'avant-bras et d'une autre fracture. La Figure II.2 doit s'appliquer à chacun des états de santé (excepté l'état « mort ») de la Figure II.1, représentés par un cercle.

Le modèle compte six états de transition : « mort » (un état absorbant), « pas de fracture », « fracture de hanche », « fracture de vertèbre », « fracture de l'avant-bras » et « autre fracture ». Ce dernier état regroupe l'ensemble des autres fractures ostéoporotiques, comme les fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus, le bassin, la cheville ou les côtes [145]. Les fractures vertébrales se limitent à celles qui conduisent à une attention clinique, que l'on nomme fractures vertébrales cliniques. D'autres fractures vertébrales, dites morphométriques,

sont asymptomatiques, ce qui rend leur diagnostic difficile. Etant donné qu'une proportion significative de patients victimes d'une fracture de hanche sont admis en maison de repos et que cela engendre des coûts récurrents à long terme, une sous-branche dans l'arbre de Markov a été créée afin d'enregistrer le lieu de résidence (domicile ou maison de repos) après la fracture.

Tous les individus se trouvent initialement dans l'état « pas de fracture » et toutes les transitions entre états sont possibles et conditionnelles. Ainsi, à chaque cycle et quel que soit l'état dans lequel il se trouve, tout individu a une probabilité d'avoir un type de fracture (fracture de hanche, de vertèbre, de l'avant-bras ou d'une autre localisation), de ne pas en avoir ou de mourir. Après un cycle dans un état de fracture, il peut avoir une nouvelle fracture (tout type de fracture est de nouveau possible), revenir dans l'état « pas de fracture » ou bien mourir. Evidemment, si l'individu meurt, il reste dans cet état jusqu'à la fin de la simulation.

La durée de chaque cycle est d'une année, les résultats sont dès lors calculés sur la base de cette fréquence. Il s'agit de la référence la plus couramment utilisée [111] car bon nombre de composantes dont le coût et la réduction de l'utilité associés aux fractures sont calculées annuellement. Tous les individus sont suivis dès leur entrée dans le processus jusqu'à ce qu'ils atteignent l'âge de 105 ans ou qu'ils soient morts. Il est en effet conseillé de recourir à un horizon temporel équivalent à la vie entière lorsque le traitement a une influence sur la durée de vie des patients [15, 25], ce qui est le cas pour l'ostéoporose.

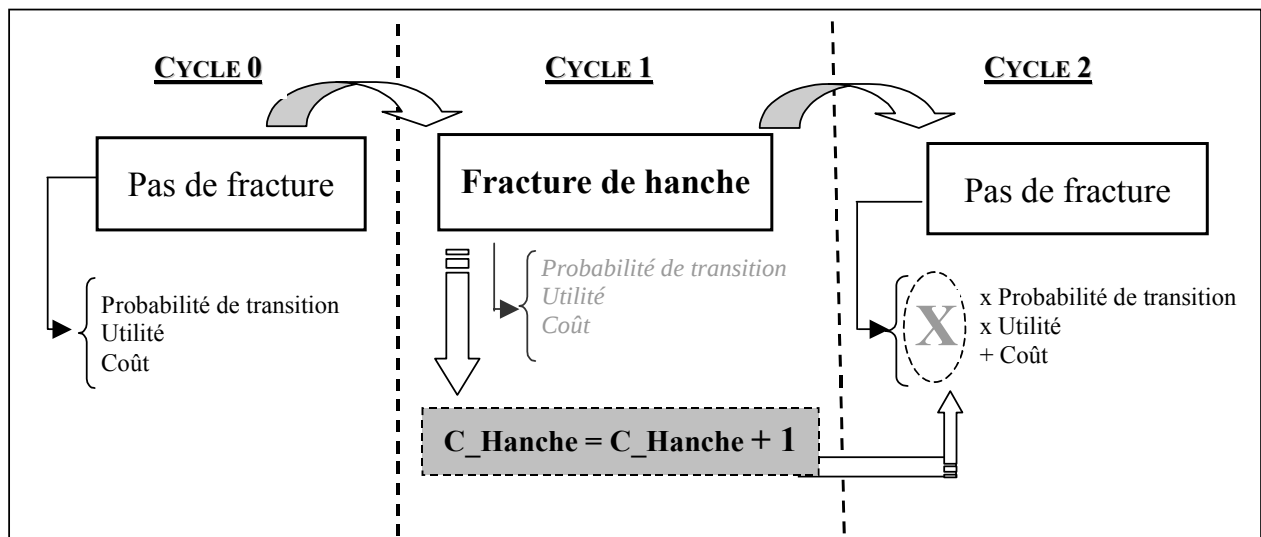
Le modèle de Markov suppose qu'une seule transition peut avoir lieu par cycle et qu'elle a lieu à la fin de celui-ci. En réalité, les transitions ont lieu continuellement dans le cycle. Pour éviter une surestimation et pour tenir compte du caractère continu des transitions, on pose l'hypothèse selon laquelle les transitions se déroulent, en moyenne, à la moitié du cycle. Sonnenberg et al.[31] ont montré que pour rencontrer celle-ci, il suffit d'appliquer une correction dite de « demi-cycle » pour le premier et le dernier cycle.

Comme les interventions relatives à l'ostéoporose ont des conséquences à long terme, une actualisation des coûts et de l'utilité est nécessaire. L'actualisation implique qu'il faut convertir les montants futurs en valeur actuelle, sachant que les individus ont une préférence pour le présent [3]. Le choix des taux d'actualisation fait l'objet de débats dans la littérature et doit s'effectuer en fonction des recommandations locales. Le KCE en Belgique recommande un taux annuel de 3% pour les coûts et de 1,5% pour les valeurs d'utilité [15, 25]. Différents scénarios seront toutefois envisagés lors d'analyses de sensibilité.

II.2.3. Gestion avancée de la mémoire

Un modèle de microsimulation tient compte de l'historique de chaque individu au moyen de *variables compteurs*, c'est à dire des variables qui permettent d'enregistrer le nombre de fractures subies par chaque individu [144]. Ces variables sont initialisées à zéro et s'accroissent d'une unité pour chaque fracture rencontrée. Etant donné que chaque type de fractures présente des spécificités et des implications futures propres, un compteur spécifique à chaque type de fracture est créé. Ces différents compteurs sont ensuite utilisés pour modifier les probabilités transitoires (y compris les probabilités de décès) ainsi que les coûts et les valeurs d'utilité associés aux états de transition, de manière à refléter l'historique du patient.

Figure II.3 Illustration de la gestion avancée de la mémoire



La Figure II.3 permet d'illustrer l'utilisation des compteurs pour un individu particulier. Supposons que celui-ci se trouve dans l'état « pas de fracture » au cycle 0. A cet état correspondent des probabilités transitoires, un niveau d'utilité et une valeur de coût. Au cycle 1, cet individu subit une fracture de hanche; il se retrouve ainsi dans l'état « fracture de hanche » auquel sont associées d'autres valeurs de probabilités transitoires, d'utilité et de coût. La transition dans cet état entraîne une augmentation d'une unité du compteur relatif à la fracture de hanche. Au cycle 2, il est supposé que l'individu revient dans l'état « pas de fracture ». La variable compteur permet de garder trace de cette fracture antérieure en adaptant ses probabilités transitoires (augmentation relative), son niveau d'utilité (réduction relative) et éventuellement ses coûts futurs (augmentation). En utilisant cette méthodologie, il n'est plus nécessaire de prévoir des états « post-fracture » et/ou des hypothèses restrictives concernant les transitions entre les états, comme c'est le cas dans des modèles de cohortes.

Une autre variable compteur est créée pour suivre le lieu de résidence des patients, et plus spécifiquement, les individus qui entrent en maison de repos à la suite d'une fracture de hanche. Cette variable est ensuite utilisée pour tenir compte des coûts récurrents liés à l'admission en maison de repos.

II.2.4. Probabilités de survenue d'une fracture

Les probabilités de survenue d'une fracture ne sont pas constantes dans le temps. Elles dépendent des caractéristiques propres à l'individu (son âge, son sexe, sa DMO et d'autres facteurs de risque), du nombre et du type de fractures qu'il a subies antérieurement ainsi que de l'efficacité d'un traitement éventuel. Une table de risques absolus de fracture ajustée selon l'âge dans une population donnée (DMO et autres caractéristiques) sert de référentiel de probabilités de transition, préliminaire à la simulation. Cette table est pondérée pour chacun des individus en fonction des états précédents (fractures) et du traitement. Les efficacités des interventions sont exprimées par une réduction relative du risque fracturaire [134] et dépendent notamment de la durée du traitement, de son effet après l'arrêt du traitement et de l'adhérence thérapeutique (voir II.4.1).

Etant donné que le risque de fracture diffère sensiblement selon le pays étudié [146], il est indispensable d'utiliser des données locales. L'incidence des fractures de hanche en Belgique est extraite de l'étude de Reginster et al.(2001)[147]. Ces valeurs sont assez similaires à celles d'une autre base de données provenant de l'Institut Scientifique de Santé Publique [148]. Etant donné que les taux d'incidence datent de l'année 1996 et que plusieurs études ont mis en évidence que l'incidence augmentait au cours du temps [149], nous avons supposé que l'augmentation de l'incidence entre 1996 et 2006¹ était de l'ordre de 1% par année. Cette valeur est conservatrice par rapport à l'augmentation mise en évidence entre 1984 et 1996 qui s'élevait en moyenne à 2,07% par année [147] ainsi que par rapport à la moyenne de plusieurs études européennes s'élevant à 1,78% [149]. Le taux plus conservateur retenu se justifie toutefois par des études récentes qui ont mis en évidence une réduction de l'augmentation de l'incidence ces dernières années dans certains pays [150-153], voire une diminution des taux d'incidence par âge [154, 155].

L'incidence des autres fractures ostéoporotiques n'a, quant à elle, pas été évaluée empiriquement en Belgique. Par conséquent, pour l'estimer, nous avons appliqué les ratios d'incidence de pays disposant de l'information. Cette hypothèse de proportionnalité est

¹ 2006 est l'année de référence pour toutes les analyses ultérieures.

fréquemment utilisée et semble tout à fait raisonnable pour les pays d'Europe Occidentale, les Etats-Unis et l'Australie [156-158]. En effet, la répartition de l'incidence annuelle des fractures de hanche, de l'avant-bras et de l'humérus est remarquablement proche aux Etats-Unis, en Suède et au Royaume-Uni [159-161]. De plus, la corrélation entre le risque de fracture de hanche et de vertèbre a été mise en évidence dans différents pays européens [59]. Pour estimer l'incidence des fractures de l'avant-bras en Belgique, nous avons appliqué la valeur moyenne des ratios (par rapport à la fracture de hanche) issus des données suédoises [72], américaines [159] et anglaises [160]. Pour les fractures vertébrales cliniques, nous nous sommes basés sur les proportions suédoises, unique source de données disponibles [72]. L'incidence des autres fractures ostéoporotiques, regroupées dans une même catégorie, a été calculée sur la base de la proportion de ces fractures par rapport aux fractures classiques [59]; le facteur de proportion correspondant à la moyenne de la proportion des autres fractures ostéoporotiques par rapport aux fractures de hanche et de vertèbre.

Ces estimations ont été calculées pour l'ensemble des individus, quelles que soient leurs caractéristiques. La présence de fractures antérieures surestime sensiblement l'incidence de la première fracture et cela progressivement à mesure que l'âge augmente. Afin d'évaluer l'efficacité de stratégies de dépistage de l'ostéoporose chez des femmes ne présentant aucune fracture antérieure, nous avons également estimé le risque de survenue d'une première fracture ostéoporotique en Belgique (Tableau II.1). La surestimation du risque de la première fracture imputable aux individus qui possèdent plusieurs fractures a été estimée par une étude suédoise [72]. Ces proportions (Annexe 3), différentes selon le type de fractures, ont été appliquées à l'incidence de la population générale belge.

Tableau II.1 Incidence (taux annuel/1000) d'une première fracture ostéoporotique à différents endroits, par âge, pour les femmes belges

Classe d'âge (années)	Hanche	Vertèbre clinique	Avant-bras	Autre fracture
50-54	0,42	0,92	2,69	3,56
55-59	0,52	1,25	3,92	3,58
60-64	1,57	1,93	7,05	3,77
65-69	1,88	2,10	6,07	5,45
70-74	4,49	5,16	8,91	7,83
75-79	6,99	4,83	6,23	9,74
80-84	12,13	5,70	6,15	13,02
85-89	19,65	7,60	6,97	21,09
90-94	27,29	10,55	9,68	29,30
95 et plus	31,72	12,26	11,26	34,05

Il convient également d'ajuster le risque fracturaire en fonction des caractéristiques et des spécificités de la population cible. Dans la plupart des analyses, la population cible représente un sous-ensemble de la population générale, et plus particulièrement une population à haut risque de fracture [162]. Ainsi, on s'intéresse fréquemment à des patients présentant une faible DMO ou un antécédent de fractures. Etant donné que les taux d'incidence fracturaire sont inconnus dans ces populations, il convient d'ajuster le risque de la population générale par un risque relatif (RR).

Kanis et al.(2000) [163, 164] ont développé une technique pour évaluer le risque fracturaire d'individus par rapport à celui de la population générale en fonction de leur niveau de DMO. Cette méthode permet notamment d'estimer le RR d'un individu sur la base de son seuil de DMO; par exemple au niveau de la définition opérationnelle de l'ostéoporose (T-score de -2,5). Elle permet également de calculer le RR d'un groupe d'individus présentant une DMO inférieure à un seuil défini et s'avère donc appropriée pour estimer le RR de l'ensemble des femmes ayant de l'ostéoporose (T-score $\leq -2,5$).

Les formules suggérées pour calculer les RR sont reprises ci-dessous

1) Pour un individu dont la DMO est égale à X :

$$\exp(-\log(RR) \times (x - \mu) / \sigma - (\log(RR))^2 / 2)$$

2) Pour les individus dont la DMO est égale ou inférieure à X :

$$\Phi((g - \mu) / \sigma + \ln(RR)) / \Phi((g - \mu) / \sigma)$$

où la DMO moyenne des individus du même âge suit une loi normale d'espérance μ et d'écart type σ . RR est le ratio de risque par diminution d'un DS de la DMO et Φ est la fonction de distribution de la loi normale d'espérance nulle et d'écart type égal à 1 [164].

La diminution d'une DS de la DMO est associée à un accroissement du risque de 1,8, 1,4 et 1,6 respectivement pour les fractures de vertèbre, de l'avant-bras et les autres fractures ostéoporotiques [62]. Pour les fractures de hanche, l'accroissement du risque oscille entre 3,68 (à 50 ans) et 1,93 (à 85 ans) [165]. Les valeurs de DMO correspondant aux différents âges sont issues de la norme américaine NHANES III [83], dont les valeurs pour les jeunes adultes ne sont pas significativement différentes des estimations belges [84, 85]. Le Tableau II.2 présente les estimations de l'accroissement du risque fracturaire pour les femmes ayant de l'ostéoporose.

Tableau II.2 Estimation de l'accroissement du risque fracturaire pour des patientes présentant un niveau de DMO de -2,5 DS, et un niveau de DMO égal ou inférieur à -2,5 DS

Classe d'âge	T-score $\leq -2,5$				T-score = -2,5			
	Hanche	Vertèbre	Avant-bras	Autre	Hanche	Vertèbre	Avant-bras	Autre
50-60	5,659	2,680	1,820	2,250	2,880	2,007	1,554	1,795
60-70	3,392	2,176	1,612	1,902	1,705	1,545	1,338	1,456
70-80	2,255	1,772	1,428	1,610	1,079	1,166	1,139	1,162
+ de 80	1,569	1,514	1,300	1,416	0,883	0,913	0,990	0,956

D'autres facteurs de risque (comme les fractures antérieures) ont été identifiés [166] et il est parfois utile d'ajuster leur prévalence dans la population cible au moyen de techniques spécifiques [162, 164]. Pour calculer les RR dans une population cible, il est important d'estimer la prévalence des facteurs de risque dans la population générale [162].

Le modèle incorpore également un accroissement du risque fracturaire à la suite d'une fracture antérieure survenue au même endroit. Les valeurs d'accroissement du risque s'élèvent à 2,3, 4,4, 3,3 et 1,9 respectivement pour les fractures de hanche, de vertèbre, d'avant-bras et les autres fractures ostéoporotiques [64]. Une fracture antérieure n'aura pas d'effet sur le risque de fractures futures d'autres types car, d'une part, les incidences retenues concernent uniquement le risque de la première fracture indépendamment de la présence de fractures d'autres types et, d'autre part, parce qu'une hypothèse additive n'est actuellement pas confirmée par la littérature, sauf une exception. Celle-ci concerne un accroissement relatif du risque de fracture de hanche (de 2,3) à la suite d'une fracture de vertèbre [64]; cet effet étant largement reconnu par la littérature [167-169]. Plusieurs études ont également montré que l'accroissement du risque était plus important directement après la survenue de la fracture [168, 170-172] et qu'il se réduisait avec l'âge des individus [63]. Par conséquent, les multiplicateurs sont pondérés par un facteur de proportionnalité de $1,7^2$ pour l'année suivant la survenue de la fracture (sauf pour les fractures vertébrales), et se réduisent de 10% par décennie à partir de 70 ans [63]. La présence de deux ou plusieurs fractures de même type n'a pas d'effet supplémentaire sur le risque fracturaire en raison de l'absence de données précises

² Selon l'étude de Johnell et al.(2004), 31 à 45% des fractures survenant dans les cinq années suivant une fracture ont lieu dans la première année, ce chiffre dépendant de la localisation de la nouvelle fracture. Si on considère de manière conservatrice, que pour chaque type de fracture, uniquement 30 % d'entre elles ont lieu la première année; il nous reste 70% de fractures qui ont lieu dans les quatre années suivantes (soit un taux moyen annuel de 17,5%). Le facteur de proportionnalité est dès lors égal à $30\%/17,5\% = 1,7$. Ainsi, un individu victime d'une fracture de hanche verrait son risque de subir une nouvelle fracture de hanche multiplié par 3,91 ($=1,7 \times 2,3$) la première année et par 2,3 à partir de la deuxième année et cela jusqu'au terme de la simulation.

sur la relation entre le nombre de fractures antérieures et l'accroissement du risque fracturaire. De plus, aucun accroissement du risque fracturaire n'est supposé pour une population dont le risque initial a déjà été pondéré par la présence de fractures antérieures.

Le risque d'admission en maison de repos à la suite d'une fracture de hanche provient de l'étude de Reginster et al.(2001)[76]. Afin de refléter le risque imputable uniquement à la fracture de hanche, il importe de tenir compte de la différence entre les taux d'institutionnalisation à la suite d'une fracture de hanche et ceux de la population générale. La probabilité d'admission en maison de repos imputable à une fracture de hanche s'élève ainsi à 5%, 7,5%, 15%, 20% et 30% respectivement pour les tranches d'âge 50-59, 60-69, 70-79, 80-89 et plus de 90 ans [76]. Il convient de noter que la Belgique possède un taux élevé d'institutionnalisation [50, 76, 173].

II.2.5. Taux de mortalité

Les probabilités de mourir dépendent des caractéristiques propres à l'individu (son âge et son sexe) et du nombre et du type de fractures qu'il a subies antérieurement. Une table de mortalité ajustée selon l'âge sert de référentiel et est pondérée pour chacun des individus en fonction de ses fractures antérieures. La table de mortalité la plus récente en Belgique date de 2004 [174], elle fournit les probabilités de décéder dans l'année pour chaque individu selon son âge (Annexe 4).

L'impact des fractures ostéoporotiques sur la mortalité demeure controversé [175]. Si la plupart des études ont mis en évidence un accroissement significatif de la mortalité dans l'année suivant la survenue d'une fracture de hanche ou de vertèbre clinique [55, 176-178], elles diffèrent sensiblement quant à l'accroissement à plus long terme [179]. Certaines études ont montré un accroissement persistant et sur le long terme de la mortalité à la suite d'une fracture de hanche [176, 179-181], alors que d'autres études suggèrent que la hausse de mortalité est limitée à l'année de survenue de la fracture [175, 182, 183].

De plus, l'origine de cet effet est incertaine [55, 181, 184] et peut résulter directement ou indirectement de la fracture ou de l'existence de comorbidités présentes avant la survenue de la fracture. Afin de ne pas surestimer l'effet bénéfique de traitements sur la mortalité, il est important de tenir compte non pas de l'augmentation totale de la mortalité [134] mais bien de l'accroissement de mortalité imputable à la fracture en elle-même, qui pourra être réduit par la prévention de la fracture. Par conséquent et de manière conservatrice, seulement 25% d'accroissement de mortalité à la suite d'une fracture de hanche ou de vertèbre clinique (aussi

bien à court terme qu'à moyen terme) est supposé être imputable directement ou indirectement à la fracture [55, 182, 184, 185].

Le modèle suppose, dans le scénario de base, un accroissement de mortalité à la suite d'une fracture de hanche ou de vertèbre clinique; celui-ci étant différent pour l'année de survenue de la fracture et pour les années ultérieures. L'accroissement de mortalité à la suite d'une fracture de hanche est extrait de l'étude d'Oden et al.(1998) [186] (Annexe 5). Cette étude fournit des estimations détaillées et conservatrices [55, 187]. L'accroissement de la mortalité à la suite d'une fracture vertébrale clinique semble assez similaire, voire légèrement supérieur, à celui d'une fracture de hanche [55, 176, 182, 185, 187]. De manière conservatrice, l'accroissement de mortalité à la suite d'une fracture de vertèbre clinique est supposé identique à celui d'une fracture de hanche.

Il est également supposé, conformément à des études antérieures [176, 178], que les autres fractures ostéoporotiques, incluant les fractures de l'avant-bras, ne sont pas associées à une hausse de mortalité attribuable à la fracture. L'impact de l'interaction de fractures sur la mortalité est également incertain. Certaines études ont montré une relation entre le nombre de fractures et le taux de mortalité [188, 189] alors que d'autres études suggèrent l'absence de relation [190]. Nous posons l'hypothèse conservatrice que toute nouvelle fracture au même endroit n'engendre pas d'accroissement de mortalité supplémentaire. Une interaction entre l'accroissement de mortalité d'une fracture de hanche et de vertèbre clinique est toutefois supposée, sur la base du résultat de Cauley et al.(2000) [176].

II.2.6. Coût des fractures ostéoporotiques

Le KCE suggère d'adopter une perspective du payeur des soins de santé pour l'estimation des coûts [15]. Cette perspective tient compte des coûts directs engendrés par la prise en charge de la pathologie et du traitement de ses conséquences, et elle englobe les paiements issus du budget de santé publique et la participation des patients. Une perspective sociétale est toutefois utilisée dans l'une des analyses effectuées, celle-ci tient compte en outre des coûts indirects imputables à la perte de productivité.

Le coût d'une fracture se décompose en coût à court terme survenant l'année suivant la fracture, et en coûts à long terme qui vont perdurer jusqu'à la fin de la vie du patient. Les estimations de coûts sont exprimées en €2006 et sont ajustés, si nécessaire, par l'indice-santé des prix à la consommation [191]. Le coût à court terme d'une fracture de hanche est évalué en additionnant les coûts liés à l'hospitalisation et les coûts supplémentaires durant l'année suivant la fracture. En Belgique, il est estimé (en €2006) entre 16.579 et 20.306 selon l'âge

des femmes, sur la base d'estimations réalisées en 1996 du coût de l'hospitalisation [76] et de coûts additionnels durant l'année de la fracture [50, 192]. Ces derniers résultent principalement de séjours en maison de repos (31%) ou en centre de réhabilitation (31%), de nouvelles hospitalisations (16%) et au recours à des services à domicile (14%) [192].

Une fracture de hanche est également associée à des coûts récurrents qui vont perdurer jusqu'à la fin de la vie du patient. Ces coûts résultent principalement de l'admission en maison de repos. La probabilité d'admission en maison de repos imputable à une fracture de hanche s'élève ainsi à 5%, 7,5%, 15%, 20% et 30% respectivement pour les tranches d'âge 50-59, 60-69, 70-79, 80-89 et plus de 90 ans [76]. Dans les modèles économiques, il est supposé que les femmes admises en maison de repos y restent jusqu'à la fin de la simulation [111] et par conséquent les coûts de la maison de repos sont comptabilisés pour chaque année de vie des patients. Néanmoins, cette hypothèse engendre une surestimation des coûts futurs dans la mesure où les patientes peuvent être institutionnalisées indépendamment de la survenue de la fracture de hanche. Par conséquent, il est important d'estimer les coûts à long terme imputables à la fracture, qui pourront être réduits par la prévention de la fracture [193].

Pour les estimer, nous avons réduit annuellement la proportion des individus en maison de repos (100% au départ) par le taux d'institutionnalisation de la population générale [76]. Le coût annuel imputable à la fracture de hanche est ensuite estimé en multipliant la proportion obtenue, pour chaque année, par le coût de l'institutionnalisation, estimé en Wallonie à €83,5 par jour [194], soit €30.495 par année. Ensuite, nous avons additionné toutes ces valeurs jusqu'à l'espérance de vie attendue et avons comparé la valeur obtenue avec celle estimée en supposant que tous les individus demeurent en maison de repos. La proportion des coûts à long terme imputable à la fracture de hanche est ainsi estimée respectivement à 65% et 50% pour les femmes âgées de moins et de plus de 70 ans respectivement. Pour exemple, une femme de 60 ans institutionnalisée à la suite d'une fracture de hanche aura un coût annuel récurrent de €19.820 ($0,65 \times €30.493$).

Le coût d'une fracture de l'avant-bras est estimé à €2.159 [195], tandis que le coût des autres fractures, incluant les fractures de vertèbre clinique, n'a pas été évalué empiriquement en Belgique. Nous avons estimé ce coût relativement à celui d'une fracture de hanche [75, 196]. Ainsi, le coût moyen des autres fractures ostéoporotiques est évalué à 25% de celui d'une fracture de hanche [196]. Avant d'appliquer ce taux, nous avons réduit de 50% les coûts additionnels d'une fracture de hanche car les coûts engendrés par l'admission en maison de repos n'ont pas été intégrés dans le calcul de ce taux. Le coût des autres fractures s'élève ainsi à €3.573. Pour les fractures de vertèbre clinique, nous avons utilisé un taux de 17% [75, 196],

débouchant sur une estimation du coût de l'ordre de €2.429. Les coûts à long terme des fractures à d'autres endroits que la hanche ont été rarement étudiés. Nous supposons, de manière conservatrice, qu'elles n'engendrent pas de coûts à long terme.

Les coûts indirects des fractures sont estimés sur la base de la perte de productivité des personnes qui occupent un emploi. Ils sont obtenus (Annexe 6) en multipliant le nombre moyen de jours perdus à la suite de la fracture [197] par la proportion des individus qui travaillent [198] et par le salaire moyen de ces individus [199]. Le nombre de jours moyens perdus est obtenu en pondérant le nombre de jours de travail perdus à la suite de la survenue de la fracture par 7/5 et divisé par 365. Des valeurs de 0,347, 0,149, 0,095 et 0,127 sont obtenues respectivement pour les fractures de hanche, de vertèbre, de l'avant-bras et les autres fractures.

Chapitre 3

Valeurs d'utilité associées aux fractures ostéoporotiques : revue systématique de la littérature

II.3.1. Introduction

La plupart des directives pour la réalisation des évaluations économiques recommandent la comparaison des interventions de santé en termes de coût différentiel par QALY gagné [111]. L'estimateur QALY est une mesure de résultat attractive dans l'ostéoporose car il offre l'avantage de capturer simultanément les gains obtenus d'une réduction de la mortalité et d'une réduction de la morbidité. Les QALYs sont obtenus en pondérant les années de vie par la préférence des individus (appelée utilité) accordée à chacun des états de santé possibles. L'utilité est une valeur comprise entre 0 (correspondant à la mort) et 1 (équivalent à une santé parfaite) représentant la désirabilité de l'état de santé pour l'individu.

Au sein du modèle, le niveau de QALY d'un individu dépend de son âge, de l'état dans lequel il se trouve, mais aussi de son passé et plus particulièrement de ses fractures antérieures. Plusieurs études ont en effet montré qu'une personne victime d'une fracture de hanche ou de vertèbre revenait rarement à un niveau de QALY antérieur à la fracture, malgré la prise en charge médicale et la rééducation [200, 201]. Le modèle nécessite ainsi un ensemble de valeurs de QALY, ajustées sur l'âge, pour la population de référence (dite « saine ») ainsi que d'une réduction imputable à la présence de fractures ostéoporotiques. Pour tenir compte de la perte de QALY attribuable aux fractures, la technique la plus couramment utilisée consiste à réduire le niveau de QALY de référence par le biais d'un effet multiplicateur. Celui-ci se dissocie idéalement en un effet multiplicateur la première année suivant la survenance de la fracture et un second effet multiplicateur (inférieur) qui sera maintenu constant pour l'ensemble des années suivantes jusqu'à la fin du processus.

Afin de garantir la fiabilité des résultats des ACU, il est essentiel d'avoir de bonnes estimations de l'utilité des individus et tout particulièrement d'évaluer avec précision l'impact des fractures ostéoporotiques [200]. L'estimation des préférences des individus et de la perte d'utilité imputable aux fractures antérieures s'avère toutefois une tâche difficile; elle constitue d'ailleurs un des principaux challenges des modélisations économiques dans le domaine de l'ostéoporose [134]. Peu d'études ont été réalisées à ce jour (aucune en Belgique) et les résultats semblent différer d'une étude à l'autre.

Ce chapitre a pour objectifs de passer en revue les études qui ont estimé une réduction de QALY à la suite d'une fracture sur une période d'au moins un an, de les comparer en termes d'échantillons, de résultats et de techniques d'évaluation, et de suggérer des valeurs de référence qui pourront être utilisées lors d'évaluations économiques futures. Un ensemble de recommandations sur la mise en place d'études futures est également proposé. Il s'agit d'un travail d'autant plus important que le choix des valeurs d'utilité peut influencer sensiblement les résultats et les conclusions des ACU [202].

II.3.2. Valeurs d'utilité pour la population générale

Dans un premier temps, il convient de déterminer un ensemble de valeurs d'utilité de référence pour la population « saine ». Peu d'études ont estimé le niveau de QALY d'individus représentatifs de la population « saine » par tranches d'âge [156] et aucune n'a été conduite en Belgique. Nos estimations proviennent de la moyenne de cinq études identifiées dans la littérature (deux au Royaume-Uni [203, 204], une en Suède [205] et deux aux Etats-Unis [206, 207]). Le niveau de QALY moyen s'élève ainsi à 0,8591, 0,8274, 0,7670 et 0,7163 pour les femmes « saines » âgées de 50 à 59 ans, de 60 à 69 ans, de 70 à 79 ans et de plus de 80 ans, respectivement³.

II.3.3. Valeurs d'utilité à la suite de fractures ostéoporotiques

Les données relatives à l'impact des fractures ostéoporotiques sur les valeurs d'utilité sont issues d'une revue exhaustive de la littérature en collectant les études pertinentes sur le domaine au moyen des bases de données *PubMed* et *EMBASE* (de janvier 1990 à décembre 2006). Une recherche par mots clés a permis de couvrir un ensemble de thèmes incluant

³ Pour certaines références, l'information disponible concernait des catégories d'âge différentes de celles choisies, ce qui nous a conduit à émettre quelques hypothèses. Tout d'abord, lorsque l'étude était plus détaillée et fournissait une valeur par tranche d'âge de 5 ans, nous avons pris la valeur moyenne des deux groupes pour notre catégorie d'âge de 10 ans. Ensuite, lorsque l'étude ne fournissait de l'information que pour les groupes 45-54 et 55-64, nous avons pris la moyenne de ces deux valeurs pour la catégorie d'âge 50-59.

l'ostéoporose, les fractures, la qualité de vie, les valeurs d'utilité et la notion de QALY. Cette première analyse a mis en évidence un nombre très important d'articles. Sur la base de leur titre et de leur abstract, les plus pertinents ont été sélectionnés. Les citations et la bibliographie des articles sélectionnés ont également fait l'objet d'une attention particulière de manière à identifier d'autres études intéressantes et à compléter la liste. Cette recherche initiale a permis d'identifier 152 études. Parmi l'ensemble de ces études, nous n'avons retenu pour notre analyse que les études qui ont traduit la qualité de vie en une valeur d'utilité et qui ont calculé une réduction de QALY sur une période d'au moins un an. Seulement 16 études ont rencontré ce deuxième critère. Les fractures de hanche et de vertèbre ont été les plus fréquemment étudiées. En particulier, dix études ont fourni des valeurs d'utilité pour les fractures de hanche, onze pour les fractures de vertèbre, cinq pour les fractures de l'avant-bras, quatre pour les autres fractures ostéoporotiques et quatre études se sont intéressées aux interactions de fractures. Les principales caractéristiques de ces études (résultats, méthode de calcul et taille de l'échantillon) sont présentées à l'Annexe 7.

Plusieurs questionnaires ont été utilisés pour estimer le niveau de QALY. Parmi les 16 études retenues, onze fournissent des valeurs d'utilité sur la base du système de classification EQ-5D (voir Annexe 1). Les autres instruments de mesure incluent le HUI (2 études), le QWB (1 étude) et une échelle psychologique (1 étude). Deux études se basent sur l'opinion d'experts et une autre résulte d'une revue systématique de la littérature. Peu d'études ont eu pour objectif de comparer directement les questionnaires entre eux. Le système de classification EQ-5D offre l'avantage d'être utilisé fréquemment et de capturer l'impact des fractures sur la qualité de vie [158].

Les valeurs d'utilité sont les plus faibles pour les femmes victimes d'une fracture de hanche ou de vertèbre et tout particulièrement pour celles ayant subi à la fois une fracture de hanche et de vertèbre ou plusieurs fractures vertébrales. La réduction de QALY dans l'année suivant la survenue d'une fracture de hanche est considérable et s'élève entre 0,17 et 0,23 [143, 200, 208, 209]. L'impact des fractures vertébrales diffère, quant à lui, sensiblement selon l'étude. Les raisons principales de ces différences sont la nature des fractures vertébrales étudiées et la durée écoulée depuis la fracture. La localisation des fractures vertébrales peut également avoir un impact sur les résultats. Ainsi, les fractures lombaires ont un impact légèrement supérieur à celui des fractures thoraciques [141, 142]. Toutefois, la localisation de la fracture semble avoir un impact plus faible sur la qualité de vie que leur nombre et que la sévérité des déformations vertébrales [210]. Les fractures de l'avant-bras sont associées avec la perte de QALY la plus faible, résultant principalement de la douleur immédiate et de la perte de

fonction. La guérison est toutefois relativement rapide. Ainsi, Dolan et al. (1999) [211] suggère qu'une fracture de l'avant-bras n'a plus d'impact sur la qualité de vie après 48 jours. Cette hypothèse est néanmoins contredite par une étude plus récente [200], qui met en évidence une réduction significative de QALY à la suite d'une fracture de l'avant-bras quatre mois après la survenue de la fracture.

Peu d'estimations empiriques sont disponibles pour les autres fractures ostéoporotiques ainsi que pour les conséquences des fractures à moyen terme. L'impact des autres fractures sur le niveau de QALY résulte principalement d'opinions d'experts qui tentent de déterminer des équivalences par rapport aux trois principales fractures (hanche, vertèbre, avant-bras), dont les effets sont mieux connus [59, 75, 212, 213]. Les conséquences des fractures à moyen terme se basent également fréquemment sur l'opinion d'experts. Le nombre de fractures antérieures est également un facteur déterminant de la qualité de vie du patient [210]. Ainsi, le niveau de QALY se réduit à mesure que le nombre de fractures vertébrales augmente [140-142, 201]. En outre, la réduction de QALY à la suite d'une interaction entre une fracture de hanche et de vertèbre s'avère sensiblement supérieure à celle imputable à une seule de ces fractures [143].

Valeurs de référence

Les estimations de QALY diffèrent substantiellement d'une étude à l'autre, en partie en raison de la technique d'évaluation, de la sévérité des fractures et de la taille de l'échantillon. Compte tenu de la nécessité de disposer de valeurs d'utilité et de la difficulté de mise en œuvre d'études empiriques (exigeantes en temps et en argent), nous avons essayé de déterminer sur la base de la revue de la littérature réalisée, les estimations les plus adéquates qui pourraient être utilisées lors d'évaluations économiques futures.

Tableau II.3 Multiplicateurs pour l'effet proportionnel d'une fracture sur les valeurs d'utilité

Fracture	Années	Valeur
Hanche	1 ^{ère} année	0,797 (IC 0,770-0,825)
	Années suivantes	0,8985 (IC 0,885-0,910)
Vertèbre clinique	1 ^{ère} année	0,720 (IC 0,660-0,775)
	Années suivantes	0,931 (IC 0,916-0,946)
Vertèbre (morphométrique)	1 ^{ère} année	0,860 (IC 0,830-0,890)
	Années suivantes	0,965 (IC 0,957-0,972)
Avant-bras	1 ^{ère} année	0,940 (IC 0,910-0,960)
	Années suivantes	1
Autre fracture	1 ^{ère} année	0,910 (IC 0,880-0,940)
	Années suivantes	1

Le Tableau II.3 résume les valeurs de référence retenues. Les valeurs concernant les différents types de fractures sont des multiplicateurs; il convient donc de multiplier la valeur de la population « saine » par le multiplicateur de la fracture subie pour obtenir le niveau de QALY de l'individu.

Les valeurs de référence proviennent principalement d'une étude récente [200] qui a estimé le niveau de QALY avant et au moment de la fracture ainsi que 4 et 12 mois après la fracture. Elle permet ainsi d'estimer avec précision la perte de QALY dans l'année suivant la fracture. En outre, ces estimations se retrouvent dans l'intervalle d'autres estimations. La valeur du multiplicateur pour une fracture de hanche varie entre 0,77 et 0,83 dans l'année suivant la survenue de la fracture, selon l'hypothèse de calcul retenue [200]. Une valeur intermédiaire de 0,797 est, dès lors, recommandée et correspond à celle suggérée par une précédente revue de la littérature [214]. Pour l'ensemble des années suivantes, la perte de QALY est supposée se réduire de moitié [214, 215]. Une fracture de vertèbre clinique est, quant à elle, associée à un multiplicateur de 0,72 pour l'année de survenue de la fracture [200]. Pour les années suivantes, une valeur de 0,931 est suggérée, sur la base des résultats d'Oleksik et al.(2000) [141] et de Kanis et al.(2004) [213]. Afin d'estimer un multiplicateur pour l'ensemble des fractures vertébrales, nous supposons, conformément à l'hypothèse de Kanis et al.(2004) [213] et aux résultats de Cockerill et al.(2004)[140], que la perte d'utilité à la suite des fractures de vertèbre non-clinique est égale à un tiers de celle attribuable aux fractures cliniques et que seulement 25% des fractures vertébrales conduisent à une attention clinique [57, 213, 216]. Des valeurs de 0,86 et 0,965 sont ainsi obtenues pour les multiplicateurs à court et moyen terme. Pour les fractures de l'avant-bras, l'estimation la plus conservatrice (à savoir 0,94 [200]) est suggérée, afin de ne pas trop s'éloigner des estimations antérieures [211]. Une valeur de 0,91 est estimée pour les autres fractures, en appliquant les proportions⁴ fournies par la « *US National Osteoporosis Foundation* » [212] à nos valeurs de référence pour les trois principales fractures. Cette valeur est proche d'une autre estimation, égale à 0,902 [217].

Notre modèle permet à tout individu de subir plusieurs fractures de même nature ou de nature différente. Cette approche nécessite, par conséquent, une estimation des interactions de fractures sur le niveau de QALY. Les modèles précédents suggèrent, pour les patients ayant subi plusieurs fractures, que seulement la réduction de QALY de la dernière fracture est prise en compte [157]. Néanmoins, il est probable qu'une personne qui a subi deux fractures aie un

⁴ Cette étude suggère que 5% des autres fractures ont les mêmes conséquences qu'une fracture de hanche, 15% qu'une fracture de vertèbre, 42% qu'une fracture d'avant-bras et 38% que la moitié d'une fracture d'avant-bras

niveau de qualité de vie, toutes autres choses étant égales, inférieur à celui d'un individu qui n'aurait subi qu'une seule des deux fractures. Cette constatation a été confirmée par de nombreuses études empiriques [140-143, 210]. Par conséquent, notre modèle suggère que la survenue d'une deuxième fracture engendre une réduction de QALY supplémentaire. Plus spécifiquement, lorsqu'une deuxième fracture de même nature survient, l'effet de la première fracture sera réduit de moitié. Ainsi, le multiplicateur d'un individu de 60 ans qui subit une deuxième fracture de hanche sera de $0,797 \times (1 - (1 - 0,899)/2)$, à savoir l'impact d'une fracture de hanche l'année de survenue de la fracture multiplié par la moitié de l'impact à long terme de la première fracture. Cette hypothèse semble cohérente et même conservatrice pour les fractures vertébrales car la qualité de vie semble se réduire de manière linéaire avec le nombre de fractures antérieures [142]. Pour les individus qui ont subi une fracture de hanche et de vertèbre, l'impact final est égal à la somme des impacts relatifs des deux fractures considérées isolément. Ce résultat est cohérent avec l'étude de Tosteson et al.(2001) [143] qui suggère même que l'impact final est supérieur à la somme des impacts individuels. Par ailleurs, lorsqu'un individu ayant subi une fracture de hanche ou de vertèbre clinique est victime d'une fracture de l'avant-bras ou d'un autre type, l'impact à long-terme de la première fracture est réduit de moitié. Il n'y aura plus d'interaction les années suivantes étant donné que l'impact des fractures de l'avant-bras et des autres fractures ostéoporotiques sur le QALY se limite à un an.

II.3.4. Discussion

L'objectif de ce chapitre était de passer en revue les études spécifiques qui ont abordé les conséquences des fractures sur le niveau de QALY et d'en déduire des valeurs de références. Nous avons actualisé une précédente revue de la littérature [214] qui se limitait aux études réalisées avant l'année 2000 au moyen des études plus récentes. Certaines d'entre-elles ont montré que les conséquences des fractures vertébrales avaient été sous-estimées [200, 218]. En outre, notre revue de la littérature s'est intéressée à l'impact des fractures ostéoporotiques autres que celles de hanche, de vertèbre et d'avant-bras ainsi qu'aux conséquences d'interactions de fractures.

Il ressort de notre analyse que les études spécifiques sont relativement peu nombreuses et qu'elles ne concernent qu'un nombre restreint de pays. De plus, les études existantes sont souvent limitées en raison de la taille de l'échantillon, du temps écoulé depuis de la fracture ou encore du type de fracture étudié. L'absence de groupe contrôle et d'estimation du niveau de QALY avant la fracture rend également imprécise l'estimation d'une perte de QALY. Par

conséquent, les résultats peuvent différer sensiblement selon les études, suggérant qu'il est difficile et incertain de déterminer des valeurs de référence entre les différentes études, échantillons, pays et instruments.

Des études spécifiques à chaque pays et des comparaisons internationales doivent être recommandées, de même que des améliorations dans la mise en œuvre de telles études. Ainsi, des études à grande échelle et à long terme sont nécessaires. Il conviendrait également d'estimer le niveau de QALY avant la survenue de la fracture et la présence d'un groupe contrôle serait utile. Les recherches futures devraient également s'intéresser à l'impact différencié selon l'âge des patients ainsi que sur les conséquences de chaque type de fractures et de leurs interactions. En outre, une comparaison des différents instruments et questionnaires pourrait être intéressante. On peut en effet se demander dans quelle mesure les questionnaires génériques, fréquemment utilisés, sont suffisamment efficaces pour tenir compte des changements d'états de santé. L'avantage principal de ces questionnaires génériques est qu'ils permettent d'effectuer une comparaison entre plusieurs maladies différentes. On leur reproche toutefois d'être incapables de tenir compte des spécificités propres aux maladies et notamment celles relatives à l'ostéoporose [219]. Néanmoins, certains d'entre eux, dont l'EQ-5D, sont utilisés régulièrement dans l'ostéoporose et ils permettent de capturer l'impact des fractures ostéoporotiques sur la qualité de vie. De nombreux questionnaires spécifiques à l'ostéoporose ont également été développés [220-225]. Ils tiennent mieux compte des améliorations et des détériorations de la maladie [226]; leur utilisation a facilité la compréhension des conséquences de l'ostéoporose sur la qualité de vie [227]. Ils ne permettent cependant pas de calculer une valeur moyenne d'utilité pour un individu et leurs résultats ne sont dès lors pas directement utilisables par des ACU. Une approche intéressante consisterait à développer et/ou adapter un questionnaire spécifique à l'ostéoporose de manière à traduire la qualité de vie en une valeur d'utilité.

Ce chapitre fournit également des valeurs de référence qui sont utilisées dans les analyses présentées dans cette thèse mais qui sont également recommandées aux pays qui ne possèdent pas d'études spécifiques. Les estimations suggérées sont des multiplicateurs qui vont réduire de manière relative l'utilité d'un individu. Cette hypothèse, fréquemment utilisée, semble plus réaliste que de suggérer une réduction absolue de la perte de QALY [158]. Par conséquent, une fracture aura un effet absolu sur le niveau de QALY plus important pour les jeunes patients qui présentent un niveau de QALY initial supérieur. Ce résultat a été confirmé par une étude récente [200] qui a montré, à travers une analyse de régression multivariée, que la perte de QALY augmentait à mesure que le niveau de QALY initial s'élevait.

Les valeurs que nous suggérons devront être modifiées et adaptées en fonction des nouvelles estimations. A ce sujet, une étude internationale, financée en partie par l'IOF, et intitulée “*the International Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures Study*” a été lancée en 2008. Elle a pour objectif d'estimer les coûts et les pertes de QALY associées aux fractures ostéoporotiques dans de nombreux pays (Autriche, Russie, Espagne, Etats-Unis, Italie, France, Lituanie, Royaume-Uni) [228]. Les résultats de cette étude permettront sans aucun doute de mieux cerner les implications des fractures ostéoporotiques sur la qualité de vie.

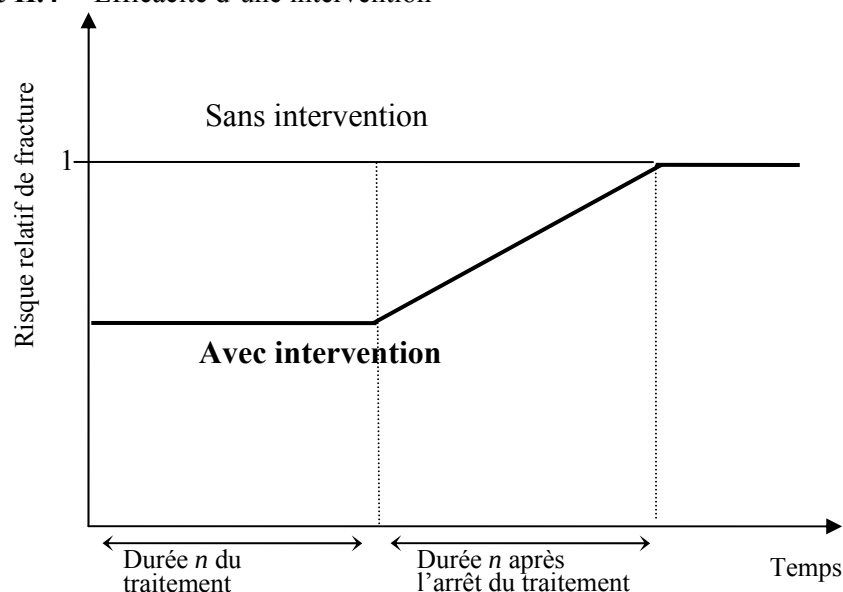
Chapitre 4

Validation du modèle de microsimulation

Tout modèle économique doit faire l'objet d'un processus de validation, qui consiste à évaluer sa qualité et sa fiabilité [21, 28]. On distingue généralement trois types de validation: la validation interne, la validation externe et la validation entre modèles [28]. La validation interne examine la cohérence des résultats fournis par le modèle et vérifie l'absence d'erreurs de structure. Cet exercice comprend notamment des essais sur les valeurs des paramètres et les hypothèses du modèle. La validation externe confirme que les valeurs prédictives du modèle sont en adéquation avec l'évolution de la pathologie. Les résultats intermédiaires du modèle (comme le risque de survenue d'un événement) doivent ainsi être comparés avec des données issues d'études épidémiologiques. La validation entre modèles compare les caractéristiques et les résultats du modèle avec ceux obtenus à l'aide d'autres modèles.

II.4.1. Modéliser une intervention

L'efficacité d'un traitement, ou plus généralement d'une intervention, est modélisée par une réduction relative du risque fracturaire [134] et dépend notamment de la durée du traitement, de son effet après l'arrêt du traitement et de l'adhérence thérapeutique. La durée de traitement est généralement choisie conformément à la durée des essais cliniques (à savoir 3 ou 5 ans). L'effet du traitement se poursuit après l'arrêt du traitement. Plusieurs études ont, en effet, mis en évidence que les gains de DMO obtenus grâce au traitement ne se réduisaient que progressivement après l'arrêt du traitement [130-133]. Par conséquent, il est fréquemment suggéré que l'efficacité d'un traitement se réduit de manière linéaire après l'arrêt de celui-ci et ce, durant une période équivalente à celle de la prise du traitement [111, 134]. L'efficacité d'une intervention est ainsi illustrée à la Figure II.4.

Figure II.4 Efficacité d'une intervention

L'efficacité d'un traitement doit également être pondérée par l'adhérence thérapeutique. Si les patients ne prennent pas leur traitement de manière optimale, l'efficacité du traitement sera moindre. L'adhérence est décomposée, dans un souci de modélisation, en persistance et en observance (voir section I.2.4.1). La persistance est mesurée par la proportion de patients prenant le traitement à différentes périodes de temps (à savoir à trois mois, six mois, et chaque année après le début du traitement). Aucune efficacité n'est suggérée pour les patients qui arrêtent leur traitement très rapidement (dans les trois ou six premiers mois), conformément aux résultats des études cliniques. L'observance est mesurée de deux manières différentes dans les analyses de la présente thèse, soit par un taux moyen, soit en distinguant les patients selon leur MPR (hautement et partiellement observant).

Toute intervention implique également des coûts qu'il convient d'intégrer dans le modèle. Ces coûts englobent les coûts du diagnostic, les coûts du traitement et de sa mise en œuvre (visites chez le médecin, etc.) et des coûts supplémentaires imputables aux effets secondaires de l'intervention.

II.4.2. Illustration empirique

Afin d'illustrer et de valider le modèle développé, une application a été réalisée. Elle consiste à évaluer l'ICER d'un traitement par alendronate (d'une durée de 5 ans) par rapport à l'absence de traitement. L'alendronate, un bisphosphonate oral, est actuellement, à l'échelle mondiale, le produit le plus utilisé dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. L'analyse est réalisée, dans le scénario de base, pour une femme âgée de 70 ans présentant un

risque fracturaire deux fois supérieur à celui de la population générale. Cet accroissement correspond approximativement au risque d'une femme présentant deux facteurs de risque cliniques ou bien une fracture antérieure (dont l'accroissement du risque est estimé, en moyenne, à 1,86 [63]).

L'efficacité clinique de l'alendronate a été démontrée dans plusieurs essais cliniques [229-231]. Une méta-analyse suggère que l'alendronate réduit le risque de fracture de hanche de 38% (RR 0,52, IC à 95% : 0,40-0,98), de vertèbre clinique de 44% (RR 0,56, IC à 95% : 0,46-0,68), de l'avant-bras de 33% (RR 0,67, IC à 95% : 0,34-1,31) et des autres fractures de 19% (RR 0,81, IC à 95% : 0,68-0,97) [158]. Ces estimations ont été utilisées par plusieurs évaluations économiques antérieures [12, 128, 157] et ont été retenues pour notre analyse. L'efficacité du traitement est supposée se réduire de manière linéaire après l'arrêt du traitement pendant une période similaire à celle de la prise du traitement, conformément aux résultats des études cliniques [131-133].

L'adhérence des patientes belges traitées par alendronate a été estimée récemment au moyen d'une base de données de l'*Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI)* [232]. Cette étude englobe les femmes post-ménopausées, âgées de plus de 45 ans, qui ont reçu une première prescription d'alendronate (comprimé quotidien ou hebdomadaire) entre avril 2001 et juin 2004 [232]. Selon cette étude, 70%, 58%, 40%, 25% et 20% des patientes étaient persistantes après 3 mois, 6 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans de traitement, respectivement. Par conséquent, nous posons l'hypothèse que 30%, 12%, 18% et 15% des patientes arrêtent leur traitement après 3 mois, 6 mois, 1 an et 2 ans de traitement. Aucune efficacité n'est supposée pour les patientes qui arrêtent leur traitement à 3 mois; par contre, elles doivent supporter le coût de trois mois de traitement. Le taux moyen d'observance est estimé à 70,5% pour la prise hebdomadaire [232]; et le coût du médicament ainsi que l'efficacité anti-fracturaire se réduisent de manière proportionnelle avec ce taux.

Le coût annuel de l'alendronate est estimé, au moment de l'analyse, à €421,18 (Fosamax[®], emballage de 12 comprimés hebdomadaires de 70 mg [233]). En accord avec les recommandations pour la prise en charge de l'ostéoporose, le traitement est associé à une visite annuelle chez le médecin (coût estimé à €20) et à une densitométrie tous les deux ans, estimée à €47 (comprenant le coût de la densitométrie (€27) et une visite additionnelle chez le médecin (€20)). Aucun effet secondaire n'est intégré dans l'analyse, étant donné qu'aucune différence significative n'a été démontrée dans les essais cliniques entre les patients traités par alendronate et le groupe contrôle [79, 229, 231].

Tableau II.4 Paramètres du modèle

Paramètres	Valeurs	Distribution	Source
Risque fracturaire	Fonction de l'âge et du type de fracture	Uniforme (0,85*VB à 1,15*VB)	[234]
Probabilité d'admission en maison de repos	Fonction de l'âge	Uniforme (0,75*VB à 1,25*VB)	[76]
<u>Effet d'une fracture antérieure sur le risque de fractures futures</u>			
Hanche => hanche	2,30	Uniforme (de 1,20 à 3,40)	[64]
VC => VC	4,40	Uniforme (de 3,50 à 5,30)	[64]
Avant-bras => avant-bras	3,30	Uniforme (de 1,65 à 4,95)	[64]
Autre => autre	1,90	Uniforme (de 1,65 à 2,15)	[64]
VC => hanche	2,30	Uniforme (de 1,90 à 2,70)	[64]
<u>Taux de mortalité</u>			
Excès de mortalité attribuable à la fracture	0,25	Uniforme (de 0,20 à 0,30)	[182, 185]
<u>Réduction de QALY à la suite d'une fracture</u>			
Fracture de hanche, 1 ^{ère} année	0,797	Beta ($\alpha = 655$, $\beta = 167$)	[235]
Fracture de hanche, années suivantes	0,899	Beta ($\alpha = 2007$, $\beta = 225$)	[235]
Fracture de VC, 1 ^{ère} année	0,720	Beta ($\alpha = 169$, $\beta = 66$)	[235]
Fracture de VC, années suivantes	0,931	Beta ($\alpha = 1021$, $\beta = 76$)	[235]
Fracture de l'avant-bras, 1 ^{ère} année	0,940	Beta ($\alpha = 326$, $\beta = 21$)	[235]
Autre fracture, 1 ^{ère} année	0,910	Beta ($\alpha = 318$, $\beta = 31$)	[235]
<u>Coût direct des fractures (en €)</u>			
Fracture de hanche, 1 ^{ère} année	De 16.579 à 20.306	Uniforme (0,85*VB à 1,15*VB)	[50, 76]
Fracture de VC, 1 ^{ère} année	2.429	Uniforme (0,85*VB à 1,15*VB)	[75, 196]
Fracture de l'avant-bras, 1 ^{ère} année	2.159	Uniforme (0,85*VB à 1,15*VB)	[195]
Autre fracture, 1 ^{ère} année	3.573	Uniforme (0,85*VB à 1,15*VB)	[75, 196]
Fracture de hanche, années suivantes (pour les femmes admises en MR)	19.821 (< 70 ans) 15.247 (>70 ans)	Uniforme (0,85*VB à 1,15*VB)	[194]
<u>Efficacité de l'alendronate</u>			
Fracture de hanche	0,62	Log-normale (IC 95% : 0,40-0,98)	[158]
Fracture de VC	0,56	Log-normale (IC 95% : 0,46-0,68)	[158]
Fracture de l'avant-bras	0,67	Log-normale (IC 95% : 0,34-1,31)	[158]
Autre fracture	0,81	Log-normale (IC 95% : 0,68-0,97)	[158]
Taux d'observance	0,705	Uniforme (0,80*VB à 1,20*VB)	[232]

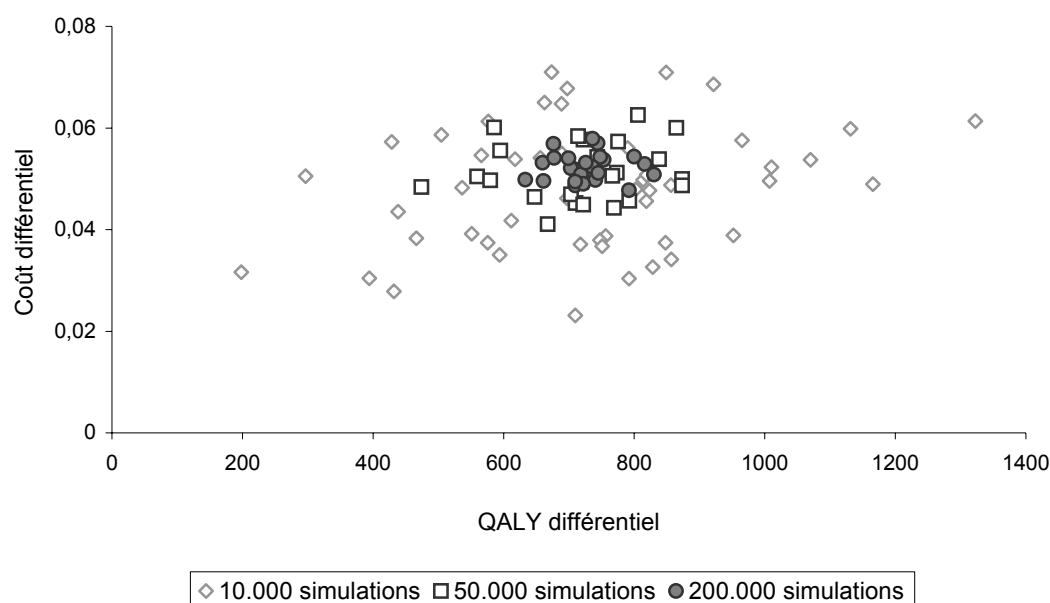
MR Maison de repos, VB Valeur de Base, VC Vertèbre clinique

Des analyses de sensibilité probabilistes ont également été construites afin d'examiner l'effet de l'incertitude entourant tous les paramètres du modèle. En définissant une distribution et en estimant ses paramètres pour chaque variable d'intérêt, cette analyse consiste à faire varier simultanément et aléatoirement les valeurs de tous les paramètres, pour un nombre élevé de simulations. Le choix des distributions est loin d'être arbitraire, il n'y a qu'un certain nombre de candidats potentiels pour chaque paramètre du modèle [7]. Une distribution *beta* est ainsi utilisée pour les réductions de QALY associées aux fractures. Cette distribution se restreint sur l'intervalle 0-1 et est caractérisée par deux paramètres α et β , estimés sur la base de la valeur moyenne et de l'intervalle de confiance à 95%. Elle convient tout particulièrement bien pour les valeurs d'utilité [7]. Une distribution *log-normale* est créée pour la réduction du risque fracturaire lors du traitement par l'alendronate. Ce type de distribution s'avère, en effet, approprié pour les paramètres de risque relatif [7]. La moyenne et l'écart type sont estimés sur la base de l'intervalle de confiance à 95%. Des distributions uniformes (sur des intervalles de valeurs plausibles) sont également définies pour le risque fracturaire, la probabilité d'admission en maison de repos, l'excès de mortalité à la suite d'une fracture, le coût des fractures et l'accroissement du risque à la suite de fractures. L'ensemble des distributions et des composantes du modèle sont résumées dans le Tableau II.4.

II.4.3. Validation interne

Un modèle de microsimulation simule des patients individuels, un par un. Cette approche introduit de l'incertitude de premier ordre qui correspond à la variabilité de résultats pour des individus donnés et de mêmes caractéristiques [139]. Cette incertitude peut toutefois être éliminée et l'obtention de résultats robustes est obtenue en répétant le processus pour un nombre élevé d'individus [41]. Il est par conséquent important de déterminer, dans un premier temps, un nombre de patients qui permet de garantir la stabilité des résultats.

Nous avons ainsi simulé des groupes de 10.000, 50.000 et 200.000 patients à plusieurs reprises. Les estimations de coût et de QALY différentiel de l'alendronate par rapport à l'absence de traitement sont représentées dans la Figure II.5 pour l'ensemble des simulations. Les résultats deviennent de plus en plus robustes à mesure que le nombre de patients augmente. Ainsi, les estimations ont tendance à se concentrer et l'IC à 95% du coût de l'alendronate par QALY gagné se réduit progressivement. Il est ainsi estimé respectivement à 6.565-25.931, 9.772-17.661 et à 12.201-16.444 en fonction du nombre de patients simulés. Un groupe de 200.000 patients semble suffisant et raisonnable pour garantir la stabilité des résultats, et est retenu pour les analyses ultérieures.

Figure II.5 Coût et QALY différentiel en fonction du nombre de patients individuels simulés

On observe sur la Figure II.5 que l'alendronate présente, dans toutes les simulations, une valeur de QALY supérieure à l'absence de traitement ainsi qu'un coût supérieur. En diminuant le risque fracturaire, l'alendronate réduit le nombre de fractures. Par conséquent, la population traitée présente toujours un niveau de QALY supérieur et un coût des fractures inférieur. La réduction du coût doit toutefois être contre-balançée par les coûts de l'intervention. Dans cet exemple, les coûts liés à l'intervention s'avèrent supérieurs aux coûts épargnés grâce à la prévention de fractures.

De nombreuses analyses de sensibilité ont ensuite été conduites sur les paramètres et les hypothèses du modèle, pour vérifier la validité interne du modèle d'une part, et pour évaluer les paramètres et les hypothèses qui ont le plus d'impact sur les résultats d'autre part (Tableau II.5). Les résultats sont présentés sous les hypothèses d'adhérence réelle et d'adhérence totale (suggérant que tous les patients prennent leur traitement de manière optimale). Il s'agit, en quelque sorte, de la situation idéale. Le coût par QALY gagné de l'alendronate s'élève respectivement à €15.325 et à €9.105 selon l'hypothèse d'adhérence retenue.

Tableau II.5 Coût (en €) par QALY gagné de l'alendronate par rapport à l'absence de traitement : analyses de sensibilité sur les paramètres et les hypothèses du modèle

Hypothèse ou paramètre modifié en analyse de sensibilité	Adhérence totale	Adhérence réelle
Scénario de base	9.105	15.325
<u>Hypothèses du modèle</u>		
Perte de QALY totale des Fx antérieures quand une nouvelle Fx survient	8.641	14.777
Pas de perte de QALY des Fx antérieures quand une nouvelle Fx survient	10.310	16.830
Pas d'augmentation du risque de Fx à la suite de Fx antérieures	17.979	23.634
50% de l'augmentation du risque de Fx à la suite de Fx antérieures	13.154	20.317
Projection des taux de mortalité	6.440	13.238
Excès de mortalité uniquement dans l'année de survenue de la Fx	11.266	16.186
Projection des taux de mortalité et excès de mortalité uniquement dans l'année de survenue de la Fx	7.510	14.503
50% de l'excès de mortalité des Fx antérieures quand une nouvelle Fx survient	8.121	13.749
Totalité des coûts de la maison de repos	736	7.650
Exclusion des autres fractures	10.102	17.017
Horizon temporal limité à 95 ans	10.095	15.831
<u>Paramètres du modèle</u>		
Taux d'actualisation de 5%	18.945	30.445
Traitement initialisé à 65 ans	20.371	26.920
Traitement initialisé à 75 ans	CS	1.718
75% des VB de la perte de QALY attribuable aux fractures	13.289	22.930
75% des VB du coût des fractures	13.314	21.659
50% des VB du risque fracturaire	47.340	60.673
75% des VB du risque fracturaire	20.924	31.826
Excès de mortalité attribuable à la fracture: 50%	8.217	12.216
50% des VB des admissions en maison de repos	13.449	16.562
Coût du traitement 20% supérieur	15.770	24.243
Efficacité du traitement 20% inférieure	20.526	24.799
Durée de l'effet du traitement après son arrêt 40% inférieur	14.994	25.245
QALY augmente d'1% pendant le traitement	4.984	9.884
10 € annuel d'effets secondaires associés au traitement	9.922	16.554

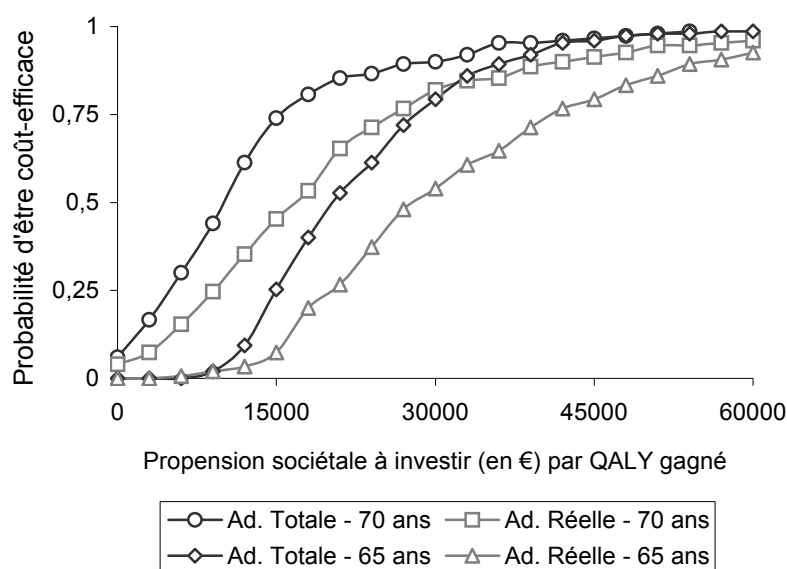
Fx Fracture VB Valeur de base CS *Cost-saving* (efficacité supérieure pour un coût moindre)

Les analyses de sensibilité univariées conduites sur les hypothèses du modèle suggèrent une augmentation de l'ICER lorsque le modèle ne tient pas compte des fractures antérieures lors de la réduction de QALY imputable à une nouvelle fracture et lorsqu'il n'intègre pas d'augmentation du risque fracturaire à la suite de fractures antérieures. L'impact sur l'ICER

de l'ensemble des fractures antérieures lors de la perte de QALY est toutefois relativement limité. En supposant l'intégralité des coûts liés à l'admission en maison de repos, et non les coûts uniquement imputables à la fracture, l'efficacité de la stratégie s'avère grandement surestimée. Le coût par QALY gagné est également inférieur en utilisant les projections officielles de taux de mortalité (voir section II.5.2.2). Il est intéressant de remarquer que l'utilisation des projections officielles des taux de mortalité compense l'impact sur l'ICER de l'excès de mortalité dans les années suivantes. En d'autres termes, notre hypothèse de base (conséquences à long terme des fractures et taux de mortalité actuels) génère des résultats assez similaires à une hypothèse utilisant les projections des taux de mortalité et l'absence d'excès de mortalité après l'année de survenue de la fracture.

D'autres analyses de sensibilité ont mis en évidence le fait que l'ICER se réduit avec l'augmentation de l'âge des patientes, du risque fracturaire, de la perte de QALY attribuable aux fractures, de l'efficacité du traitement et de son effet après l'arrêt du traitement, ainsi qu'avec la réduction du coût de l'intervention et des taux d'actualisation. L'ICER diminue également en supposant un accroissement de QALY pendant le traitement, et il augmente en présence d'effets secondaires.

Figure II.6 Courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité de l'alendronate par rapport à l'absence de traitement



Ad Adhérence

Les analyses de sensibilité probabilistes sont représentées à la Figure II.6. par une CEAC, qui montre la probabilité que l'alendronate soit coût-efficace par rapport à l'absence de traitement en fonction de la propension sociétale à investir par unité d'efficacité gagnée. Elle est calculée

sur la base de la proportion d'ICERs inférieurs aux différentes valeurs seuils. Par exemple, à une valeur seuil de €45.000 € par QALY et à un âge de 70 ans, il y a respectivement 96,7% et 91,3% de chance que l'alendronate soit coût-efficace respectivement sous les hypothèses d'adhérence totale et réelle. Ces probabilités sont de 96,0% et 79,3% pour les femmes âgées de 65 ans.

L'ensemble des résultats obtenus sont cohérents, les analyses de sensibilité univariées allant toujours dans le sens attendu. Par conséquent, les différentes analyses présentées ici, ainsi que d'autres réalisées directement dans le logiciel, semblent confirmer la validité interne du modèle.

II.4.4. Validation externe

La validité externe du modèle est examinée en comparant certaines valeurs prédictives du modèle (risque à long terme de survenue d'une fracture, âge moyen de la première fracture et espérance de vie) avec des données issues d'études épidémiologiques.

Tout d'abord, les différences entre les espérances de vie prédites et celles provenant des statistiques officielles [174] sont très petites (inférieures à 0,05 années). Des estimations du risque à long terme de fractures sont obtenues, sur la base des taux actuels de mortalité [174], pour des femmes âgées de 60 ans ne présentant aucune fracture antérieure. Le risque, pour une femme, de subir une fracture de hanche au cours de sa vie restante s'élève ainsi à 16,5%. Celui de subir une fracture vertébrale clinique, de l'avant-bras ou une autre fracture est de 9,6%, 13,6% et 20,7% respectivement. Ainsi, 45,3% des femmes de 60 ans subiront une fracture ostéoporotique au cours de leur vie restante. Pour l'ensemble des femmes ostéoporotiques ($T\text{-score} \leq -2,5$)⁵, le risque de subir une fracture de hanche ou une fracture ostéoporotique s'élève à 26,8% et 60,2%, respectivement. L'âge moyen à la première fracture de hanche et à la première fracture ostéoporotique est estimé respectivement à 82,3 ans et à 74,6 ans. Ces valeurs sont de 78,9 ans et 71,0 ans pour les femmes ostéoporotiques.

Bien qu'il y ait des différences de méthodologie, d'incidence fracturaire et de mortalité entre les différentes études, nos estimations sont proches des estimations antérieures [72, 134, 153, 186, 236-238], ce qui semble confirmer la validité externe du modèle. Une autre application, présentée à la section II.5, vise à estimer l'impact de tendances relatives à l'incidence fracturaire et à la mortalité sur le risque à long terme de survenue d'une fracture ostéoporotique en Belgique.

⁵ Les estimations de l'accroissement du risque sont présentées au Tableau II.2.

II.4.5. Validation entre modèles

La validité de notre modèle par rapport aux modèles existants est examinée en comparant leurs caractéristiques (Tableau II.6) et en comparant les résultats obtenus par notre modèle avec ceux fournis par le modèle de Zethraeus et al., disponible en ligne sur Internet [239], pour la même application.

Tableau II.6 Comparaison de quelques caractéristiques principales des modèles développés dans l'ostéoporose

Modèle	Approche du modèle	Horizon temporel	Hypothèses restrictives concernant les transitions entre états	Accroissement du risque à la suite de fractures antérieures
Notre modèle	Microsimulation	Vie entière	Non	Oui
Zethraeus [111]	Cohorte	Vie entière	Oui	Non
Tosteson [134]	Cohorte	Vie entière	Non	Non
NICE [156]	Microsimulation	10 ans	Non	Oui
Schousboe [119]	Microsimulation	Vie entière	Non	Oui

Les modèles les plus fréquemment utilisés dans le domaine de l'ostéoporose sont les modèles de Zethraeus et al.(2007) [111], de Tosteson et al.(2001) [134] et du NICE [156]. Les deux premiers modèles sont des modèles de cohortes tandis que le troisième est un modèle de microsimulation. Le premier modèle est limité par des hypothèses restrictives concernant les transitions entre états. Ainsi, les patients victimes d'une fracture de hanche ne peuvent plus subir de fractures à d'autres endroits. Ce modèle, utilisé principalement dans une perspective suédoise, offre l'avantage de se baser sur un nombre important de données empiriques propres au pays et de recourir à une perspective sociétale. Le deuxième modèle, en créant plus d'états de santé, permet aux patients victimes de fracture de hanche de subir des fractures à d'autres endroits. Ces deux modèles n'ont pas intégré d'accroissement du risque à la suite d'une fracture antérieure, au contraire du modèle du NICE. L'horizon temporel de ce troisième modèle se limite à 10 années. Cependant, les études empiriques ont mis en évidence un impact à long terme des fractures sur le risque fracturaire et sur la qualité de vie, ainsi que sur les coûts, en particulier pour les fractures de hanche. Par conséquent, l'horizon temporel doit être suffisamment long pour capturer l'ensemble des bénéfices d'une intervention [137] et l'utilisation d'un horizon temporel égal à la durée de vie du patient est recommandée pour la modélisation de maladies chroniques comme l'ostéoporose [15, 27]. Un récent modèle de microsimulation [119] utilise un horizon temporel égal à la durée de vie et un accroissement du risque fracturaire à la suite de fractures antérieures à la même localisation.

Dans le modèle de Zethraeus et al., développé dans une perspective suédoise, l'alendronate (présentant la même efficacité et le même coût que dans notre analyse ainsi qu'une adhérence totale) s'avère *cost-saving* (efficacité supérieure pour un coût moindre) en comparaison avec un ICER de €9.105 dans notre modèle. Cette différence peut être expliquée par de nombreux facteurs dont l'incidence fracturaire. Celle-ci est très élevée en Suède [72] et semble 30 à 40% supérieure aux estimations belges de l'incidence de la première fracture. En réduisant l'incidence du modèle de Zethraeus et al. de l'ordre de 30 et 40%, l'ICER s'élève à €5.526 et à €9.036, respectivement. Ainsi, notre estimation semble tout à fait raisonnable, et même conservatrice par rapport à celle fournie par ce modèle.

Chapitre 5

Estimation du risque à long terme de survenue d'une fracture ostéoporotique

II.5.1. Introduction

Le modèle développé a pour mission première d'évaluer la rentabilité économique de stratégies de prise en charge de l'ostéoporose. Par sa capacité à simuler des populations, il peut également avoir d'autres applications et servir, notamment, à estimer l'impact de l'ostéoporose.

Un moyen approprié pour estimer l'impact d'une maladie consiste à déterminer son risque de survenue au cours de la vie restante d'individus (en anglais, « *absolute lifetime risk* »). De telles estimations s'avèrent intéressantes et utiles pour plusieurs raisons. Tout d'abord, elles constituent un moyen de communication très facile à utiliser dans une optique de sensibilisation de la population générale, du corps médical et des autorités de santé publique, à la nécessité et à l'importance d'une lutte efficace contre l'ostéoporose. Cette information est plus facilement compréhensible par l'ensemble de la population que d'autres mesures de fréquence de maladies qui sont beaucoup moins parlantes, telle que l'incidence à un âge déterminé [240]. Ensuite, elles s'avèrent intéressantes dans une optique de planification des ressources de santé publique à allouer à la prévention et au traitement de l'ostéoporose. Et finalement, elles permettent d'établir des comparaisons entre différents pays et entre pathologies.

Le risque de survenue d'une fracture de hanche a déjà été estimé aux Etats-Unis, en Australie et en Europe (Suède et Danemark) [72, 73, 119, 120, 134, 186, 237, 238, 241-243]. Il oscille entre 11% et 22% pour des femmes de 50 ou 60 ans, dépendant en partie de l'approche utilisée et des taux d'incidence et de mortalité de la population étudiée. Des estimations supérieures sont obtenues en tenant compte de la mortalité différenciée entre individus [72,

241] et des réductions futures de la mortalité [186]. Le risque de survenue de l'ensemble des fractures ostéoporotiques avoisine, quant à lui, les 35-50% [72, 73, 237].

L'estimation du risque de survenue de fractures dépend de l'évolution de l'incidence fracturaire et de la mortalité. Une incertitude importante demeure néanmoins sur les tendances futures, ce qui peut avoir un impact substantiel sur les résultats. L'effet de tendances relatives à l'incidence fracturaire et à la mortalité sur le risque de survenue de fractures a été rarement examiné par la littérature. Cette étude a pour objectifs d'estimer le risque de survenue de fractures ostéoporotiques sur le reste de la vie de femmes belges et d'examiner l'impact de tendances relatives à l'incidence fracturaire et à la mortalité.

II.5.2. Méthodes

II.5.2.1. Modèle

En simulant des patients individuels, notre modèle permet d'enregistrer le nombre et le type de fractures subies par chacun des individus, par le biais de variables compteurs. Le processus est répété pour un nombre très élevé d'individus (50.000) afin de garantir la stabilité des résultats obtenus. Ensuite, le risque de survenue d'une fracture est obtenu simplement sur la base de la proportion des individus qui ont subi la fracture en question. Des analyses de sensibilité probabilistes ont également été construites afin d'estimer un IC à 95%. Au cours de ces analyses, les taux d'incidence fracturaire varient aléatoirement selon des distributions uniformes construites autour de leur valeur moyenne (de 85% à 115%).

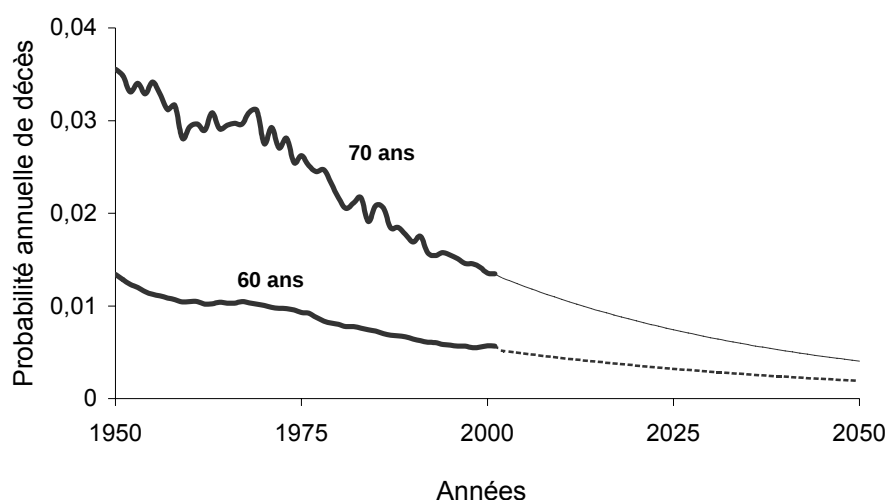
II.5.2.2. Données épidémiologiques

L'estimation du risque à long terme de survenue d'une fracture ostéoporotique requiert des informations détaillées sur le risque de subir une première fracture ostéoporotique ainsi que sur la mortalité.

L'incidence annuelle d'une première fracture ostéoporotique à différentes localisations a été présentée au Tableau I.4 pour les femmes belges. Les taux de mortalité actuels et prédicts proviennent d'estimations officielles belges. La table de mortalité la plus récente en Belgique date de 2004 [174], elle fournit les probabilités de décéder dans l'année pour chaque individu selon son âge. Les taux de mortalité futurs proviennent quant à eux d'estimations officielles réalisées par le *Bureau fédéral du Plan* en collaboration avec un groupe de travail dont faisait notamment partie l'*Institut National de Statistique* [244]. Ces estimations, construites sur la base de modélisations des observations de 1948 à 2001 et d'hypothèses de projection, tiennent

compte de la réduction progressive de la mortalité aux âges avancés. Au moyen des tables générationnelles, il est donc possible d'estimer les taux de mortalité futurs de générations nées après 1948. La Figure II.7 illustre cette réduction de mortalité sur la base de l'évolution réelle et projetée des quotients de mortalité des femmes de 60 et 70 ans qui se définissent comme la probabilité pour une personne ayant atteint l'âge (X-1) au 1^{er} janvier de l'année t de décéder au cours de l'année. Selon cette méthode, une femme née en 1950 aura une espérance de vie de 81,9 ans alors que son espérance de vie dans une table de mortalité classique ne s'élève qu'à 70,1 ans [244].

Figure II.7 Probabilité annuelle de décès pour les femmes belges âgées de 60 et 70 ans



La ligne continue représente les estimations réelles (jusqu'en 2001) et la ligne pointillée représente les valeurs prédites par le Bureau fédéral du Plan [244].

II.5.2.3. Scénarios

Le scénario de base suppose une augmentation de 1% par année de l'incidence des fractures, un âge de 60 ans, et utilise les taux de mortalité prédits. Des scénarios alternatifs ont été menés afin d'examiner l'effet de l'âge et de tendances relatives à la mortalité et à l'incidence fracturaire. Tout d'abord, le risque de survenue d'une fracture est estimé aux âges de 50 et 70 ans. Ensuite, nous avons testé l'absence de réductions futures de la mortalité et l'hypothèse que tous les patients survivent jusqu'à l'espérance de vie attendue (estimée à 88,2 années pour les femmes âgées de 60 ans [244]). Finalement, une stabilité de l'incidence fracturaire dans le temps est examinée, de même qu'une réduction de 1% par année.

Une analyse de sous-groupe a été menée chez les femmes présentant de l'ostéoporose (T-score $\leq -2,5$). L'accroissement du risque pour cette population est décrit au Tableau II.1.

Sur la base des résultats d'études cliniques [245-247], cette population est également associée à un accroissement relatif de la mortalité de 19% [247].

II.5.3. Résultats

Le Tableau II.7 présente le risque de survenue d'une première fracture ostéoporotique à différentes localisations. Le risque de subir une autre fracture ostéoporotique (29,3%) est supérieur à celui d'une fracture de hanche (24,3%), qui lui-même est supérieur à celui d'une fracture de vertèbre clinique (13,9%) et de l'avant-bras (18,1%). Le risque de survenue d'une fracture à un des trois sites de références s'élève à 44,3%.

Tableau II.7 Risque de survenue (en %) de fractures ostéoporotiques pour les femmes belges âgées de 60 ans au cours de leur vie restante : scénario de base

Hanche	24,8 (22,1-27,9)
Vertèbre clinique	13,9 (11,7-15,8)
Avant-bras	18,1 (15,5-20,3)
Sites de référence*	44,3 (40,7-46,8)
Autre fracture**	29,3 (26,0-32,9)
Toute fracture	57,1 (54,1-59,5)

Scénario de base : augmentation de 1% par année de l'incidence des fractures et taux de mortalité projetés. Les valeurs sont exprimées en pourcentage et les IC à 95% sont indiqués entre parenthèses.

* hanche, vertèbre clinique et avant-bras, ** Autre fracture englobe les fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus, du bassin, de la cheville ou des côtes

Les scénarios alternatifs montrent que l'âge, l'hypothèse de mortalité et l'incidence fracturaire influencent de manière substantielle le risque de survenue d'une fracture (Tableau II.8). Tout d'abord, le risque de survenue d'une fracture diminue lorsque l'âge de la population simulée augmente. Ainsi, le risque de survenue d'une fracture de hanche s'élève respectivement à 29,0%, 24,8% et 22,1% pour les femmes âgées de 50, 60 et 70 ans. Ensuite, des estimations inférieures sont obtenues en ne tenant pas compte de la mortalité différenciée entre les individus ou des réductions futures de la mortalité. En ignorant des réductions futures de la mortalité, les risques de survenue d'une fracture de hanche et à un des trois sites de référence au cours de la vie restante se réduisent de 19% et 14% respectivement. Ces réductions s'élèvent à 25% et 12% en supposant que toutes les femmes vont vivre jusqu'à l'espérance de vie prédite pour les femmes du même âge. Finalement, la tendance relative à l'incidence fracturaire a également un impact significatif sur les résultats. En supposant une stabilité de l'incidence fracturaire dans le temps, le risque à long terme de survenue d'une fracture de hanche se réduit de 26%, et celui d'une fracture à un des trois sites de référence de 21%. Ces

réductions s'élèvent à 46% et 38% si l'incidence fracturaire venait se réduire de 1% par année. Sur la base de l'analyse de sous-groupe, les risques de survenue d'une fracture de hanche et à un des trois sites de référence s'accroissent de 39% et 16% pour les femmes ostéoporotiques.

Tableau II.8 Risque de survenue (en %) d'une fracture de hanche et d'une fracture à un des trois sites de référence (hanche, vertèbre clinique et avant-bras) pour les femmes belges au cours de leur vie restante : scénarios alternatifs et analyse de sous-groupe

	Hanche	Sites de référence
Scénario de base	24,8 (22,1-27,9)	44,3 (40,8-46,8)
<u>Age</u>		
50 ans	29,0 (25,7-32,3)	51,4 (48,0-53,8)
70 ans	22,1 (19,2-24,7)	37,3 (34,6-39,9)
<u>Espérance de vie</u>		
Taux de mortalité actuels	20,0 (17,6-22,4)	38,3 (35,3-41,5)
Tous les patients survivent jusqu'à l'espérance de vie projetée attendue	18,6 (16,3-21,5)	39,1 (36,3-42,9)
<u>Evolution de l'incidence des fractures</u>		
Stabilité dans le temps	18,3 (16,2-20,7)	35,2 (32,8-38,1)
Diminution de 1% par année	13,4 (11,5-15,3)	27,6 (25,0-30,2)
<u>Analyse de sous-groupe</u>		
Ostéoporose (T-score $\leq -2,5$)	34,5 (27,1-41,6)	51,5 (45,6-57,1)
Ostéoporose et stabilité de l'incidence des fractures dans le temps	26,6 (21,1-34,3)	43,4 (38,2-48,6)

Scénario de base : augmentation de 1% par année de l'incidence des fractures, taux de mortalité projetés et âge de 60 ans. Les valeurs sont exprimées en pourcentage et les IC à 95% sont indiqués entre parenthèses.

II.5.4. Discussion

Cette étude avait pour objectifs d'estimer le risque à long terme de survenue de fractures ostéoporotiques chez les femmes belges et d'examiner l'impact de tendances relatives à l'incidence fracturaire et à la mortalité. Dans le scénario de base, qui suppose une augmentation de 1% par année de l'incidence des fractures et des réductions futures de la mortalité, les risques de survenue d'une fracture de hanche et à un des trois sites de référence pour une femme belge âgée de 60 ans au cours de sa vie restante s'élèvent à 24,8% et 44,3%. Ces résultats indiquent que le risque de survenue de fractures est important et plus élevé que ceux reportés dans des études antérieures, en particulier pour les fractures de hanche (Tableau II.9). Cela s'explique principalement par le fait que les études antérieures ont rarement tenu

compte des réductions futures de la mortalité et n'ont pas supposé un accroissement de l'incidence fracturaire dans le temps, plutôt que par une incidence fracturaire anormalement élevée en Belgique.

Tableau II.9 Comparaison du risque à long terme de survenue de fracture (en %) entre les pays, et par rapport à d'autres pathologies

Risque à long terme de fracture		
	Hanche	Toute fracture
Belgique	24,8	57,1
Australie, 1997 [236]*	17,0	42,1
Australie, 1989 to 2004 [238]	8,5	43,8
Suède, 1994 [186]	21,9	---
Suède, 1994 [72]*	22,9	46,4**
Etats-Unis, [73]	17,5	---
Risque à long terme de maladie		
		Pays
Fracture de hanche	24,8	Belgique
Toute fracture	57,1	Belgique
Accidents cardiovasculaires[248]***	31,7	Royaume-Uni
Cancer [74]	39,0	Monde
Cancer du sein [249]***	12,5	Etats-Unis
Démence [250]****	21,7	Royaume-Uni
Attaque cérébrale [250]****	20,6	Royaume-Uni

* risque estimé à 50 ans, ** incluant les fractures de hanche, de vertèbre, de l'avant-bras et de l'humérus, *** risque estimé à 40 ans, **** risque estimé à 65 ans

Nos estimations ont mis en évidence qu'il était indispensable de tenir compte de la mortalité différenciée et des projections démographiques des taux de mortalité sous peine de sous-estimer considérablement le risque à long terme de survenue de fractures ostéoporotiques. De plus, les tendances relatives à l'incidence fracturaire ont également un impact substantiel sur les estimations. En supposant la stabilité de l'incidence fracturaire dans le temps, les risques de survenue d'une fracture de hanche et à un des trois sites de référence se réduisent de 26% et 21%. Les tendances relatives à l'incidence fracturaire évoluent dans le temps et varient fortement d'un pays à l'autre. Ainsi, plusieurs études ont mis en évidence une augmentation de l'incidence fracturaire dans le temps [149, 251, 252] alors que d'autres études, plus récentes [150-153], suggèrent que cette augmentation se réduit sensiblement et que l'incidence fracturaire commence même à diminuer [154, 155, 253].

La réduction de l'incidence fracturaire est devenue nécessaire et permettrait de diminuer sensiblement le risque de survenue de fractures au cours de la vie restante des femmes. Il est donc indispensable de veiller à une prise en charge adaptée et optimale de l'ostéoporose. Plusieurs traitements ont ainsi prouvé leur efficacité pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose en réduisant le risque de fractures vertébrales de 30 à 65% et des fractures non vertébrales de 16 à 53% [96].

Une manière d'apprécier l'importance d'une maladie est de comparer sa survenue à long terme avec celles d'autres maladies. Des estimations de risque de survenue sont disponibles pour plusieurs maladies dont le cancer [74, 249], les accidents cardiovasculaires [248], les maladies neurologiques (démence, attaque cérébrale) [250] (Tableau II.9). Ces comparaisons prouvent bien que l'ostéoporose est un problème de santé publique majeur.

Notre analyse peut présenter quelques biais. Tout d'abord, nous avons estimé de manière indirecte le risque à long terme de survenue de fractures en combinant plusieurs sources de données. Pour pallier cette faiblesse, il conviendrait de suivre des individus pendant une très longue période de temps [238]. Une telle étude demanderait cependant un suivi très long et elle refléterait le risque à long terme de la population de l'époque et non celui de la population actuelle. La simulation permet quant à elle de simuler le risque d'une population actuelle en tenant compte des réductions futures de la mortalité et des évolutions possibles de l'incidence des fractures. Par ailleurs, seulement l'incidence des fractures de hanche a été estimée directement en Belgique et date de 1996. L'incidence des autres fractures a été estimée en supposant que la proportion des fractures était, en Belgique, identique à celle d'autres pays. Il serait intéressant d'estimer l'incidence de ces fractures ainsi que l'évolution de l'incidence des fractures de hanche au cours de la dernière décennie en Belgique. Finalement, nous avons supposé qu'une fracture antérieure n'a pas d'effet sur le risque de fractures futures d'autres types car les incidences retenues concernent uniquement le risque de la première fracture, indépendamment de la présence de fractures d'autres types.

Chapitre 6

Discussion

La qualité et la fiabilité des évaluations économiques dépendent fortement des hypothèses de modélisation et de la qualité des données utilisées. Au cours de la dernière décennie, de nombreuses améliorations ont été apportées aux évaluations économiques. Néanmoins, la plupart des modélisations existantes dans le domaine de l'ostéoporose sont des modèles de cohortes [111] et souffrent de limitations inhérentes à ce type de modèles (discutées à la section II.2.1.). Il demeure, ainsi, un certain nombre des faiblesses qui peuvent conduire à des estimations imprécises, voire incorrectes et qui limitent le rôle de l'évaluation économique dans le processus décisionnel.

Dans un contexte de rationalisation de la prise de décision médico-économique, il est devenu indispensable de recourir à des modélisations de plus en plus mimétiques de la réalité. L'objectif de cette partie II était de développer un modèle innovant de microsimulation. Cette technique de modélisation commence petit à petit à supplanter les modèles de cohortes [36] et semble plus apte à représenter la complexité et l'hétérogénéité de pathologies complexes comme l'ostéoporose. Un modèle de microsimulation permet, en effet, d'enregistrer les caractéristiques et l'historique de chaque patient (comme ses fractures antérieures et son lieu de résidence) par le biais de variables compteurs et de les utiliser dans la détermination des probabilités de transition, des coûts et de l'efficacité [144]. Par conséquent, ces modèles ne nécessitent pas l'élaboration d'hypothèses restrictives concernant les transitions entre états et ils permettent de tenir compte de l'ensemble des fractures antérieures sans créer une multitude d'états de santé. Leur faible utilisation actuelle se justifie essentiellement du fait de leur complexité technique et du besoin de données cliniques et épidémiologiques additionnelles [138]. L'amélioration des performances des logiciels informatiques et une meilleure disponibilité des données empiriques permettent toutefois d'envisager le recours à cette technique [36], dont l'utilisation devrait s'accroître considérablement dans le futur.

Le modèle développé a été construit en suivant les directives fournies pour l'ensemble des modèles décisionnels [21, 26-28, 74, 136] y compris celles plus spécifiques à l'ostéoporose [111, 114, 134], ainsi que sur la base des données empiriques les plus récentes. Le modèle a également fait l'objet d'un processus de validation afin de vérifier sa fiabilité. Toutes les analyses effectuées (Chapitre 3) semblent confirmer sa validité interne, externe et entre modèles. En plus des avantages liés au choix de la technique de microsimulation, notre modèle présente d'autres avantages. Tout d'abord, il n'intègre que les coûts à long terme imputables aux fractures et il introduit, pour la toute première fois, une relation entre le nombre de fractures et l'utilité. Bien que cette hypothèse n'ait qu'un effet limité sur l'ICER, elle est supportée par la littérature. De plus, notre modèle dissocie l'effet d'une fracture sur l'utilité, le risque fracturaire futur et les coûts, à court et moyen terme. En outre, il permet de tenir compte des caractéristiques de la population étudiée et des spécificités des traitements comme l'observance, la persistance ou les effets secondaires.

Notre modèle présente également un certain nombre de faiblesses potentielles. Premièrement, il ne suppose pas un accroissement du risque fracturaire à la suite d'une fracture antérieure survenue à un autre site fracturaire, avec une exception. D'un autre côté, le modèle du NICE pose l'hypothèse que lorsqu'un patient est victime de deux ou plusieurs fractures, seulement le risque le plus élevé est retenu. Notre hypothèse conservatrice se justifie par le fait que les incidences retenues concernent uniquement le risque de la première fracture, indépendamment de la présence de fractures d'autres types. Deuxièmement, nous n'avons pas intégré de coûts à long terme pour les fractures autres que celles de la hanche. Il est toutefois probable que certaines de ces fractures, et tout particulièrement les fractures de vertèbre clinique, engendrent des coûts récurrents. Troisièmement, l'hypothèse d'une seule fracture par cycle peut également conduire à une légère sous-estimation du nombre total de fractures car il peut arriver dans la vie réelle que les patients soient victimes de plusieurs fractures au cours de la même année. Cela pourrait également laisser supposer que la durée d'un cycle s'avère trop longue. La survenue de plusieurs fractures la même année est toutefois relativement rare. Finalement, d'autres techniques de simulation de patients individuels se développent, et notamment les modèles de simulation à événements discrets. Ce type de modèle pourrait également s'avérer adéquat pour représenter l'ostéoporose. Néanmoins, cette technique de modélisation n'a, jusqu'à présent, jamais été utilisée dans l'ostéoporose en raison du besoin de données encore plus sophistiquées et de son manque de transparence.

Améliorer la qualité de la modélisation est une condition nécessaire mais pas suffisante pour garantir la fiabilité des résultats. L'utilisation de modèles plus sophistiqués avec des données

de faible qualité ne permet pas d'accroître la fiabilité des résultats [19]. Les données utilisées dans notre modèle sont obtenues, dans la mesure du possible, de la littérature locale ou de revues systématiques de la littérature. Le recours au maximum de données locales est indispensable pour garantir la fiabilité locale des résultats. Malheureusement, les données empiriques sont parfois indisponibles et doivent être estimées sur la base de données issues d'autres pays. Certaines composantes doivent cependant demeurer locales de manière à refléter les spécificités propres au pays étudié. C'est le cas notamment du risque de fracture qui présente de grandes disparités internationales [146, 214], du coût des fractures et des traitements qui dépendent du système de soins de santé propre aux pays ou encore des taux absolus de mortalité spécifiques au pays étudié. En outre, les données utilisées datent parfois de quelques années et peuvent évoluer assez rapidement dans le temps. C'est le cas notamment de l'incidence fracturaire et du coût des fractures. Il serait ainsi intéressant de mettre à jour certaines données utilisées et, de manière plus générale, d'améliorer la qualité des données empiriques dans le domaine de l'ostéoporose. Ainsi, nous avons mis en évidence dans le chapitre 2 que peu d'études avaient estimé l'impact des fractures sur le niveau de QALY et qu'il est important de mettre en place des études à grande échelle et à long terme. Des études futures seraient également nécessaires pour estimer les coûts à long terme des fractures autres que celles de la hanche, l'efficacité à long terme des traitements ou encore l'efficacité relative de traitements.

Une première application du modèle a été présentée au chapitre 5. Elle visait à estimer le risque à long terme de survenue de fractures ostéoporotiques chez les femmes belges et à examiner l'impact de tendances relatives à l'incidence fracturaire et à la mortalité. Il ressort de cette analyse que l'ostéoporose est un problème de santé publique majeur et que cette importance devrait continuer à s'accroître compte tenu des réductions futures de la mortalité aux âges avancés, et cela même si l'incidence annuelle par âge tendait à se réduire. Il est par conséquent indispensable de mettre en place des stratégies de prise en charge optimales et adéquates, et de veiller à une allocation efficiente des ressources. Les parties suivantes ont ainsi pour objectifs d'estimer la rentabilité économique de stratégies de dépistage (Partie III), de nouveaux traitements (Partie IV) et de stratégies influençant le niveau d'adhérence (Partie V).

PARTIE III

EVALUATION ECONOMIQUE DE PROGRAMMES DE DEPISTAGE DE L'OSTEOPOROSE

Chapitre 1

Introduction

L'ostéoporose est une maladie silencieuse, souvent diagnostiquée tardivement, à l'apparition de la première fracture. Il faut donc promouvoir le dépistage de l'ostéoporose avant que ne survienne la première fracture, et cela d'autant plus qu'une fracture peut favoriser le développement rapide de fractures ultérieures [63, 64]. C'est pour cette raison que la mise en œuvre de programmes de dépistage systématique de l'ostéoporose est recommandée dans de nombreux pays [79, 254, 255].

Cette partie a pour objectif d'évaluer l'efficacité de programmes de dépistage de l'ostéoporose. Plus spécifiquement, une première étude (Chapitre 2) estime les caractéristiques économiques d'une campagne de dépistage de l'ostéoporose destinée aux femmes âgées de 50 à 69 ans, habitant la Province de Liège. Une seconde étude (Chapitre 3) évalue l'intérêt économique d'un dépistage par ultrasons pour l'identification de femmes à risque élevé d'ostéoporose. Et, une troisième étude (Chapitre 4) analyse, de manière spécifique, l'impact de la non-adhérence thérapeutique sur l'efficacité d'un dépistage de masse de l'ostéoporose par densitométrie. Sur la base des résultats de ces études, nous

fournirons un ensemble de recommandations en vue d'accroître l'efficacité du dépistage de l'ostéoporose et, in fine, de diminuer les désagréments causés par l'ostéoporose.

Chapitre 2

Evaluation économique de la campagne de dépistage de l'ostéoporose menée en Province de Liège en collaboration avec Liège Province Santé

Depuis 2001, la Province de Liège organise un dépistage systématique de l'ostéoporose au moyen d'unités mobiles. De nombreuses femmes âgées de 50 à 69 ans, habitant la province ont ainsi été personnellement invitées à subir un examen gratuit de dépistage par ultrasonométrie. Celles qui présentaient un résultat positif ont ensuite été conviées à subir un examen diagnostique réalisé par DEXA.

L'objectif de cette étude est d'évaluer les caractéristiques économiques de cette campagne de dépistage. Dans un premier temps, en partant d'analyses portant sur la sensibilité et la spécificité de la technique de dépistage et sur le suivi du dépistage, nous avons estimé le nombre de femmes ostéoporotiques qui ont reçu un traitement, ainsi que le nombre de fractures potentiellement évitées grâce à la campagne de dépistage. Ensuite, nous avons estimé l'efficacité globale de la campagne de dépistage, dans une perspective sociétale, par le biais d'une évaluation économique.

III.2.1. Caractéristiques de la campagne de dépistage

Les analyses effectuées portent sur une période allant du 1^{er} janvier 2001 (date de lancement de la campagne de dépistage) au 22 avril 2003. Au cours de cette période, 7.823 femmes de 50 à 69 ans ont été dépistées au moyen des unités mobiles de la Province de Liège. L'âge moyen des femmes dépistées était de 60,3 années.

III.2.1.1. Efficacité de la campagne de dépistage

La technologie d'ultrasonométrie quantitative (USQ) a été retenue pour dépister l'ostéoporose. Cette technique consiste à mesurer la manière dont l'os modifie une onde

ultrasonore dont les caractéristiques (amplitude, longueur d'onde) sont fixées à l'émission. Elle offre l'avantage d'être réalisée à l'aide d'appareils peu encombrants et peu onéreux; elle est rapide et n'introduit aucune radiation ionisante [256]. Ces caractéristiques en font un outil intéressant pour le dépistage de l'ostéoporose au moyen d'un car mobile. Néanmoins, cette technique n'a pas le pouvoir discriminant de la technique de référence (DEXA).

Toute technique de dépistage s'avère efficace si elle parvient à identifier un nombre élevé de personnes ostéoporotiques comme positives (aptitude mesurée par la sensibilité) et le plus grand nombre de personnes non ostéoporotiques comme négatives (aptitude mesurée par la spécificité). Les valeurs de spécificité et de sensibilité d'un test doivent être les plus élevées possibles. Toutefois, elles agissent souvent dans un sens opposé, ce qui implique la nécessité d'effectuer un compromis. L'efficacité de la technique d'ultrasonométrie utilisée par la campagne de dépistage a été mesurée sur la base d'un échantillon de 428 patientes qui ont bénéficié d'une mesure de densité minérale osseuse au moyen de la technique de référence (DEXA) et de la technique par ultrasons. Au seuil de référence retenu pour la mesure ultrasonique (T-score de -2,5), 65,6% des patientes positives au dépistage par ultrasons étaient de « vrais » positives et 22% des patientes négatives étaient de « fausses » négatives. La sensibilité et la spécificité du test de dépistage s'élèvent respectivement à 48,6% et 79,0%.

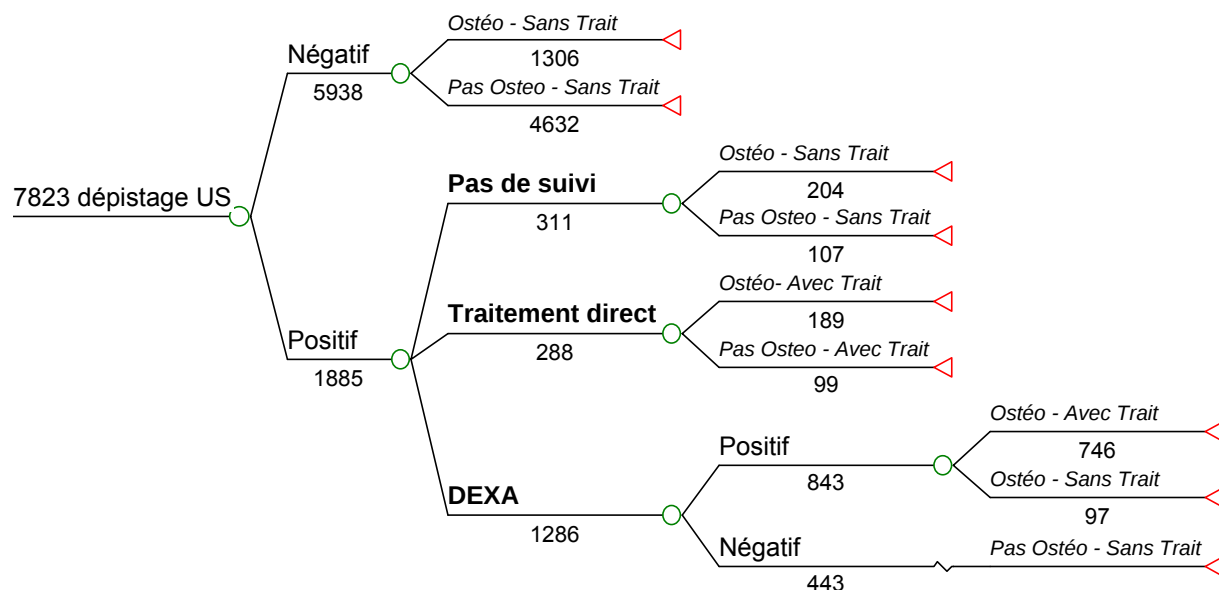
III.2.1.2. Suivi du dépistage

En plus des performances de la technique de dépistage, le suivi du dépistage s'avère tout aussi primordial. Il ressort d'une enquête menée par téléphone auprès d'un échantillon de 248 femmes positives au dépistage par ultrasons que 41 femmes (16,5%) n'y ont pas donné suite, que 37 femmes (15,3%) ont reçu un traitement direct et que 169 femmes (68,2%) ont effectué un test de densitométrie (DEXA) pour confirmer ou infirmer le résultat positif du dépistage. En outre, parmi les patientes positives au DEXA, seulement 88,4% d'entre elles ont reçu un traitement.

III.2.1.3. Répartition des femmes dépistées

En supposant que les performances de la technique de dépistage et le suivi du dépistage s'appliquent à l'ensemble des femmes dépistées, il est possible de répartir l'ensemble des 7.823 femmes dépistées et d'estimer le nombre de femmes ostéoporotiques qui ont reçu un traitement (Figure III.1).

Figure III.1 Répartition de l'ensemble des femmes dépistées



US Ultrasonométrie

Tout d'abord, 1.885 femmes ont obtenu un résultat positif au dépistage par ultrasons, soit 24,1% de l'ensemble des femmes dépistées. 311 d'entre elles n'y ont pas donné suite, 288 ont reçu directement un traitement et 1.286 ont effectué un DEXA. Cet examen plus approfondi a révélé que 34,4% (443) étaient de « fausses » positives et que 65,6% des patientes (843) étaient de « vrais » positives. Parmi ces dernières, 88,4% (746 femmes) ont reçu un traitement.

Parmi les 288 femmes qui ont reçu un traitement directement à la suite d'un dépistage par ultrasons positif, 99 n'auraient pas d'ostéoporose car elles faisaient partie des « fausses » positives. Cette stratégie n'est pas défendable car l'efficacité des traitements n'a pas été démontrée chez les femmes non-ostéoporotiques [231] et le remboursement des traitements ostéoporotiques en Belgique est conditionné à un diagnostic densitométrique obtenu par DEXA.

Il ressort de cette analyse que de nombreuses femmes ostéoporotiques n'ont pas reçu de traitement. 1.306 d'entre elles n'ont pas été décelées par la technique de dépistage tandis que 301 autres n'ont pas donné suite à un résultat positif au dépistage par ultrasons (204) ou à un diagnostic confirmé par DEXA (97). Seulement 935 femmes ostéoporotiques (746+189) ont donc reçu un traitement, ce qui représente 37% de l'ensemble des femmes ostéoporotiques (935/2.542) et 12% de l'ensemble des femmes dépistées (935/7.823). Un meilleur suivi du dépistage aurait permis d'élever le pourcentage de femmes ostéoporotiques traitées à 48,6% (1.236/2.542).

Il est important de signaler que le dépistage de l'ostéoporose par ultrasonométrie s'effectue aujourd'hui au talon et non plus au niveau des phalanges comme c'était le cas au moment des analyses. Cette modification a été apportée car les résultats obtenus sont plus fiables au niveau du talon [257]. Par conséquent, il est probable que le pourcentage de femmes ostéoporotiques traitées mis en évidence dans cette étude soit inférieur à celui que l'on obtiendrait aujourd'hui avec une mesure au talon.

Il est également intéressant de constater que le pourcentage de femmes ostéoporotiques de notre échantillon (32,5%) est bien supérieur à celui attendu de l'ensemble de la population du même âge qui est estimé à 13% sur la base d'une enquête de santé menée par interview en Province de Liège [258]. Cette constatation est fréquente dans le cadre de dépistages. Un dépistage se destine à l'ensemble d'une population cible mais une partie d'entre elle seulement sera dépistée. Le choix de se faire dépister ou pas dépend de nombreux facteurs personnels et de motivations diverses. Par conséquent, le risque des personnes dépistées peut différer sensiblement de celui de l'ensemble de la population. Dans le cas où le risque de la population dépistée est plus élevé que celui de l'ensemble de la population, il s'agit d'un élément positif car cela permet d'atteindre plus facilement l'objectif qui consiste à déceler le plus grand nombre de femmes ostéoporotiques.

III.2.1.4. Fractures potentiellement évitées

Sur la base du nombre de fractures attendues dans la population ostéoporotique traitée et non traitée, nous avons estimé les fractures potentiellement évitées grâce à la campagne de dépistage. Le risque de fracture ostéoporotique dans la population féminine belge ainsi que la méthodologie retenue pour tenir compte d'un accroissement du risque, imputable à la faible densité minérale osseuse des femmes ostéoporotiques ont été expliqués en détail précédemment (section II.2.4). Nous avons également supposé que le risque fracturaire des femmes traitées se réduisait de 38%, 43%, 33% et 21% respectivement pour les fractures de hanche, de vertèbre à expression clinique, de l'avant-bras et pour les autres fractures. Ces valeurs d'efficacité proviennent de la méta-analyse de Stevenson et al.(2005)[158] et concernent le traitement par alendronate qui est actuellement le plus fréquemment utilisé au niveau mondial et en Belgique.

Les estimations du nombre de fractures ostéoporotiques attendues dans les cinq prochaines années sont reprises au Tableau III.1 pour différentes populations. Les 2.536 femmes ostéoporotiques de l'échantillon risquent de subir, lors des cinq prochaines années, 294

fractures dont 54 fractures de hanche. La campagne de dépistage, en traitant 37% de ces femmes, permettrait d'épargner 34 fractures ostéoporotiques dont 8 fractures de hanche. Avec un meilleur suivi du dépistage (diagnostic par DEXA chez l'ensemble des patientes positives au dépistage et traitement de toutes les femmes effectivement ostéoporotiques), le nombre total de fractures potentiellement évitées aurait été de 45.

Tableau III.1 Estimation du nombre de fractures ostéoporotiques dans les 5 prochaines années pour différents échantillons de femmes ostéoporotiques âgées de 50 à 69 ans, selon l'absence et la présence d'un dépistage

	Hanche	Vertèbre clinique	Avant-bras	Autre	Toutes fractures
<u>Echantillon étudié (2.536 femmes ostéoporotiques)</u>					
Pas de dépistage	53,62	44,48	105,82	86,54	290,46
Dépistage + suivi observé	46,10	37,26	92,94	79,83	256,13
Dépistage + suivi optimal	43,68	34,94	88,79	77,67	245,08
<u>Province de Liège (15.601 femmes OP)</u>					
Pas de dépistage	330,12	273,87	651,50	532,77	1.788,26
Dépistage + suivi optimal	268,93	215,09	546,63	478,20	1.508,85
<u>Province de Liège (17.160 femmes OP)</u>					
Pas de dépistage	363,11	301,24	716,61	586,01	1.966,96
Dépistage + suivi optimal	295,81	236,59	601,26	525,98	1.659,63

Nous avons également estimé le nombre de fractures qui seraient évitées si l'ensemble des femmes âgées de 50 à 69 ans de la Province de Liège s'étaient présentées au dépistage. Sur la base du nombre de femmes âgées de 50 à 69 ans en Province de Liège au 1^{er} janvier 2006 [259] et de la prévalence de l'ostéoporose retenue [83, 258], le nombre de femmes ostéoporotiques de 50 à 69 ans en Province de Liège est estimé entre 15.601 et 17.190. Un dépistage de l'ensemble de ces femmes avec un suivi optimal permettrait de réduire le nombre de fractures attendues au cours des cinq prochaines années de cette population de 1.788 à 1.509 ou de 1.966 à 1.659, selon l'estimation retenue.

III.2.1.5. Coût du dépistage par ultrasons

La Province de Liège doit supporter un coût lié à la mise en place et au fonctionnement de la campagne de dépistage. Ce coût résulte du matériel utilisé, du fonctionnement des unités mobiles et des frais de personnels des auxiliaires du centre de dépistage. Afin d'évaluer un coût par patient dépisté, nous divisons le coût total par le nombre d'individus (7.823) qui se sont présentés au cours de la période retenue. Le coût du matériel est estimé à €4.148 pour

cette période. Ce coût résulte uniquement du coût des deux appareils *DBM Sonic* (amortis sur une période de 10 ans) et d'une réparation sur l'un d'eux. Le total des frais de fonctionnement des unités mobiles s'élève quant à lui à €21.301 pour la période concernée. Il est estimé en divisant le coût de fonctionnement total du MAMMO I par deux (car il est affecté à l'ostéoporose et à la mammographie) et le coût du MAMMO III par quatre car il tracte deux remorques dont l'une est destinée aux mammographies et à l'ostéoporose. Le coût du personnel des 18 auxiliaires du centre de dépistage mobile consacré à l'ostéoporose s'élève à €230.063. Ce coût est estimé en divisant leur salaire total au cours des 28 mois par cinq, correspondant au nombre de pathologies dépistées par la Province de Liège, et en supposant que le temps de travail des auxiliaires se répartit uniformément entre les cinq dépistages. Le coût total s'élève ainsi à €255.511, ce qui correspond à un coût moyen par patient dépisté de €32,7.

Le coût marginal⁶ correspond, quant à lui, uniquement au coût de l'équipement et de son entretien car le dépistage de l'ostéoporose n'entraîne pas une augmentation du personnel et du nombre d'unités mobiles. Nous supposons qu'il est égal à €10 par patient dépisté. Cette estimation, testée en analyse de sensibilité, est probablement trop élevée étant donné qu'en divisant le coût de l'équipement par le nombre de patients dépistés, nous obtenons un coût marginal de l'ordre de €0,53. Cependant, certains coûts liés à cette campagne de dépistage n'ont pas été pris en compte, tels que notamment les frais administratifs et de publicité.

III.2.2. Efficience de la campagne de dépistage

III.2.2.1. Matériels et méthodes

Deux stratégies sont analysées et comparées en termes de coût et d'efficacité. La première stratégie est relative à l'absence de dépistage. Dans ce cas, aucun des deux groupes de femmes (les femmes ostéoporotiques et les femmes non ostéoporotiques) ne reçoit un traitement. La seconde stratégie prend en compte les spécificités de la campagne de dépistage mises en évidence précédemment. Quatre populations différentes ont ainsi été modélisées : des femmes non ostéoporotiques non traitées, des femmes ostéoporotiques non traitées, des femmes ostéoporotiques traitées et des femmes non ostéoporotiques traitées.

Les femmes ostéoporotiques présentent un risque fracturaire supérieur à celui des femmes non ostéoporotiques (voir Tableau II.1 pour l'accroissement du risque). La présence d'un

⁶ Le coût marginal se définit comme « le coût additionnel imposé à l'entreprise par la production d'une unité supplémentaire ». Jurion (2006)

traitement a, quant à lui, un impact aussi bien sur le risque de subir une fracture que sur le coût. Nous avons supposé que les femmes traitées reçoivent de l'alendronate pendant une période de 5 ans et que l'effet du traitement décline linéairement au cours des 5 années suivantes. En outre, nous avons supposé que le traitement n'a aucune efficacité fracturaire lorsqu'il était administré à des femmes qui n'avaient pas d'ostéoporose. Le coût de l'intervention englobe le coût du traitement estimé annuellement à €472,47 (coût de l'alendronate et du calcium et de la vitamine D pris conjointement) et le coût de sa mise en œuvre. Nous avons ainsi comptabilisé une visite annuelle chez le médecin de l'ordre de €20 ainsi que le coût d'un test de densitométrie de contrôle tous les deux ans, estimé à €47 (€27 pour l'examen et €20 pour la visite supplémentaire chez le médecin liée à cet examen). Le coût d'un dépistage par ultrasons est estimé à €32,7 (coût moyen) dans le cas de base et à €10 (coût marginal) en analyse de sensibilité.

III.2.2.2. Résultats

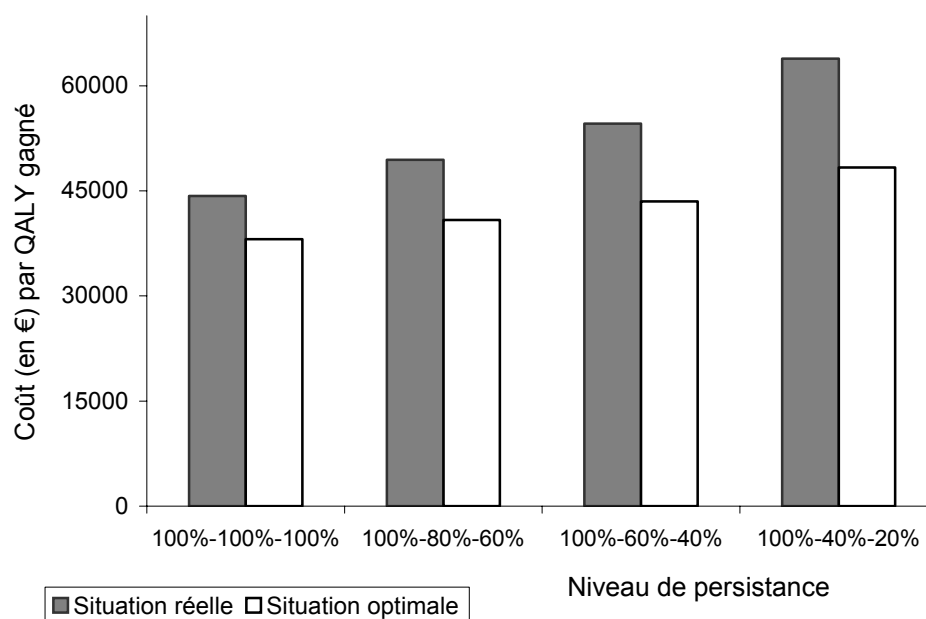
Pour chacune des analyses effectuées, l'ICER est calculé sur la base du rapport entre la différence de coût total entre la stratégie de dépistage et la stratégie relative à l'absence de dépistage, et la différence de QALY total entre ces deux alternatives.

Les résultats sont illustrés sur la Figure III.2 et sont présentés pour la situation « réelle » ainsi que pour une situation dite « optimale ». Cette situation « optimale » suppose que l'ensemble des recommandations faites par la Province de Liège aux médecins sont respectées, à savoir que toutes les femmes positives au dépistage par ultrasons réalisent un DEXA et que toutes les femmes positives au DEXA reçoivent un traitement. Les résultats sont présentés pour différents niveaux de persistance, allant d'une persistance totale (toutes les patientes persistantes) à un niveau de persistance plus réaliste [232] (100 % des patientes persistantes la première année, 40 % la deuxième année et 20 % pendant les 5 années de traitement), en passant par des niveaux de persistance intermédiaires.

Il ressort de nos analyses que le coût par QALY gagné de la campagne de dépistage s'élève, dans la situation « réelle », respectivement à €44.267 et à €63.881 pour une persistance totale et réaliste. Ces valeurs ne s'élèvent plus qu'à €38.112 et à €48.320 pour la situation « optimale ». Ainsi, la campagne de dépistage peut être qualifiée d'efficace (à une WTP de €45.000 par QALY gagné) dans l'hypothèse où toutes les recommandations de la Province de Liège seraient suivies et que les patients prendraient leur traitement de manière optimale. L'efficacité de cette campagne pourrait encore être améliorée en optimisant d'une part la

prise en charge, par le corps médical, des patients dont le dépistage a révélé un risque accru d'ostéoporose et, d'autre part, par le recours à des thérapeutiques permettant d'améliorer significativement l'adhérence des patients, à long terme, au traitement qui leur a été prescrit par leur médecin.

Figure III.2 Coût (en €) par QALY gagné de la campagne de dépistage par rapport à l'absence de dépistage pour la situation réelle et la situation optimale, selon différents niveaux de persistance

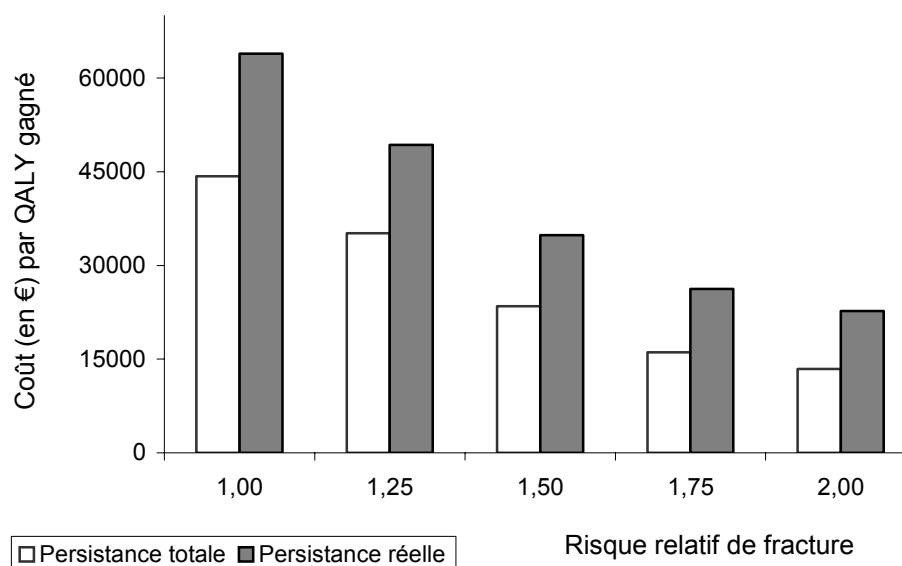


Persistance : X% - Y% - Z%
(X=persistant au moins une année, Y=persistant au moins deux années, Z=persistant les cinq années)

En utilisant l'estimation du coût marginal du dépistage par ultrasons (€10 par patient dépisté), l'ICER de la campagne de dépistage (situation « réelle ») s'élève respectivement à €40.514 et €54.140 pour une persistance totale et réaliste. Ces valeurs sont de €35.199 et €40.957 pour la situation « optimale ».

Des simulations ont également été réalisées sur le risque fracturaire de la population dépistée. L'efficacité de la campagne de dépistage s'accroît fortement à mesure que le risque fracturaire de la population dépistée augmente (Figure III.3). L'ICER est ainsi estimé à €23.463 et à €34.862 (selon le degré de persistance) pour des femmes présentant un accroissement du risque de 50%.

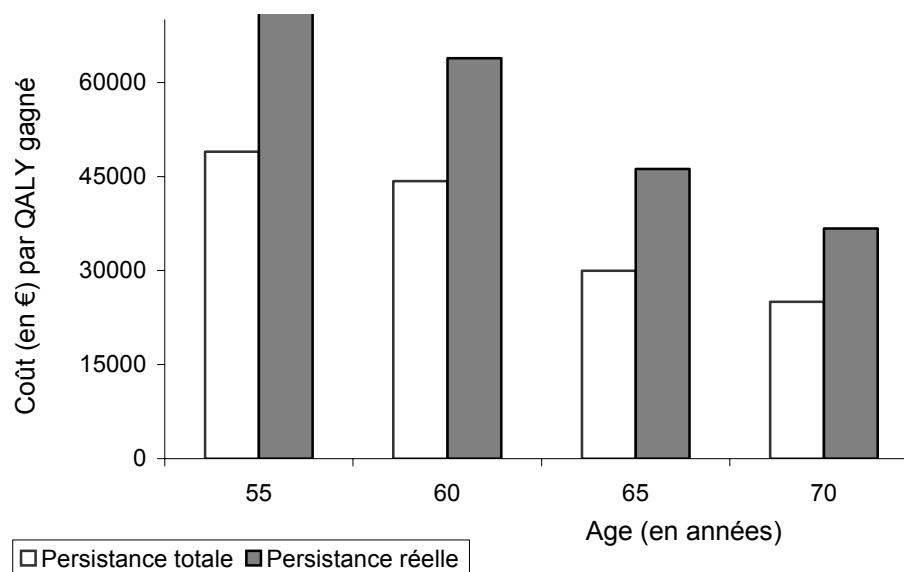
Figure III.3 Coût (en €) par QALY gagné de la campagne de dépistage par rapport à l'absence de dépistage pour la situation réelle, en fonction du risque fracturaire et du niveau de persistance



Cette constatation est intéressante car la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque cliniques est associée à un accroissement significatif du risque fracturaire [79]. Parmi les facteurs de risque retenus par l'OMS, on peut citer en dehors de l'âge et du sexe, un faible indice de masse corporelle, la présence d'une fracture antérieure, un historique familial de fracture de hanche, l'utilisation systématique de corticoïdes, la consommation actuelle de tabac, la consommation excessive d'alcool et la présence de causes secondaires d'ostéoporose comme l'arthrite rhumatoïde [79]. Un dépistage ciblé sur les femmes présentant un ou plusieurs facteurs de risque cliniques permettrait d'accroître sensiblement l'efficacité de la campagne de dépistage.

Des modifications de l'âge moyen des femmes dépistées (60 ans dans le cas de base) ont également été réalisées et sont illustrées à la Figure III.4. Le coût par QALY gagné de la campagne de dépistage diminue progressivement à mesure que l'âge des individus dépistés augmente.

Figure III.4 Coût (en €) par QALY gagné de la campagne de dépistage par rapport à l'absence de dépistage pour la situation réelle, en fonction de l'âge du dépistage



III.2.3. Discussion

L'objectif de cette étude était d'évaluer les caractéristiques économiques de la campagne de dépistage de l'ostéoporose mise en place par les autorités de santé de la Province de Liège. Nous avons mis en évidence que 12% des dépistages réalisés au cours de la période étudiée ont conduit à la mise en place d'un traitement, ce qui correspond au traitement de 935 femmes ostéoporotiques. Sur la base de nos estimations, le traitement de ces femmes a permis d'épargner 34 fractures ostéoporotiques dans les cinq ans dont 8 fractures de hanche aux conséquences médicales, sociales et financières considérables.

Il ressort de nos analyses que certaines femmes ostéoporotiques présentes dans l'échantillon dépisté n'ont pas reçu de traitement. Tout d'abord, 51,4% d'entre elles n'ont pas été positives au dépistage en raison du manque de précision de la technique d'ultrasonométrie des phalanges. Cette technique a toutefois été modifiée depuis nos analyses et s'effectue actuellement au talon, où les résultats se sont avérés plus convaincants. En outre, d'autres femmes ostéoporotiques n'ont pas reçu de traitement en raison d'un manque de suivi. Il est dès lors primordial que les recommandations des autorités de santé de la Province de Liège soient suivies par les médecins et par les patientes. Ainsi, il est indispensable que toutes les femmes positives au dépistage effectuent un DEXA pour poser le diagnostic de l'ostéoporose et que l'ensemble des femmes positives au DEXA reçoivent un traitement anti-ostéoporotique. En outre, il est indispensable de lutter contre la faible adhérence des

traitements ostéoporotiques qui réduit sensiblement l'efficacité de la campagne de dépistage. Le corps médical a également un rôle essentiel à jouer en veillant à la bonne adhérence de leurs patients.

Les analyses coût-efficacité menées ont montré que l'efficacité de la campagne de dépistage était proche des valeurs de référence (voir section I.1.2.) qualifiant une stratégie d'efficace et cela dans le cas d'une persistance totale (€44.267). Une situation « optimale », telle que recommandée par la Province de Liège, permettrait d'atteindre un coût par QALY encore plus acceptable (valeur de €38.112). En outre, dans le cas où une sélection serait effectuée sur la base d'un facteur de risque ou d'un âge moyen de 65 ans, la campagne de dépistage est efficace (valeurs de €23.463 pour un accroissement du risque de 50%, et de €29.995 pour un âge de 65 ans), quel que soit le niveau de persistance. La présence de facteurs de risque cliniques peut être facilement déterminée à l'aide de questionnaires simples et rapides. Un questionnaire pourrait ainsi être envoyé à toutes les femmes de la province invitées au dépistage et celles possédant un ou plusieurs facteurs de risque cliniques seraient tout particulièrement encouragées à se présenter au dépistage.

Deux questions majeures ont été soulevées par cette analyse. Premièrement, il n'existe actuellement pas de valeur seuil reconnue pour le dépistage par ultrasons. Un T-score de -2,5 a été retenu lors de la campagne de dépistage menée en province de Liège, mais d'autres seuils sont utilisés régulièrement dans la pratique quotidienne [260-263]. Le chapitre 3 a pour objectifs de comparer les résultats obtenus à différentes valeurs seuils et de déterminer les seuils les plus appropriés d'un point de vue économique. Deuxièmement, nous avons mis en évidence que la persistance avait un impact important sur l'efficacité de la campagne de dépistage. Néanmoins, l'analyse réalisée était succincte car nous avons supposé une observance optimale et une persistance d'au minimum un an. Des hypothèses plus fines sur l'adhérence des patients sont réalisées au chapitre 4 et permettent d'évaluer, avec plus de précision, l'impact de la non-adhérence thérapeutique sur l'ICER de stratégies de dépistage de l'ostéoporose.

Chapitre 3

Evaluation économique du dépistage de l'ostéoporose par ultrasons pour identifier les patients à risque élevé d'ostéoporose

Actuellement, la densitométrie (DEXA) est l'instrument le plus fréquemment utilisé et demeure l'examen de référence pour le diagnostic de l'ostéoporose [79, 81]. Cette technique peut néanmoins s'avérer inadaptée pour un dépistage généralisé de l'ostéoporose en raison de ses contraintes techniques et budgétaires [122, 264]. On observe, ces dernières années, un intérêt croissant pour l'USQ [265] qui a démontré son efficacité dans la prédiction du risque fracturaire [266-269] et qui semble un outil parfaitement adapté au dépistage de masse de l'ostéoporose. Cette technique offre l'avantage d'être réalisée à l'aide d'appareils peu encombrants et peu onéreux; elle est facile d'utilisation, rapide et n'introduit aucune radiation ionisante [256, 265, 270]. Toutefois, il n'existe pas de valeur seuil reconnue pour le diagnostic de l'ostéoporose. La définition opérationnelle de l'ostéoporose a été établie pour la mesure densitométrique (DEXA) et ne peut s'appliquer aux mesures ultrasoniques [260, 261]. D'autres faiblesses ont trait à l'absence d'études épidémiologiques permettant de déterminer avec précision l'accroissement du risque fracturaire associé à une faible valeur de l'ultrason et à l'absence d'essais cliniques estimant l'efficacité de traitements chez les patients identifiés à risque d'ostéoporose par USQ. Pour toutes ces raisons, il est recommandé d'utiliser l'USQ comme outil de dépistage afin d'identifier les patients qui pourraient bénéficier d'un examen densitométrique additionnel [264, 271].

Il est nécessaire d'évaluer l'intérêt économique de l'USQ pour identifier les patients à risque d'ostéoporose et de déterminer des seuils de dépistage appropriés [265, 272]. Nous avons estimé, dans ce chapitre, l'efficiencia de programmes de dépistage de l'ostéoporose par ultrasons, en utilisant différentes valeurs seuils d'USQ. Cette analyse permettra d'aider les médecins et les preneurs de décisions à déterminer la valeur seuil adéquate pour l'USQ.

III.3.1. Matériels et méthodes

Plusieurs stratégies de dépistage ont été comparées en termes de coût et de résultats : d'une part un dépistage de masse par densitométrie et d'autre part, plusieurs stratégies (selon le seuil d'USQ retenu) combinant un dépistage par USQ suivi d'un examen densitométrique pour les patientes à haut risque d'ostéoporose. Les résultats sont exprimés en nombre de patients ostéoporotiques détectés et en QALY.

III.3.1.1. Données

Les analyses sont effectuées pour les femmes belges âgées de 50 à 59 ans, de 60 à 69 ans et de 70 à 79 ans. La prévalence de l'ostéoporose dans ces populations est obtenue de la norme NHANES III [82]. La précision de la technique d'ultrasons (au calcaneum) est mesurée par la spécificité et la sensibilité, et provient d'une récente méta-analyse [265] (Tableau III.2). La sensibilité se définit comme le nombre de patientes ostéoporotiques (DEXA T-score $\leq -2,5$) correctement détectées par l'USQ, et la spécificité comme le nombre de patientes non ostéoporotiques identifiées comme négatives par l'USQ. Les coûts de l'USQ et du DEXA s'élèvent, respectivement, à €10 (coût marginal) et €47.

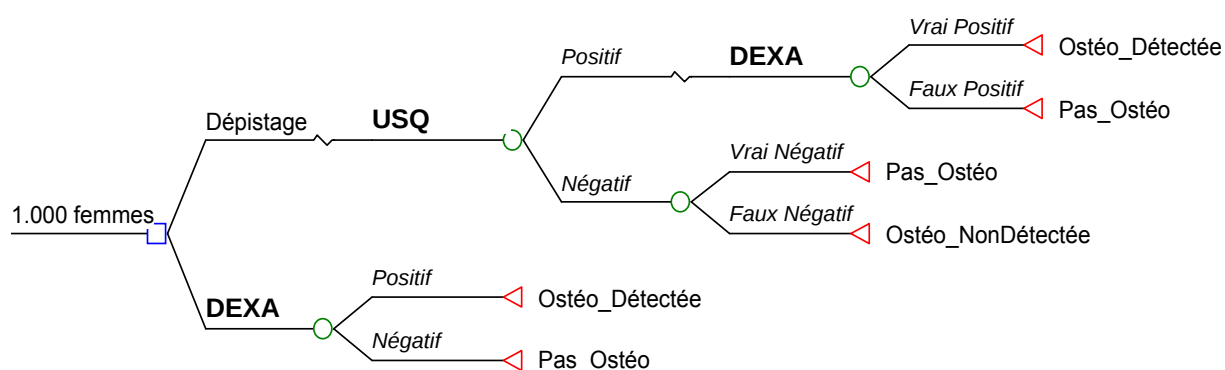
Tableau III.2 Précision de l'ultrasonométrie quantitative (USQ), prévalence de l'ostéoporose et coût du dépistage

Précision de l'USQ (sensibilité et spécificité)		
USQ T-score de 0,0	0,93 / 0,24	[265]
USQ T-score de -0,5	0,88 / 0,39	[265]
USQ T-score de -1,0	0,79 / 0,58	[265]
USQ T-score de -1,5	0,66 / 0,74	[265]
USQ T-score de -2,0	0,49 / 0,86	[265]
USQ T-score de -2,5	0,33 / 0,93	[265]
Prévalence de l'ostéoporose		
50 à 59 ans	0,0813	[82]
60 à 69 ans	0,1785	[82]
70 à 79 ans	0,3394	[82]
Coût du dépistage		
DEXA	€47	[273]
USQ	€10	[273]

III.3.1.2. Evaluation économique

Dans un premier temps, un arbre décisionnel (développé au moyen de Microsoft® Excel) estime, pour chacune des stratégies retenues et pour une cohorte hypothétique de 1.000 femmes, le nombre de DEXA total, le nombre de patients ostéoporotiques détectés, le nombre de DEXA par patient détecté, le coût total de la stratégie, et l'ICER qui se définit comme la différence de coût total entre les stratégies alternatives divisé par leur différence en nombre de patients ostéoporotiques détectés. L'ICER représente le coût additionnel par patient ostéoporotique détecté et se calcule pour chaque alternative successive, de la moins coûteuse à la plus coûteuse [5].

Figure III.5 Arbre de décision pour l'évaluation économique des stratégies de dépistage



Ensuite, une ACU est réalisée au moyen du modèle de microsimulation. Les hypothèses de traitement sont identiques à celles retenues dans l'étude précédente (Chapitre 2), à une exception près, la persistance des patientes à l'alendronate. Celle-ci est étudiée de manière plus approfondie, en supposant que 30%, 12%, 18% et 15% des patientes arrêtent leur traitement après 3 mois, 6 mois, 1 an et 2 ans, respectivement [232]. Aucune efficacité n'est supposée pour les patientes qui arrêtent leur traitement à 3 mois; par contre, elles doivent supporter le coût de trois mois de traitement.

III.3.2. Analyse coût-efficacité

Les résultats sont présentés au Tableau III.3 pour les différentes stratégies de dépistage. Le dépistage de masse par densitométrie détecte l'ensemble des femmes ostéoporotiques. Cette stratégie est également associée au nombre de DEXA par patient détecté le plus élevé et elle engendre un coût important. Le dépistage par ultrasons permet, quant à lui, de réduire sensiblement le nombre de patients bénéficiant d'une mesure de densitométrie, le nombre de

DEXA par patient détecté et le coût total. Cependant, cette stratégie ne détecte pas tous les patients ostéoporotiques, en raison des « faux » négatifs.

Tableau III.3 Résultats des différentes stratégies de dépistage pour une population hypothétique de 1.000 femmes

Stratégie	Nombre de DEXA ^a	Nombre de patients détectés ^b	Nombre de DEXA par patient détecté	Coût total ^c (en €)	ICER ^d
Femmes âgées de 50 à 59 ans					
USQ T-score de -2,5	91	27	3,40	14.283	Dominé ^e
USQ T-score de -2,0	168	40	4,23	17.917	Dominé
USQ T-score de -1,5	293	54	5,45	23.748	443
USQ T-score de -1,0	450	64	7,01	31.154	701
USQ T-score de -0,5	632	72	8,83	39.701	Dominé
USQ T-score de 0,0	774	76	10,23	46.370	Dominé
DEXA	1.000	81	12,30	47.000	928
Femmes âgées de 60 à 69 ans					
USQ T-score de -2,5	116	59	1,98	15.471	Dominé
USQ T-score de -2,0	202	87	2,31	19.516	Dominé
USQ T-score de -1,5	331	118	2,81	25.576	217
USQ T-score de -1,0	486	141	3,45	32.844	313
USQ T-score de -0,5	658	157	4,19	40.935	Dominé
USQ T-score de 0,0	790	166	4,76	47.146	Dominé
DEXA	1000	178	5,60	47.000	378
Femmes âgées de 70 à 79 ans					
USQ T-score de -2,5	158	112	1,41	17.437	Dominé
USQ T-score de -2,0	259	166	1,56	22.163	Dominé
USQ T-score de -1,5	396	224	1,77	28.601	128
USQ T-score de -1,0	546	268	2,03	35.642	Dominé
USQ T-score de -0,5	702	299	2,35	42.977	Dominé
USQ T-score de 0,0	818	316	2,59	48.432	Dominé
DEXA	1.000	339	2,95	47.000	159

^a Nombre de femmes avec un résultat d'USQ positif

^b Prévalence multipliée par la sensibilité

^c Nombre d'USQ x coût de l'USQ (€10) + nombre de DEXA x coût du DEXA (€47)

^d ICER est calculé pour chaque alternative successive, de la moins coûteuse à la plus coûteuse

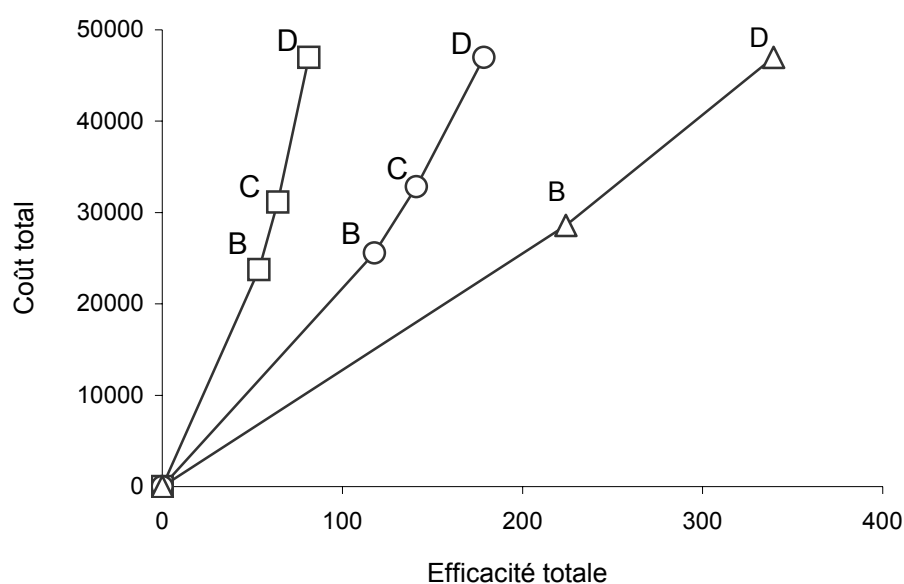
^e Une stratégie est dominée si son ICER est supérieur à celui de l'alternative suivante, plus efficace

Une valeur seuil de l'USQ inférieure est associée à une diminution du nombre de DEXA (total et par patient détecté), à une réduction du coût total mais également à une augmentation du nombre de femmes ostéoporotiques non détectées. Celles-ci sont estimées respectivement

à 7%, 12%, 21%, 34%, 51% et 67% de l'ensemble des femmes ostéoporotiques pour des valeurs seuils de T-score de l'USQ de 0,0, -0,5, -1,0, -1,5, -2,0 et de -2,5. Une augmentation de la prévalence de l'ostéoporose (tranche d'âge plus élevée) se traduit par une augmentation du nombre de patients détectés et non détectés, et une réduction du nombre de DEXA par patient détecté.

L'ICER est calculé pour chaque alternative successive, de la moins coûteuse à la plus coûteuse. Sur la Figure III.6, les ICERs sont représentés par la pente de la droite reliant deux alternatives. Les stratégies de dépistage par ultrasons utilisant les seuils de T-scores de 0,0, -0,5, -2,0 et de -2,5 sont éliminées par la notion de « dominance étendue », car leur ICER est plus élevé que celui de l'alternative suivante, plus efficace. Après l'élimination des stratégies dominées, les ICERs sont recalculés. Les stratégies formant la « frontière d'efficacité » sont l'absence de dépistage, les stratégies de dépistage par ultrasons aux T-scores de -1,0 et de -1,5, et le dépistage de masse par densitométrie. Pour les femmes âgées de 70 à 79 ans, la stratégie utilisant un T-score de -1,0 pour l'USQ est également dominée.

Figure III.6 Coût (en €) et efficacité (nombre de patients détectés) totale des différentes stratégies de dépistage (pour 1.000 femmes)



Les ICERs sont donnés par la pente de la droite reliant deux points. Les stratégies dominées sont exclues de la figure.

A = absence de dépistage, B = USQ T-score de -1,5, C = USQ T-score de -1,0, D = densitométrie.

III.3.3. Analyse coût-utilité

Les résultats de l'ACU sont présentés au Tableau III.4. L'ICER s'exprime en coût par QALY gagné. Les stratégies de dépistage par ultrasons sont associées à une réduction du coût total et

du niveau de QALY, et cela à mesure que la valeur seuil de l'USQ augmente. Après élimination des stratégies dominées, les ICERs sont calculés pour chaque alternative successive, de la moins coûteuse à la plus coûteuse.

Tableau III.4 Estimations du coût (en €) et du QALY total, et ICER (exprimés en coût par QALY gagné) pour les différentes stratégies de dépistage

Stratégie	Coût total	QALY total	ICER ^a
Femmes âgées de 55 ans			
Pas de dépistage	4.889	18,2759	---
USQ T-score de -2,5	4.923	18,2763	Dominé ^b
USQ T-score de -2,0	4.935	18,2765	Dominé
USQ T-score de -1,5	4.951	18,2767	75.073
USQ T-score de -1,0	4.966	18,2769	92.010
USQ T-score de -0,5	4.979	18,2770	Dominé
USQ T-score de 0,0	4.989	18,2771	Dominé
DEXA	4.993	18,2772	106.938
Femmes âgées de 65 ans			
Pas de dépistage	6.414	13,0600	---
USQ T-score de -2,5	6.458	13,0612	Dominé
USQ T-score de -2,0	6.475	13,0618	Dominé
USQ T-score de -1,5	6.496	13,0624	33.466
USQ T-score de -1,0	6.515	13,0629	38.085
USQ T-score de -0,5	6.530	13,0632	Dominé
USQ T-score de 0,0	6.541	13,0634	Dominé
DEXA	6.547	13,0637	41.181
Femmes âgées de 75 ans			
Pas de dépistage	7.318	8,0565	---
USQ T-score de -2,5	7.355	8,0584	Dominé
USQ T-score de -2,0	7.369	8,0593	Dominé
USQ T-score de -1,5	7.385	8,0603	Dominé
USQ T-score de -1,0	7.400	8,0610	17.831
USQ T-score de -0,5	7.413	8,0615	Dominé
USQ T-score de 0,0	7.421	8,0618	Dominé
DEXA	7.424	8,0622	19.707

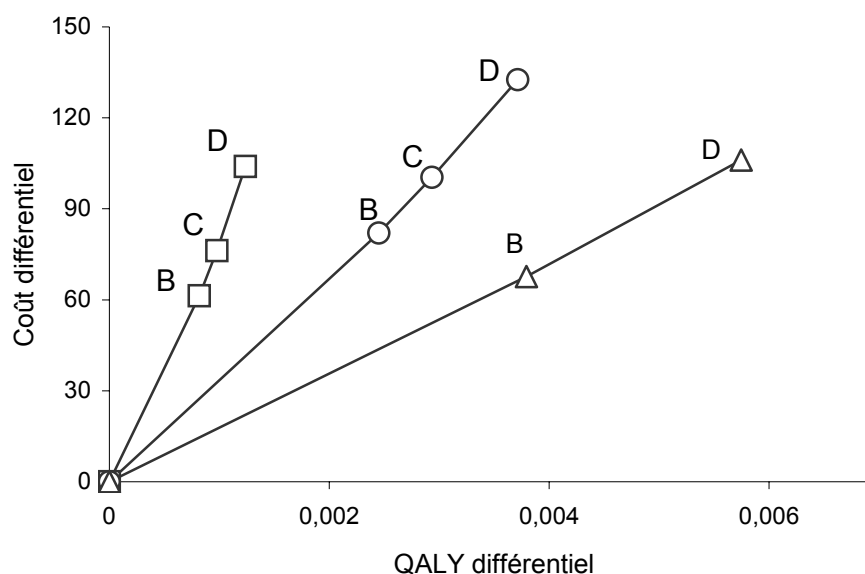
^a ICER est calculé pour chaque alternative successive, de la moins coûteuse à la plus coûteuse

^b Une stratégie est dominée si son ICER est supérieur à celui de l'alternative suivante, plus efficace

Les stratégies de dépistage par ultrasons utilisant les seuils de T-scores de 0,0, -0,5, -2,0 et de -2,5 sont éliminées car leur ICER est plus élevé que celui de l'alternative suivante, plus

efficace. Les stratégies formant la « frontière d'efficacité » sont l'absence de dépistage, les stratégies de dépistage par ultrasons aux T-scores de -1,0 et de -1,5, et le dépistage de masse par densitométrie (Figure III.7). Pour les femmes âgées de 70 à 79 ans, la stratégie utilisant un T-score de -1,0 pour l'USQ est également dominée.

Figure III.7 Coût (en €) et QALY différentiel des stratégies de dépistage



Les ICERs sont donnés par la pente de la droite reliant deux points. Les stratégies dominées sont exclues de la figure.

A = absence de dépistage, B = USQ T-score de -1,5, C = USQ T-score de -1,0, D = densitométrie.

Des analyses de sensibilité univariées ont également été conduites (Tableau III.5) afin d'évaluer les paramètres qui ont le plus d'impact sur les résultats. Il ressort de ces analyses que le coût du dépistage a un impact significatif sur les résultats obtenus. Ainsi, en supposant une réduction de 20% du coût du DEXA, seule la stratégie de dépistage utilisant une valeur seuil de l'USQ de -1,5 n'est pas dominée. En outre, un dépistage par ultrasons n'est jamais efficace si le coût du DEXA est réduit à €27. Les modifications des autres paramètres affectent les estimations des ICERs, mais ne modifient pas les stratégies formant la « frontière d'efficacité ». Des augmentations de l'ICER sont obtenues avec des taux d'actualisation plus élevés, et avec des valeurs inférieures du risque fracturaire, de la perte de QALY attribuée aux fractures et du coût des fractures. Un coût de traitement plus élevé et une réduction de l'efficacité du traitement sont également associés à un accroissement de l'ICER.

Tableau III.5 ICER entre les stratégies de dépistage : analyses de sensibilité univariées pour les femmes âgées de 60 à 69 ans

Analyse de sensibilité	Stratégie		
	USQ T-score de -1.5 ^a	USQ T-score de -1.0	DEXA
Cas de base	33.466	38.085	41.181
Coût du DEXA 20% inférieur	32.283	Dominé	34.965
Coût du DEXA 20% supérieur	34.733	40.615	46.422
Coût du DEXA de €20	Dominé	Dominé	28.506
Coût de l'USQ 20% inférieur	32.803	37.830	43.065
Coût de l'USQ 20% supérieur	34.312	27.830	38.322
Taux d'actualisation de 5%	58.612	66.303	71.456
80% des VB du risque fracturaire	45.688	51.212	54.914
120% des VB du risque fracturaire	23.439	27.122	29.590
80% des VB de la perte de QALY attribuable aux fractures	39.671	44.651	47.989
120% des VB de la perte de QALY attribuable aux fractures	29.901	34.117	36.942
80% des VB du coût des fractures	38.771	43.726	47.046
120% des VB du coût des fractures	28.506	33.127	36.225
Coût du traitement 20% inférieur	26.104	30.638	33.677
Coût du traitement 20% supérieur	42.492	46.861	49.789
Efficacité du traitement 20% supérieure	20.797	24.023	26.184
Efficacité du traitement 20% inférieure	42.745	47.859	51.285
Persistance totale	25.016	26.676	27.789

Après élimination des stratégies dominées (non incluses dans le tableau), l'ICER est recalculé pour chaque alternative, de la moins coûteuse à la plus coûteuse.

^a par rapport à l'absence de dépistage

VB Valeur de Base

III.3.4. Discussion

L'USQ est régulièrement utilisée afin d'identifier les patients à risque d'ostéoporose qui pourraient bénéficier d'un examen densitométrique additionnel. Plusieurs études ont évalué l'intérêt économique de cette stratégie. Certaines d'entre elles ont montré qu'elle était efficiente par rapport à la densitométrie de masse et à des facteurs de risque cliniques [272, 274-276], alors que d'autres suggèrent qu'elle ne l'est pas [124, 277]. Cette divergence provient principalement de la différence de coût entre la densitométrie et l'USQ. La faiblesse majeure de ces études résulte du fait qu'elles expriment les résultats liés à la santé en termes de résultats intermédiaires (à savoir le nombre de patients ostéoporotiques détectés), plutôt

qu'en termes de résultats finaux, comme le QALY par exemple [272]. Notre analyse exprime, quant à elle, les résultats en termes de nombre de patients détectés et de QALY. Elle offre également l'avantage de comparer plusieurs valeurs seuils d'USQ.

Notre étude suggère que l'utilisation d'une mesure ultrasonique pourrait être utilisée pour améliorer le dépistage d'ostéoporose. Cette stratégie s'avère, en effet, utile pour réduire le nombre de DEXA par patient détecté et le coût total du dépistage. Toutefois, elle ne détecte pas l'ensemble des patientes ostéoporotiques car elle n'a pas le pouvoir discriminant de la technique de référence. Le choix de la valeur seuil d'USQ a un impact significatif sur les résultats obtenus. Dans la pratique quotidienne, il n'existe actuellement pas de valeur seuil universellement reconnue et plusieurs seuils d'USQ (T-scores de 0,0, -1,0, -1,5 et -2,5) sont régulièrement utilisés [260-263]. Notre étude suggère que les valeurs seuils de 0,0, -0,5, -2,0 et -2,5 sont dominées (par « dominance étendue »). Seules les stratégies formant la frontière d'efficience (à savoir l'absence de dépistage, les stratégies de dépistage par ultrasons utilisant une valeur seuil de -1,0 et de -1,5 et un dépistage par densitométrie) sont les candidats potentiels pour la décision finale qui dépendra de la propension à payer par les preneurs de décision par unité d'efficacité gagnée et/ou du budget disponible.

Par exemple, indépendamment de contraintes techniques et budgétaires, les meilleures stratégies de dépistage pour les femmes âgées de 60 à 69 ans sont l'absence de dépistage pour une WTP inférieure à €33.466 par QALY gagné, le dépistage par ultrasons pour une WTP entre €33.466 et €41.481, et le dépistage de masse par densitométrie pour une WTP supérieure à €41.481. Le dépistage de l'ostéoporose ne devrait pas être recommandé chez les femmes âgées de moins de 60 ans, en raison des valeurs élevées de l'ICER. Pour les femmes de plus de 70 ans, le dépistage par ultrasons est la stratégie préférée dans un intervalle étroit de WTP (de €17.831 à 19.301 par QALY gagné). La disponibilité des appareils pour mesurer la densitométrie et les budgets de santé publique jouent également un rôle déterminant dans la prise de décision et le choix de la stratégie de dépistage. Bien qu'une politique de santé rendant plus accessible l'examen densitométrique peut s'avérer intéressante, le dépistage par ultrasons semble une alternative pertinente dans le contexte de limitation des budgets, et en particulier pour les femmes âgées de 60 à 69 ans et celles de 50 à 59 ans présentant un risque accru d'ostéoporose. Il importe également de noter que les résultats obtenus sont fortement sensibles au coût de la densitométrie et de l'USQ. Une modification du coût du dépistage peut ainsi influencer sur le choix de la stratégie de dépistage.

Parmi les faiblesses potentielles de notre analyse, on retiendra que la densitométrie et l'USQ ne sont pas parfaitement corrélés. Par conséquent, une stratégie de dépistage par ultrasons

combinée à une densitométrie pour les patients à risque n'est peut être pas la stratégie la plus efficiente pour dépister l'ostéoporose [265]. Il est possible, à l'avenir, que l'USQ puisse être utilisé pour estimer directement le risque fracturaire, au même titre que le DEXA [278]. Des études futures sont toutefois nécessaires avant d'aller dans le sens de ce développement. Par ailleurs, la densitométrie est également une mesure imparfaite pour identifier le risque de fracture des individus. De nombreuses fractures ont lieu chez des femmes avec une DMO supérieure à -2,5 [279-281]. Par conséquent, la comparaison de l'USQ avec un instrument imparfait pourrait sous-estimer son intérêt dans le dépistage de l'ostéoporose [265]. La densitométrie par DEXA demeure toutefois, à ce jour, le meilleur prédicteur individuel du risque de fracture. Finalement, on soulignera que la précision de l'USQ provient d'études réalisées au niveau du calcanéum [265]. Nos résultats ne peuvent, par conséquent, pas être extrapolés à d'autres sites de mesure.

Chapitre 4

Impact de la non-adhérence thérapeutique sur l'efficacité d'un dépistage de masse de l'ostéoporose par densitométrie

Une faible adhérence thérapeutique est un phénomène fréquemment rencontré dans la prise en charge de maladies chroniques comme l'ostéoporose [101]. Ainsi, près de deux tiers des patientes ostéoporotiques n'ont pas une bonne adhérence après une année et 50% des patientes arrêtent leur traitement au cours de la même période [105]. Une mauvaise adhérence se traduit par une absence ou une diminution de l'efficacité thérapeutique, et par une augmentation du risque d'événements indésirables, et de fractures [232, 282, 283]. Ce comportement peut également avoir un impact substantiel sur l'efficacité d'interventions de santé [106, 107] et particulièrement sur des stratégies de dépistage qui englobent un coût préalable au traitement.

Malgré cet impact potentiel, la faible adhérence aux traitements ostéoporotiques n'a été, que rarement, intégrée dans l'évaluation économique du dépistage de l'ostéoporose. De plus, quand l'adhérence est prise en compte, des hypothèses restrictives réduisent sensiblement son influence. Plusieurs études ont supposé des niveaux de persistance réalistes [120, 121], mais les autres composantes de l'adhérence thérapeutique (observance et adhérence primaire) ont été largement négligées. Ces limitations peuvent engendrer une sur-estimation de l'efficacité du dépistage de l'ostéoporose [120].

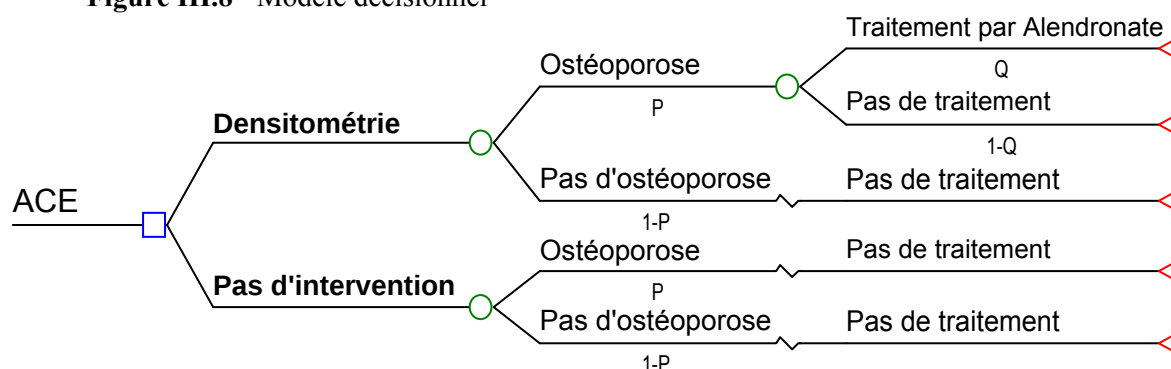
La présente analyse a pour objectif d'évaluer l'impact de tous les aspects de l'adhérence thérapeutique (adhérence primaire, observance et persistance) sur l'efficacité d'un dépistage de masse de l'ostéoporose par densitométrie combiné à un traitement par alendronate pour les femmes ayant de l'ostéoporose. La densitométrie est l'instrument le plus fréquemment utilisé et l'examen de référence pour établir le diagnostic de l'ostéoporose [79, 81]. En dépit d'éventuelles contraintes techniques et budgétaires ainsi que de la mise en œuvre récente du

modèle d'évaluation du risque fracturaire de l'OMS [92], la densitométrie demeure un élément essentiel au diagnostic et au suivi de l'ostéoporose [112]. Un objectif secondaire de cette étude est d'estimer l'impact du coût du dépistage sur l'effet de l'adhérence thérapeutique sur l'ICER.

III.4.1. Stratégie de dépistage

Nous avons comparé la stratégie de dépistage par rapport à l'absence d'intervention (Figure III.8). La stratégie de dépistage consiste en un examen densitométrique pour l'ensemble des femmes combiné à un traitement par alendronate pour celles présentant de l'ostéoporose (T-score $\leq -2,5$) et qui sont adhérentes. La prévalence de l'ostéoporose est obtenue de la norme NHANES III [83] et les proportions de femmes ostéoporotiques sont ainsi estimées à 6,9%, 15,1% et 29,0% respectivement aux âges de 55, 65 et 75 ans. Le coût de la densitométrie est de €47 (€27 pour l'examen densitométrique et €20 pour la visite supplémentaire chez le médecin liée à cet examen).

Figure III.8 Modèle décisionnel



p représente la prévalence de l'ostéoporose et q le taux d'adhérence primaire.

Une perspective du payeur des soins de santé a été retenue pour l'estimation des coûts, en accord avec les recommandations fournies par le KCE [25]. Cette perspective inclut les coûts directs engendrés par la prise en charge de la pathologie et le traitement de ses conséquences, et englobe les paiements issus du budget de santé publique et la participation des patients. L'accroissement du risque de fractures pour les femmes présentant de l'ostéoporose est repris au Tableau II.1.

Les femmes traitées sont supposées recevoir de l'alendronate pendant une période n'excédant pas 5 ans. L'efficacité clinique de l'alendronate provient d'une récente méta-analyse qui suggère que l'alendronate réduit le risque de fracture de hanche de 38% (RR 0,62, IC à 95% : 0,40-0,96), le risque de fracture vertébrale clinique de 45% (RR 0,55, IC à 95% : 0,40-0,66),

le risque de fracture de l'avant-bras de 15% (RR 0,85, IC à 95% : 0,67-1,09) et le risque d'autre fracture de 17% (RR 0,83, IC à 95% : 0,74-0,93) [284]. L'efficacité du traitement est supposée se réduire de manière linéaire après l'arrêt du traitement pendant une période similaire à celle de la prise du traitement, conformément aux résultats des études cliniques [131-133].

Le coût annuel de l'alendronate est estimé, au moment de l'analyse, à €308,3 (Fosamax[®], emballage de 12 comprimés hebdomadaires de 70 mg [285]). Etant donné que la plupart des patients traités par alendronate reçoivent également des compléments de calcium et vitamine D [229, 231], nous avons également comptabilisé leur coût (Steovit[®], 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D, €14,99 pour 60 comprimés quotidiens [286]). En accord avec les recommandations pour la prise en charge de l'ostéoporose, le traitement est associé à une visite annuelle chez le médecin (estimé à €20) et à une densitométrie tous les deux ans, estimée à €47. Aucun effet secondaire n'est intégré dans l'analyse, étant donné qu'aucune différence significative n'a été démontrée, dans les essais cliniques, entre les patients traités par alendronate et le groupe contrôle [79, 229, 231]. Cependant, des troubles œsophagiens sont une cause fréquente d'arrêt du traitement [128]. Leur impact en termes de coût et de qualité de vie est toutefois négligeable.

III.4.2. Adhérence thérapeutique

La terminologie utilisée concernant l'adhérence thérapeutique (voir section I.2.4.1), se base sur les définitions retenues récemment par l'ISPOR [108]. L'adhérence est un terme général qui englobe la persistance, l'observance et l'adhérence primaire. La persistance représente la durée de prise d'un médicament et se mesure par la proportion de patients prenant le traitement à différentes périodes de temps. L'observance a pour objectif de mesurer la manière dont un patient donné respecte la posologie de son traitement et est évaluée par le nombre de doses prises divisé par le nombre de doses prescrites, appelé MPR. La non-adhérence primaire est un terme utilisé pour les patients diagnostiqués avec de l'ostéoporose qui ne prennent aucun médicament [103, 287].

L'efficacité thérapeutique et le coût du traitement sont influencés par l'adhérence. L'adhérence des patientes traitées par alendronate provient d'une étude belge [232], qui englobe les femmes post-ménopausées, âgées de plus de 45 ans, qui ont reçu une première prescription d'alendronate (comprimé quotidien ou hebdomadaire) entre avril 2001 et juin 2004 [232]. Afin de modéliser l'adhérence, celle-ci est décomposée en adhérence primaire, persistance et observance.

Tout d'abord, la non-adhérence primaire est estimée à 11,6%, sur la base des résultats de la campagne de dépistage de l'ostéoporose menée en Province de Liège. Cette étude a montré que seulement 88,4% des patientes diagnostiquées avec de l'ostéoporose commencent un traitement. Les patientes non-adhérentes (11,6%) supportent uniquement le coût du dépistage. Parmi les femmes initiant un traitement par alendronate, 42,5% l'arrêtent dans les six premiers mois [232]. Aucune efficacité thérapeutique n'est supposée pour ces femmes; par contre, elles doivent supporter le coût de trois mois de traitement, conformément aux hypothèses récemment suggérées [287]. L'efficacité thérapeutique de l'alendronate n'a, en effet, pas été démontrée sur une période inférieure à un an [288]. Le taux de persistance chute ensuite à 39,4%, 25,5% et à 18,3% respectivement après un an, deux ans et trois ans de traitement. Il est supposé que les patientes qui arrêtent leur traitement n'en recevront plus ultérieurement.

Les patientes persistantes sont ensuite classées en fonction de leur MPR. Un MPR supérieur à 80% est fréquemment utilisé pour définir un niveau élevé d'observance [289]. La probabilité d'avoir une faible observance (MPR <80%) au traitement par alendronate est estimée à 23,9%, 4,0% et 1,2% respectivement au cours de la première année, de la deuxième année et des années suivantes [232]. Ces patientes bénéficient d'une efficacité thérapeutique inférieure. La faible observance est ainsi associée à une augmentation du risque de fracture de hanche de 35% (RR 1,35, IC à 95% : 1,17-1,56), sur la base des résultats de l'étude belge [232]. Etant donné que cette étude n'a pas estimé l'accroissement pour les autres fractures, nous supposons, de manière conservatrice, que la faible observance est associée à une augmentation du risque de l'ensemble des autres fractures de 17% (RR 1,17, IC à 95% : 1,09-1,25) [290]. L'efficacité thérapeutique de l'alendronate provenant de la méta-analyse est supposée s'appliquer aux patientes dont le MPR est supérieur à 80%. Ainsi, par exemple, l'alendronate est supposé réduire le risque de fracture de hanche de 38% chez les patientes avec un MPR supérieur à 80%, et seulement de 16% ($0,62 \times 1,35 = 0,837$) pour les patientes avec un MPR inférieur à 80%. Pour les femmes avec un MPR inférieur à 80%, le coût du traitement est également réduit de 20%.

Etant donné que l'adhérence peut différer substantiellement entre les pays [104, 289, 291], des analyses complémentaires sont menées en supposant que les taux d'adhérence sont 20% et 40% supérieurs à ceux du cas de base. En d'autres termes, les taux de non-adhérence primaire et de non-persistance, et les probabilités d'avoir une observance inférieure à 80% sont réduits de 20% et 40%, respectivement.

III.4.3. Présentation des résultats et analyses de sensibilité

Pour chaque analyse, nous estimons l'ICER (exprimé en coût par QALY gagné) de la stratégie de dépistage par rapport à l'absence d'intervention. Les résultats sont présentés sous les hypothèses d'adhérence réelle et d'adhérence totale suggérant que tous les patients prennent leur traitement de manière optimale (afin d'estimer le potentiel théorique). De nombreuses analyses de sensibilité sont conduites sur les paramètres et les hypothèses du modèle.

Nous avons notamment estimé l'impact de réductions des taux d'adhérence et de modifications de chacun des aspects spécifiques de l'adhérence (observance, persistance, adhérence primaire et accroissement du risque pour la faible observance). D'autres analyses de sensibilités univariées sont conduites avec le coût de l'alendronate sous forme générique (Beenos[®], €37,8 pour un emballage de 12 comprimés hebdomadaires de 70 mg [285]); et pour différents coûts du dépistage qui peuvent refléter des modifications du coût de la densitométrie mais également l'incertitude entourant les taux de prévalence de l'ostéoporose.

Des analyses de sensibilité probabilistes sont également menées afin d'examiner l'effet de l'incertitude entourant tous les paramètres du modèle. Des distributions *log-normales* sont créées pour la réduction du risque fracturaire lors du traitement par l'alendronate et pour l'accroissement du risque fracturaire des populations ayant de l'ostéoporose ou une faible observance. Une distribution uniforme est également définie pour le coût du dépistage (de 70% à 130% de la valeur de base). Les distributions des autres paramètres sont résumées au Tableau II.3. Des CEACs sont ensuite construites sur la base de 150 simulations de Monte-Carlo de deuxième ordre. Elles montrent la probabilité que la stratégie de dépistage soit coût-efficace en fonction de la propension à investir par QALY gagné.

III.4.4. Résultats

Le coût et l'efficacité totale, ainsi que l'ICER sont présentés au Tableau III.6, en fonction de l'âge et de l'hypothèse d'adhérence retenue. Sous l'hypothèse d'adhérence réelle, les gains de QALY de la stratégie de dépistage par rapport à l'absence d'intervention sont estimés à 0,0152, 0,0208 et 0,0163 aux âges de 55, 65 et 75 ans, respectivement. Ces valeurs représentent seulement 30,2%, 32,1% et 34,1% des estimations obtenues sous l'hypothèse d'adhérence totale. Le coût par QALY gagné de la stratégie de dépistage se réduit progressivement en augmentant l'âge du dépistage et s'avère fortement sensible à l'adhérence

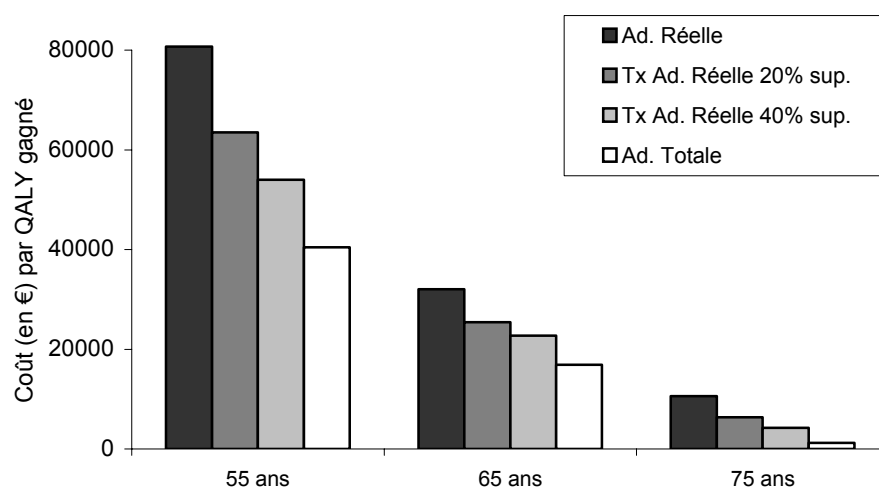
thérapeutique. Ainsi, aux âges de 55 et 65 ans, l'ICER est approximativement deux fois supérieur sous l'hypothèse d'adhérence réelle.

Tableau III.6 Coût (en €) et efficacité totale, et ICER (coût par QALY gagné) de la stratégie de dépistage par rapport à l'absence d'intervention, en fonction de l'âge et de l'hypothèse d'adhérence

Absence d'intervention		Stratégie de dépistage	
		Adhérence réelle	Adhérence totale
<u>Femmes âgées de 55 ans</u>			
Coût, €	10.288,0	11.515,0	12.326,4
QALYs	18,0509	18,0661	18,1013
ICER, €/QALY		80.836	40.462
<u>Femmes âgées de 65 ans</u>			
Coût, €	11.561,6	12.227,4	12.656,2
QALYs	12,9312	12,9520	12,9959
ICER, €/QALY		32.008	16.918
<u>Femmes âgées de 75 ans</u>			
Coût, €	11.120,0	11.291,7	11.178,3
QALYs	8,0289	8,0451	8,0763
ICER, €/QALY		10.600	1.229

En supposant une augmentation de 20% des taux d'adhérence, le coût par QALY gagné de la stratégie de dépistage se réduit à €63.482, €25.416 et €6.379 aux âges de 55, 65 et 75 ans, respectivement (Figure III.9). Ces estimations s'élèvent à €54.000, €22.723 et €4.258 avec une augmentation de 40% des taux d'adhérence.

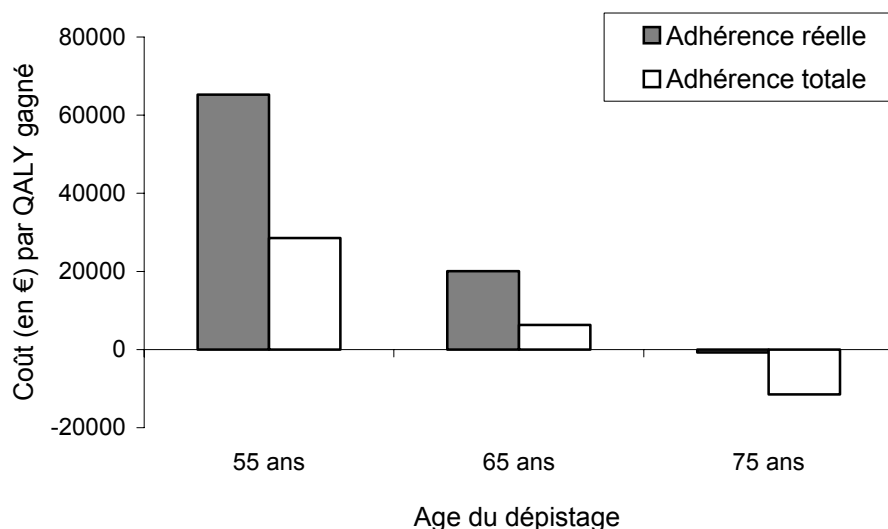
Figure III.9 Impact de l'adhérence thérapeutique sur l'ICER de la stratégie de dépistage par rapport à l'absence d'intervention



Ad Adhérence, Sup Supérieur, Tx Taux

Avec le prix de l'alendronate sous forme générique (Figure III.10), l'ICER s'élève, à l'âge de 65 ans, respectivement à €20.055 et €6.322 sous les hypothèses d'adhérence réelle et totale. Les mêmes estimations s'élèvent à €65.236 et à €28.505 à l'âge de 55 ans, et la stratégie de dépistage est *cost-saving* (efficacité supérieure pour un coût moindre) à l'âge de 75 ans, même dans le cas d'une adhérence réelle.

Figure III.10 ICER de la stratégie de dépistage par rapport à l'absence d'intervention, sur la base du coût de l'alendronate sous forme générique



Des analyses de sensibilité univariées additionnelles sont conduites à l'âge de 65 ans (Tableau III.7). Tout d'abord, chacun des aspects de l'adhérence thérapeutique est spécifiquement étudié. L'ICER se réduit fortement en supposant une persistance optimale et l'absence de modifications des taux d'adhérence primaire et d'observance; tandis que l'efficacité de la stratégie de dépistage est moins sensible aux changements des taux d'observance et d'adhérence primaire. L'accroissement du risque de fracture associé à la faible observance n'a qu'un impact limité sur les résultats. D'autres analyses de sensibilité montrent des augmentations modérées du coût par QALY gagné avec une perte inférieure de QALY attribuable aux fractures et une diminution du coût des fractures; et des augmentations plus importantes avec des taux d'actualisation plus élevés, un risque inférieur de fracture, un coût de traitement supérieur et une efficacité thérapeutique inférieure. Bien que les paramètres du modèle et les spécificités du traitement aient un impact sur l'ICER, ils ne modifient pas substantiellement la différence relative entre les hypothèses d'adhérence réelle et totale.

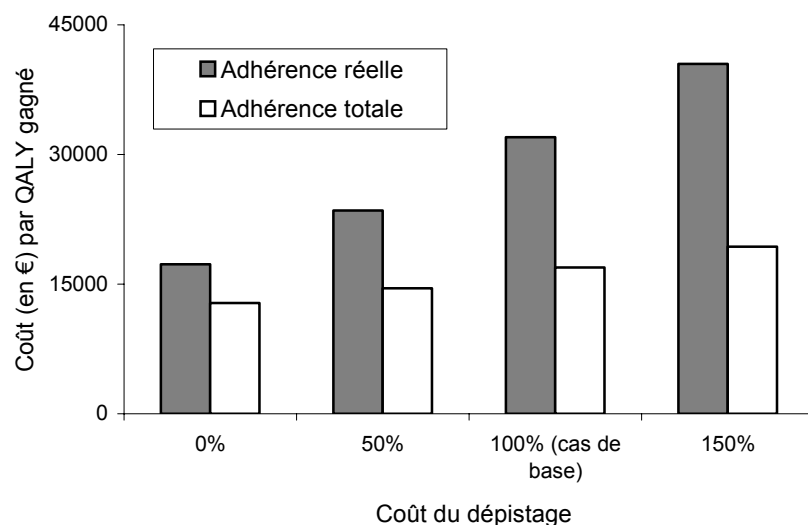
Tableau III.7 Analyses de sensibilité univariées sur l'ICER de la stratégie de dépistage par rapport à l'absence d'intervention, pour les femmes âgées de 65 ans

Paramètre	Adhérence réelle	Adhérence totale
Cas de base	32.008	16.918
<u>Adhérence</u>		
Adhérence primaire totale *	30.040	---
Observance totale *	30.542	---
Persistance totale *	20.794	---
Faible observance associée à une augmentation du risque de fracture de 17% *	31.246	---
Faible observance associée à une augmentation du risque de fracture de 35% *	32.491	---
<u>Paramètres du modèle</u>		
Taux d'actualisation de 3%	38.424	19.308
Taux d'actualisation de 5%	54.921	28.771
75% des VB du risque fracturaire	52.014	29.958
125% des VB du risque fracturaire	20.320	8.982
75% des VB de la perte de QALY attribuable aux fractures	39.529	20.863
125% des VB de la perte de QALY attribuable aux fractures	25.546	14.672
75% des VB du coût des fractures	37.042	20.156
125% des VB du coût des fractures	26.250	11.827
Coût du traitement 25% inférieur	22.122	8.317
Coût du traitement 25% supérieur	40.375	22.301
Efficacité du traitement 25% inférieure	52.838	30.614
Efficacité du traitement 25% supérieure	20.589	8.888
Durée de l'effet du traitement après son arrêt 50% inférieure	41.893	22.165
Durée de l'effet du traitement après son arrêt 50% supérieure	26.923	10.874

* les autres aspects de l'adhérence demeurent inchangés
 VB Valeur de Base

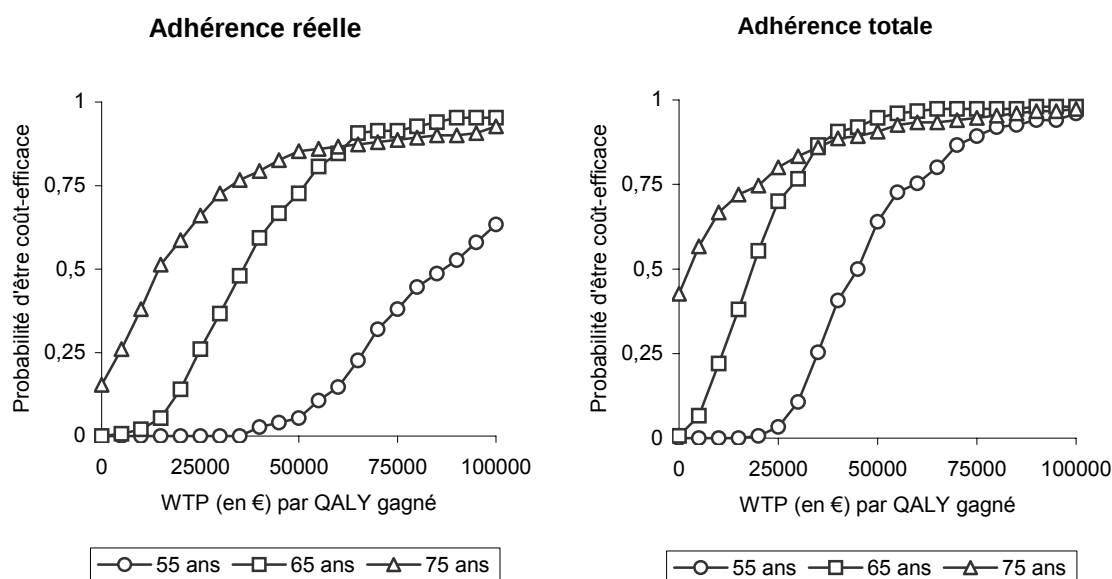
Le coût du dépistage a, par contre, un impact important sur l'effet de l'adhérence thérapeutique sur l'ICER (Figure III.11). A l'âge de 65 ans, le ratio entre les ICER des hypothèses d'adhérence réelle et totale, estimé à 1,89 ($=32.008 / 16.918$) dans le cas de base, diminue à 1,62 si le coût du dépistage est réduit de 50%, et il augmente à 2,09 pour un coût du dépistage 50% supérieur. En l'absence de coût du dépistage, le ratio diminue à 1,35.

Figure III.11 ICER de la stratégie de dépistage par rapport à l'absence d'intervention, en fonction du coût du dépistage (pour les femmes âgées de 65 ans)



La probabilité que la stratégie de dépistage soit coût-efficace par rapport à l'absence d'intervention augmente avec l'âge du dépistage et avec une amélioration de l'adhérence thérapeutique (Figure III.12). A une WTP de €40.000 par QALY gagné, la stratégie de dépistage a une probabilité d'être coût-efficace de, respectivement, 79,3%, 59,3% et 2,7% aux âges de 75, 65 et 55 ans, sous l'hypothèse d'adhérence réelle. Les mêmes probabilités s'élèvent à 88,7%, 90,7% et 42,7% sous l'hypothèse d'adhérence totale. Les probabilités que la stratégie de dépistage soit *cost-saving* s'élèvent à 15,3% et 42,7% à l'âge de 75 ans, sous les hypothèses d'adhérence réelle et totale, respectivement.

Figure III.12 Courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité du dépistage par rapport à l'absence d'intervention, en fonction de l'âge et de l'adhérence thérapeutique



III.4.5. Discussion

La non-adhérence thérapeutique réduit sensiblement les résultats cliniques et économiques d'interventions de santé, et particulièrement ceux de stratégies de dépistage qui englobent un coût préalable au traitement. Nous avons montré, dans cette étude, que la faible adhérence thérapeutique aux bisphosphonates oraux limitait considérablement l'intérêt clinique et économique du dépistage de l'ostéoporose. Ainsi, le gain de QALY sous l'hypothèse d'adhérence réelle représente seulement 30-35% de celui estimé sous l'hypothèse d'adhérence totale, et l'ICER de la stratégie de dépistage est approximativement deux fois plus élevé pour l'adhérence réelle. Des analyses de sensibilité ont montré que le coût du dépistage avait un impact substantiel sur l'effet de l'adhérence thérapeutique sur l'ICER.

Nos estimations suggèrent un effet important de l'adhérence thérapeutique sur l'ICER, et plus élevé que ceux précédemment reportés dans la littérature. Ainsi, par exemple, une étude suisse a estimé l'ICER d'une stratégie de dépistage pour les femmes âgées de 65 ans, à CHF 45.545 et CHF 55.533 pour les hypothèses d'adhérence totale et réelle, respectivement [121]. Pour les hommes américains âgés de 80 ans, le coût par QALY gagné d'un dépistage de masse de l'ostéoporose par densitométrie est, quant à lui, estimé respectivement à \$33.128 et \$45.587 avec une adhérence totale et réelle. Cette divergence résulte du fait que les études antérieures n'ont pas tenu compte de tous les aspects de l'adhérence thérapeutique, plutôt que par des taux d'adhérence anormalement faibles dans notre analyse. La plupart des études antérieures ont supposé des niveaux de persistance réalistes [120, 121] mais les autres composantes de l'adhérence thérapeutique (observance et adhérence primaire) ont été largement négligées. Bien que notre étude ait mis en évidence que la persistance demeure la composante de l'adhérence thérapeutique ayant l'impact le plus important sur l'ICER, l'observance et la non-adhérence primaire ont également un effet substantiel, et devraient être estimés et incorporés dans les évaluations économiques.

La méthodologie pour modéliser l'adhérence thérapeutique est conceptuellement proche de celle proposée par Ström et al.(2009)[287], à la différence que nous avons utilisé des estimations réelles pour l'observance. Les patientes ont ainsi été classées selon que leur MPR était inférieur ou supérieur à 80%. La proportion de ces groupes est estimée pour chaque année de traitement et les patientes avec une faible observance sont associées à une réduction de l'efficacité thérapeutique. Le coût de la thérapie est également inférieur pour les femmes à faible observance.

Nos estimations doivent être interprétées avec prudence compte tenu des hypothèses retenues et notamment celles sur l'adhérence thérapeutique. Tout d'abord, les patientes sont supposées avoir une faible adhérence si leur MPR est inférieur à 80%. L'observance peut toutefois différer sensiblement entre les individus de ce groupe, ce qui peut influencer l'efficacité thérapeutique et le coût du traitement. Toutefois, une grande majorité des patientes ayant une faible observance ont un MPR compris entre 50% et 80% [232] et nous n'avons par conséquent pas créé des sous-groupes additionnels. Deuxièmement, le coût du traitement est estimé à 100% et 80% du coût annuel du médicament pour les femmes observantes et faiblement observantes, respectivement. Il est toutefois probable que certaines patientes ne supportent pas l'intégralité de ce coût. Malheureusement, le niveau de MPR moyen était inconnu, et nous avons supposé, de manière conservatrice, un coût de traitement élevé. Troisièmement, il est supposé que les patientes qui arrêtent leur traitement n'en recevront plus par la suite. Dans l'étude observationnelle, les patientes sont qualifiées de « non-persistantes » si elles ne prennent pas leur traitement pendant 5 semaines consécutives [232]. Cette durée fait partie des plus longues parmi celles considérées dans toutes les études ayant estimé la persistance aux bisphosphonates oraux [289]. Toutefois, on ne peut exclure que des patientes recommenceront leur traitement au delà de cette période. Ainsi, une étude récente a identifié des patientes qui prennent leur traitement par bisphosphonate oral de manière cyclique [292]. De telles patientes peuvent affecter nos estimations mais elles sont difficiles à inclure dans la modélisation car l'efficacité des bisphosphonates utilisés de manière interrompue est inconnue. Finalement, des différences méthodologiques et les caractéristiques propres aux patients étudiés ont engendré de larges variations dans les taux d'adhérence reportés dans la littérature [291]. Des données spécifiques sont dès lors requises car de nombreux déterminants, affectés par des conditions locales, influencent les taux d'adhérence [293].

D'autres limitations de cette étude ont notamment trait aux taux de prévalence de l'ostéoporose et à la durée du traitement. Tout d'abord, la prévalence de l'ostéoporose dans la population cible (femmes sans fractures antérieures) est supposée la même que dans la population générale. Cependant, et tout particulièrement pour les femmes âgées de 75 ans, une proportion significative de femmes ostéoporotiques a déjà subi des fractures antérieures et/ou a reçu un traitement. Par conséquent, la population restante peut différer en termes de prévalence de l'ostéoporose par rapport à la population générale. Bien que cet impact ne doive pas être très important, il est plus élevé aux âges avancés et la différence d'efficacité entre les différents âges peut ainsi être surestimée. Par ailleurs, la durée du traitement est limitée à 5

ans conformément à la durée maximale des essais cliniques. L'efficacité et l'adhérence sur une plus longue période est actuellement incertaine et devrait être investiguée.

Chapitre 5

Discussion

L'évaluation économique est un outil essentiel pour évaluer la rentabilité de stratégies de dépistage de l'ostéoporose et aboutir à un ensemble de recommandations. Trois applications ont été menées dans cette partie. Nous avons évalué, dans un premier temps, l'efficacité d'une campagne de dépistage de l'ostéoporose destinée aux femmes âgées de 50 à 69 ans, habitant la Province de Liège (Chapitre 2). Une seconde étude (Chapitre 3) a estimé l'intérêt économique d'un dépistage par ultrasons pour l'identification de femmes à risque élevé d'ostéoporose. Et, une troisième étude (Chapitre 4) a analysé, de manière spécifique, l'impact de la non-adhérence thérapeutique sur l'efficacité d'un dépistage de masse de l'ostéoporose par densitométrie.

Il ressort de ces études que le dépistage de masse par densitométrie s'avère une stratégie efficace pour l'ensemble des femmes belges âgées de plus de 65 ans, et pour celles âgées de 55 à 65 ans présentant un ou plusieurs facteurs de risque cliniques. Ces résultats sont en parfaite adéquation avec les résultats d'évaluations économiques menées dans d'autres pays [119, 121] et avec les recommandations de la *US National Osteoporosis Foundation* [255] qui suggère de dépister toutes les femmes de plus de 65 ans et celles âgées de plus de 50 ans présentant des facteurs de risque cliniques.

Nous avons montré qu'il est possible d'améliorer sensiblement les résultats cliniques et économiques du dépistage de l'ostéoporose par un meilleur suivi diagnostique et thérapeutique. Ainsi, une partie importante de patientes diagnostiquées comme ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose ne reçoivent aucun traitement; et près de 40% des patientes qui entament un traitement par bisphosphonate oral l'arrêteront dans les six premiers mois. Améliorer l'adhérence thérapeutique est devenu nécessaire. Il s'agit toutefois d'une tâche difficile et complexe [294]. De nombreux déterminants de la non-adhérence thérapeutique ont été mis en évidence dans la littérature [293] et les stratégies améliorant l'adhérence sont coûteuses et pas

toujours efficaces [294]⁷. Le développement récent de médicaments aux dosages et formulations diverses (incluant la prise mensuelle, et l'injection trimestrielle ou annuelle de bisphosphonate) devrait, en principe, améliorer l'adhérence thérapeutique aux bisphosphonates [101, 295]. Plusieurs études ont, en effet, montré que l'adhérence thérapeutique s'améliore à mesure que la fréquence de la prise du médicament s'allonge [296]. L'introduction récente de l'alendronate sous forme générique, en Belgique et dans de nombreux pays européens, permettra également d'accroître sensiblement l'efficacité du dépistage de l'ostéoporose en réduisant le coût imputable au traitement.

Un dépistage de masse par densitométrie n'est peut être pas la stratégie optimale de prise en charge de l'ostéoporose. Il n'existe, à l'heure actuelle, aucune stratégie universellement acceptée pour dépister les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose [79]. Tout d'abord, en raison des contraintes techniques et budgétaires de mise en œuvre, il est parfois recommandé d'utiliser des instruments de dépistage afin d'identifier les patients qui devraient bénéficier d'une densitométrie osseuse. Nous avons montré dans le chapitre 2 qu'une stratégie de dépistage par ultrasons combinée à une densitométrie pour les patients à risque est efficace, à condition d'utiliser une valeur seuil d'USQ de -1,0 ou de -1,5. En outre, l'efficacité du dépistage de l'ostéoporose s'améliore considérablement dans le cas où une sélection serait effectuée sur la base d'un ou plusieurs facteurs de risque.

Ce résultat va dans le sens du modèle d'évaluation du risque fracturaire (FRAX[®]), récemment développé par l'OMS [92], qui suggère d'utiliser conjointement les facteurs de risque cliniques afin d'améliorer le pouvoir discriminant de la DMO [166]. De nombreuses études prospectives ont, en effet, montré que la plupart des fractures surviennent chez des sujets présentant un T-score de DMO supérieur au seuil opérationnel de -2,5 [90, 297, 298]. L'algorithme FRAX[®], en estimant la probabilité à 10 ans d'avoir une fracture ostéoporotique majeure, représente ainsi une opportunité unique d'identifier une population additionnelle qui devrait pouvoir bénéficier de l'accès au remboursement des médicaments de l'ostéoporose [95]. A contrario, ce modèle permet également d'identifier des patients qui, sur la base des critères actuels retenus, ont accès au remboursement des médicaments de l'ostéoporose, mais dont le faible risque fracturaire ne justifie pas cette dépense de soins de santé. De la sorte, en utilisant FRAX[®], il serait possible, d'une part, d'identifier les patients qui doivent réellement bénéficier d'un traitement ostéoporotique et d'autre part, d'exclure du remboursement des médicaments des sujets qui, pour le moment, sont traités de manière inappropriée [95]. Ces

⁷ Nous reviendrons plus spécifiquement sur les déterminants de la non-adhérence et l'efficacité de stratégies améliorant l'adhérence dans la partie V de cette thèse.

deux démarches permettraient d'optimiser l'efficacité de l'identification des patients ostéoporotiques devant effectivement bénéficier du remboursement des médicaments [95]. A l'heure actuelle, FRAX[®] n'est pas « encore » considéré par l'INAMI/RIZIV pour le remboursement des médicaments de l'ostéoporose [95].

Dans l'éventualité où il deviendrait un critère de remboursement, des évaluations économiques seront nécessaires afin d'évaluer un seuil de décision à partir duquel il est efficace de traiter. Il s'agira d'un exercice complexe car la détermination de ce seuil dépend de l'âge de l'individu, de la propension sociétale à investir par QALY gagné (non définie en Belgique) et des spécificités du traitement notamment en termes de coût et d'adhérence thérapeutique. L'adhérence thérapeutique devra systématiquement faire partie des évaluations économiques étant donné son impact potentiel.

PARTIE IV

EVALUATION ECONOMIQUE DE NOUVEAUX TRAITEMENTS CONTRE L'OSTEOPOROSE

Chapitre 1

Introduction

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs stratégies thérapeutiques ont été développées pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausée [299]. Les bisphosphonates oraux ont montré leur efficacité dans la réduction des fractures vertébrales et non-vertébrales [229, 231, 300, 301] et constituent, à l'heure actuelle, la classe de médicament la plus fréquemment prescrite. Cependant, la faible adhérence des patients à ces traitements, administrés quotidiennement ou hebdomadairement, limite considérablement leur efficacité dans la prise en charge quotidienne de l'ostéoporose. Les nouveaux traitements incluent notamment une prise mensuelle, une injection trimestrielle ou annuelle de bisphosphonate, le ranélate de strontium (Protelos[®]) caractérisé par un nouveau mode d'action et le dénosumab, un inhibiteur du RANK ligand.

Le ranélate de strontium possède un mécanisme d'action unique, associant une inhibition de la résorption osseuse et une stimulation de la formation osseuse [302]. Il a démontré une efficacité anti-fracturaire vertébrale et non-vertébrale chez un large éventail de patients et sur une longue période de temps [301, 303-306]. Depuis peu, le ranélate de strontium est remboursé, en Belgique, pour les femmes âgées de 80 ans ou plus présentant une des deux

conditions du remboursement des traitements anti-ostéoporotiques en Belgique. Le dénosumab, administré par injection sous-cutanée de 60 mg tous les 6 mois, a, quant à lui, récemment démontré une réduction significative du risque de fractures vertébrales et non-vertébrales [74]. Il est actuellement en cours d'approbation par l'EMA.

Pour les preneurs de décisions, il est essentiel d'évaluer si les améliorations de santé, générées par ces nouveaux traitements, sont obtenues à un coût raisonnable. L'évaluation économique est fréquemment utilisée pour évaluer la rentabilité relative de médicaments et notamment pour les nouveaux médicaments qui doivent généralement démontrer la preuve de leur efficacité relative par rapport aux traitements actuels [7]. La présente partie a pour objectifs d'évaluer l'efficacité d'un traitement à long terme par ranélate de strontium (Chapitre 2), le ratio coût-efficacité différentiel du ranélate de strontium par rapport au risédronate chez les femmes âgées de plus de 75 ans (Chapitre 3), et le potentiel économique d'un traitement par dénosumab (Chapitre 4).

Chapitre 2

Evaluation économique d'un traitement à long terme par ranélate de strontium

La première analyse vise à évaluer l'efficacité d'un traitement à long terme (5 ans) par ranélate de strontium chez les femmes âgées de plus de 70 ans présentant une ostéoporose post-ménopausée. Plus spécifiquement, nous estimons l'ICER du ranélate de strontium par rapport à l'absence de traitement pour les femmes âgées de 70, 75 et 80 ans, présentant l'une des deux conditions du remboursement des traitements anti-ostéoporotiques en Belgique, à savoir un T-score $\leq -2,5$ ou un antécédent de fracture vertébrale prévalente.

IV.2.1. Matériels et méthodes

IV.2.1.1. Risque fracturaire

Le risque de fracture doit être précisément ajusté afin de refléter le risque de la population cible par rapport à celui de la population générale. L'accroissement relatif du risque fracturaire chez les femmes ayant un T-score $\leq -2,5$ est expliqué en détail à la section II.2.4. Pour les femmes ayant un antécédent de fracture vertébrale prévalente, les risques de subir une fracture de hanche, de vertèbre clinique, de l'avant-bras et une autre fracture s'accroissent respectivement de 2,3, 4,4, 1,4 et 1,8 [64]. Cet accroissement se réduit toutefois de 10% par décennie à partir de 70 ans [63]. Il est également supposé, de manière conservatrice, que l'apparition de nouvelles fractures durant la simulation n'engendre pas d'accroissement additionnel du risque fracturaire.

IV.2.1.2. Le ranélate de strontium

La modélisation du ranélate de strontium nécessite des données et/ou hypothèses sur la durée et le dosage du traitement, l'efficacité anti-fracturaire pendant et après le traitement, l'adhérence thérapeutique, les effets secondaires et le coût du traitement.

L'efficacité anti-fracturaire du ranélate de strontium est obtenue des résultats à 5 ans de l'étude TROPOS [304]. Cette étude, multicentrique et en double aveugle contre placebo, a inclus 5.091 femmes ostéoporotiques âgées de plus de 70 ans. Le ranélate de strontium est ainsi supposé réduire le risque de fracture vertébrale de 24% (RR 0,76, IC à 95% : 0,65-0,88), et le risque de fracture de l'avant-bras et d'autres fractures de 18% (RR 0,82, IC à 95% : 0,69-0,98) sur la base de l'estimation obtenue pour l'ensemble des fractures non-vertébrales majeures (hanche, poignet, bassin, sacrum, côtes-sternum, clavicule et humerus) [304]. L'effet du ranélate de strontium sur les fractures de hanche est obtenu d'une analyse complémentaire, réalisée à la demande de l'EMA, chez les patientes présentant un risque élevé de développer cette fracture (patientes âgées de plus de 74 ans avec un T-score inférieur à -2,4). Dans cette population, le ranélate de strontium a réduit de 43% (RR 0,57, IC à 95% 0,33-0,97) le risque de fracture de hanche. Etant donné que cette analyse complémentaire se limite aux patientes âgées de plus de 74 ans, un scénario alternatif est réalisé pour les femmes âgées de 70 ans, suggérant que le ranélate de strontium réduit uniquement de 18% le risque de fracture de hanche (en utilisant l'estimation obtenue pour les fractures non-vertébrales majeures).

La durée du traitement est de maximum 5 ans conformément à la durée de l'essai clinique. L'efficacité du traitement se réduit, ensuite, de manière linéaire après l'arrêt du traitement pendant une période similaire à celle de la prise du médicament. Une étude récente a, en effet, montré que la perte de DMO observée un an après l'arrêt du traitement est similaire aux gains annuels moyens de DMO obtenus durant quatre années de traitement [130].

L'efficacité d'un traitement doit également être pondérée par l'adhérence thérapeutique. L'adhérence au ranélate de strontium dans la vie réelle n'est toutefois pas documentée. Nous posons l'hypothèse, dans le cas de base, que les patientes sont totalement adhérentes (afin d'évaluer le potentiel du traitement) et, en analyse de sensibilité, que l'adhérence du ranélate de strontium est identique à celle obtenue pour les bisphosphonates oraux en Belgique [232]. Il est ainsi suggéré que 30%, 12%, 18% et 15% des patientes arrêtent leur traitement après 3 mois, 6 mois, 1 an et 2 ans, respectivement. Aucune efficacité n'est supposée pour les patientes qui arrêtent leur traitement à 3 mois; par contre, elles doivent supporter le coût de trois mois de traitement. Le coût et l'efficacité anti-fracturaire du médicament se réduisent également, de manière proportionnelle, avec le taux moyen d'observance estimé à 70,5% [232].

Le coût annuel du ranélate de strontium est estimé, au moment de l'analyse, à €512,6 (Protelos[®], 84 comprimés de 2 mg [233]). Nous comptabilisons également le coût d'une visite annuelle chez le médecin (€20) et d'un examen densitométrique tous les deux ans (€47).

Les effets secondaires associés au ranélate de strontium sont généralement peu nombreux, et souvent mineurs. On observe une légère augmentation des nausées chez les patientes traitées avec le ranélate de strontium par rapport à celles traitées par placebo (7,8% contre 4,8%) et de diarrhées (7,2% contre 5,4%) [304]. Aucune augmentation significative des effets secondaires sévères n'est toutefois observée dans le groupe traité par ranélate de strontium. Par conséquent, l'impact en termes de coût et de qualité de vie des effets secondaires est limité et aucun effet secondaire n'est intégré dans l'analyse.

IV.2.2. Résultats

IV.2.2.1. Cas de base

Le coût et l'efficacité totale, ainsi que l'ICER du ranélate de strontium par rapport à l'absence de traitement sont présentés au Tableau IV.1 en fonction de l'âge et de la population étudiée.

Tableau IV.1 Coût (en €) et efficacité totale, et ICER (coût par QALY gagné) du ranélate de strontium par rapport à l'absence de traitement, en fonction de l'âge et de la population étudiée

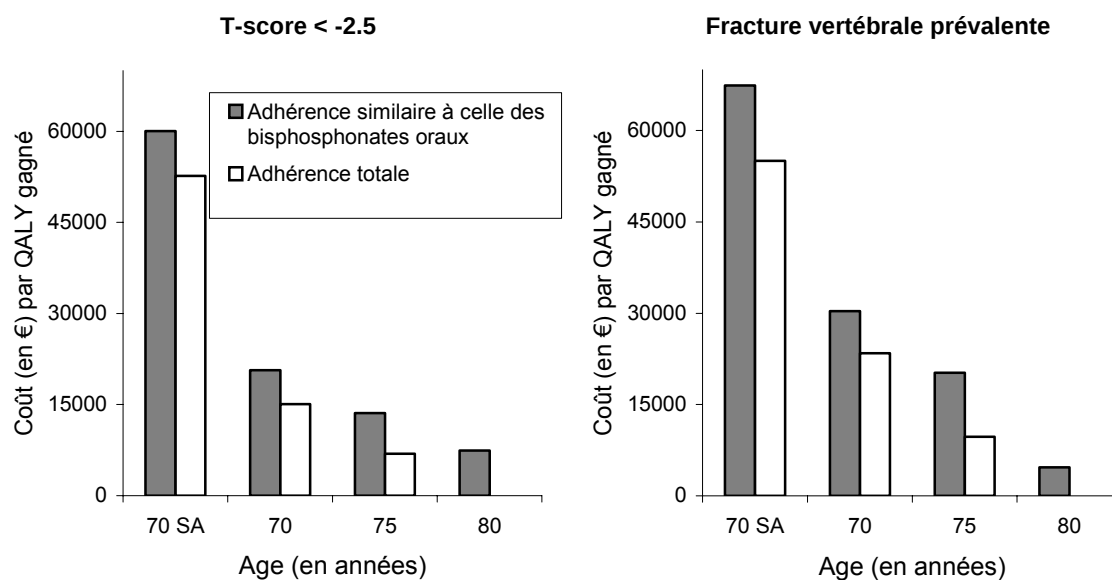
	T-score ≤ -2,5			Fracture vertébrale prévalente		
	Pas de traitement	Ranélate de strontium	Différentiel	Pas de traitement	Ranélate de strontium	Différentiel
<u>Femmes âgées de 70 ans</u>						
Coût	11.443	12.267	824	10.201	11.473	1.272
QALY	10,3261	10,3807	0,0546	10,2525	10,3068	0,0543
ICER		15.096			23.426	
<u>Femmes âgées de 70 ans – Scénario alternatif</u>						
Coût	11.443	13.060	1.617	10.201	12.161	1.959
QALY	10,3261	10,3568	0,0307	10,2525	10,2881	0,0356
ICER		52.669			55.041	
<u>Femmes âgées de 75 ans</u>						
Coût	11.354	11.037	317	10.353	10.841	488
QALY	8,0105	8,0563	0,0458	7,9635	8,0138	0,0503
ICER		6.913			9.698	
<u>Femmes âgées de 80 ans</u>						
Coût	9.837	9.912	-75	10.116	10.062	-54
QALYs	5,8893	5,9120	0,0227	5,8498	5,8839	0,0341
ICER		Cost-saving			Cost-saving	

Le coût par QALY gagné du ranélate de strontium diminue avec l'âge des patientes et ne diffère pas sensiblement selon la population étudiée. Pour les patientes âgées de 80 ans, le ranélate de strontium est *cost-saving*; en d'autres termes, le coût du traitement est inférieur au coût des fractures épargnées. A l'âge de 70 ans, les résultats sont fortement sensibles à l'efficacité du ranélate de strontium sur les fractures de hanche. En supposant une réduction de 18% (scénario alternatif), le coût par QALY gagné s'élève fortement dans les deux populations.

IV.2.2.2. Analyses de sensibilité univariées

Les résultats sont sensibles à l'adhérence thérapeutique (Figure IV.1). Sous l'hypothèse d'une adhérence similaire à celle observée pour les bisphosphonates oraux en Belgique, l'ICER du ranélate de strontium s'élève, pour les femmes ayant un T-score $\leq -2,5$, à €20.622, €13.577 et €7.442 aux âges de 70, 75 et 80 ans, respectivement. Les mêmes estimations s'élèvent respectivement à €30.338, €20.220 et €6.470 pour les femmes ayant un antécédent de fracture vertébrale prévalente.

Figure IV.1 Coût (en €) par QALY gagné du ranélate de strontium par rapport à l'absence de traitement, en fonction de l'âge et de l'adhérence thérapeutique



SA Scénario alternatif

D'autres analyses de sensibilité univariées montrent un effet limité du coût des fractures et de la perte de QALY associée aux fractures sur l'ICER, et un impact plus important des taux d'actualisation et du risque fracturaire (Tableau IV.2). Pour les femmes avec un T-score égal

à -2,5 et sans fracture antérieure, le coût par QALY gagné du ranélate de strontium s'élève à €39.219 et €44.211 aux âges de 70 et 80 ans, respectivement. Des faibles changements du coût de la thérapie, de l'efficacité du traitement ou de la durée de l'effet du traitement après son arrêt augmentent légèrement l'ICER. En supposant une amélioration de QALY de 1% durant le traitement, l'efficacité du ranélate de strontium s'améliore de manière substantielle.

Tableau IV.2 Analyses de sensibilité univariées sur le coût (en €) par QALY gagné du ranélate de strontium par rapport à l'absence de traitement, pour les femmes âgées de 70 et 80 ans

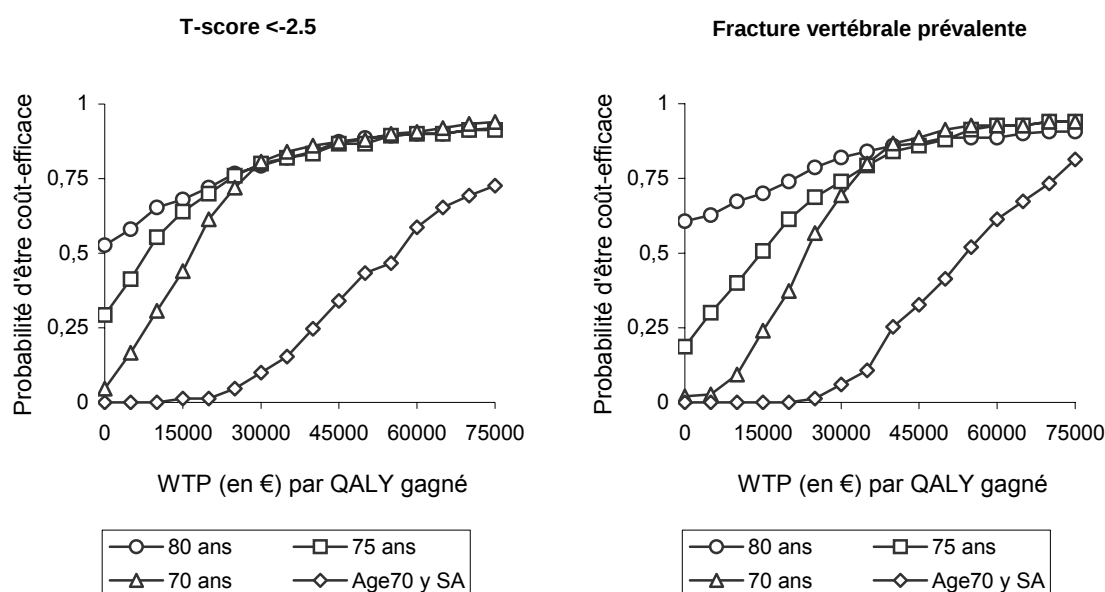
	T-score $\leq -2,5$		Fracture vertébrale prévalente	
	70 ans	80 ans	70 ans	80 ans
Cas de base	15.096	CS	23.426	CS
<u>Paramètres du modèle</u>				
Taux d'actualisation de 3%	18.017	CS	25.560	CS
Taux d'actualisation de 5%	26.732	4.347	34.123	5.989
70% des VB de la perte de QALY attribuable aux fractures	19.520	CS	29.863	CS
70% des VB du coût des fractures	22.335	23.722	28.046	16.065
70% des VB du risque fracturaire	35.809	39.902	36.054	23.598
T-score = -2,5	39.217	44.211	---	---
<u>Intervention</u>				
Pas de coût de monitoring	11.216	CS	19.524	CS
Coût du traitement 10% supérieur	19.219	5.591	27.569	4.337
Efficacité du traitement 10% inférieure	20.550	4.968	29.155	7.518
Effet du traitement après son arrêt : 3 ans	23.779	7.575	29.194	6.489
Effet du traitement après son arrêt : 7 ans	10.125	CS	16.548	CS
QALY augmente de 1% pendant le traitement	9.433	CS	11.324	CS

IV. 2.2.3. Analyses de sensibilité probabilistes

Des analyses de sensibilité probabilistes sont également conduites afin d'examiner l'effet de l'incertitude entourant tous les paramètres du modèle (Figure IV.2). Des distributions *log-normales* sont notamment utilisées pour la réduction du risque fracturaire lors du traitement par strontium ranélate et pour l'accroissement du risque fracturaire des populations ayant de l'ostéoporose. Les distributions des autres paramètres sont indiquées au Tableau II.4. Des CEACs sont ensuite construites sur la base de 150 simulations de Monte-Carlo de deuxième ordre. Elles montrent la probabilité que le ranélate de strontium soit coût-efficace en fonction de la propension à investir par QALY gagné.

Cette probabilité augmente avec la propension à investir par QALY gagné et avec l'âge du traitement. A une WTP de €40,000 par QALY, le ranélate de strontium est coût-efficace dans plus de 83% des simulations, indépendamment de la population et de l'âge retenus. Dans le scénario alternatif (à l'âge de 70 ans), la probabilité d'être coût-efficace s'élève à 24,7% et 25,3% respectivement pour les femmes ayant un T-score $\leq -2,5$ ou un antécédent de fracture vertébrale prévalente. Les probabilités que le ranélate de strontium soit *cost-saving* sont approximativement de 57% et 25% aux âges de 80 et 75 ans.

Figure IV.2 Courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité du ranélate de strontium par rapport à l'absence de traitement



SA Scénario alternatif

IV.2.3. Discussion

Les résultats de cette analyse suggèrent que l'ICER du ranélate de strontium est toujours inférieur, dans le cas de base, aux valeurs seuils qualifiant une stratégie d'efficace (de l'ordre de €30.000 à €40.000 par QALY gagné). En outre, des analyses de sensibilité univariées ont montré que le ranélate de strontium demeure efficace pour un niveau d'adhérence réaliste et sur un large éventail d'hypothèses portant sur les paramètres du modèle et du traitement. Les résultats sont cependant fortement sensibles à la réduction de fracture de hanche retenue. Ainsi, en supposant une faible réduction du risque de fracture de hanche (scénario alternatif), le ranélate de strontium n'est probablement pas efficace à l'âge de 70 ans.

Nos résultats sont entièrement cohérents avec ceux de Borgström et al.[217, 307] qui ont montré que le ranélate de strontium était efficace, par rapport à l'absence de traitement, d'une part, chez les femmes suédoises à faible DMO et aux caractéristiques similaires à celles incluses dans les essais cliniques [217], et d'autre part, chez des femmes anglaises de plus de 65 ans présentant un risque accru de fracture [307]. Nous avons spécifiquement étudié, dans notre analyse, l'efficacité du ranélate de strontium chez les femmes présentant une des deux conditions pour le remboursement d'un traitement anti-ostéoporotique, en Belgique et dans de nombreux pays européens.

Idéalement, un nouveau traitement devrait être comparé au traitement alternatif le plus pertinent [129], à savoir celui qui est susceptible d'être remplacé par ce nouveau traitement. D'autres traitements ostéoporotiques sont disponibles sur le marché et se sont avérés, à des degrés divers, efficaces chez les femmes âgées de plus de 60-70 ans avec une faible DMO [113]. Le comparateur le plus fréquemment utilisé dans les analyses antérieures demeure toutefois l'absence de traitement [118]. L'absence d'essais cliniques randomisés entre des traitements rend difficile l'estimation de leur efficacité relative. Des comparaisons indirectes sont incertaines en raison des caractéristiques propres aux populations étudiées et du chevauchement des intervalles de confiance pour l'efficacité des traitements [127]. Le faible nombre actuel de patients traités contre l'ostéoporose peut également justifier le choix de l'absence de traitement comme comparateur [128]. Néanmoins, la présence de plusieurs traitements renforce le besoin d'estimer leur efficacité relative. Par conséquent et en complément de cette comparaison par rapport à l'absence de traitement, nous analysons dans le chapitre 3 l'efficacité du ranélate de strontium par rapport au risédronate.

Notre analyse comporte d'autres limitations potentielles. Tout d'abord et sur la base des recommandations pour les évaluations pharmaco-économiques en Belgique [25], notre population cible n'est pas identique à celle de l'essai clinique (TROPOS) mais elle correspond à la population susceptible d'obtenir un remboursement. L'efficacité anti-fracturaire du ranélate de strontium pourrait être différente dans notre population cible et notamment pour les fractures de hanche dont l'estimation provient d'un sous-groupe de patientes âgées de plus de 74 ans. Un scénario alternatif a ainsi été réalisé pour les femmes âgées de 70 ans. Notre hypothèse, potentiellement non conservatrice, peut toutefois être compensée par d'autres avantages du ranélate de strontium que nous n'avons pas inclus dans la modélisation. Ainsi, le ranélate de strontium a démontré une réduction significative dans la progression d'arthrose [308] et un effet positif sur la qualité de vie par rapport au groupe placebo [309]. Cet effet a été évalué au moyen du questionnaire QUALIOST qui ne permet

toutefois pas de déterminer un gain d'utilité, et n'est dès lors pas directement utilisable dans une ACU. Deuxièmement, nous n'avons pas estimé un T-score de DMO en dessous duquel le ranélate de strontium serait efficient; ce seuil dépendant notamment de la propension à investir par QALY gagné et de l'âge du patient. Nous avons toutefois montré, en analyse de sensibilité, que l'ICER du ranélate de strontium était proche de €40,000 par QALY gagné pour les femmes avec un T-score égal à -2,5 et pas d'antécédent de fracture, aux âges de 70 et 80 ans. Ces femmes ont le risque fracturaire le plus faible parmi celles qui peuvent prétendre à un remboursement. Troisièmement, notre analyse se limite aux femmes âgées de plus de 70 ans. Le ranélate de strontium a également démontré une efficacité anti-fracturaire chez des femmes plus jeunes ayant une ostéoporose sévère [310] ainsi que chez des femmes ostéopéniques [305]. L'efficacité du ranélate de strontium dans ces populations devra être étudiée. Finalement, l'adhérence des patientes au ranélate de strontium dans la vie réelle n'a pas été documentée. Des études futures sont dès lors requises et devront également examiner la relation entre l'adhérence au ranélate de strontium et l'efficacité anti-fracturaire.

Chapitre 3

Estimation du ratio coût-efficacité différentiel du ranélate de strontium par rapport au risédronate chez les femmes âgées de plus de 75 ans

L'objectif de cette deuxième étude est d'évaluer l'efficience d'un traitement (d'une durée de trois ans) par ranélate de strontium par rapport au risédronate et à l'absence de traitement, chez les femmes belges ostéoporotiques âgées de plus de 75 ans. Le risédronate est actuellement remboursé dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose et a démontré une efficacité anti-fracturaire au niveau des fractures vertébrales et non-vertébrales [300, 301, 311]. Il s'agit du seul bisphosphonate dont l'effet sur les fractures de hanche a été spécifiquement étudié dans une population très âgée. Par conséquent, le risédronate s'avère un comparateur de choix pour cette analyse compte tenu de cette spécificité et des résultats de l'analyse complémentaire de l'étude TROPOS pour les fractures de hanche chez les femmes âgées de plus de 74 ans présentant une faible DMO. En outre, l'efficience du risédronate a été démontrée dans plusieurs pays [312-314] mais aucune étude n'a évalué, à l'heure actuelle, son efficience par rapport à un autre traitement.

IV.3.1. Matériels et méthodes

L'efficacité anti-fracturaire des traitements provient de la *Cochrane Database of Systematic Reviews* [315, 316] (Tableau IV.3). Le ranélate de strontium est ainsi supposé réduire le risque de fracture vertébrale clinique de 38% (RR 0,62, IC à 95% 0,47-0,83), et le risque de fracture de l'avant-bras et d'autres fractures de 19% (RR 0,81, IC à 95% : 0,66-0,98), en utilisant l'estimation pour les fractures non-vertébrales majeures [315]⁸. L'effet du ranélate de strontium sur les fractures de hanche est extrait de l'analyse complémentaire réalisée chez les

⁸ Il s'agit des résultats à 3 ans de l'étude TROPOS. Ces estimations diffèrent légèrement de celles retenues dans la première analyse, qui se basait sur les résultats à 5 ans. Par conséquent, l'ICER du ranélate de strontium par rapport à l'absence de traitement varie légèrement entre les deux analyses.

patientes présentant un risque élevé de développer cette fracture (patientes âgées de plus de 74 ans avec un T-score inférieur à -2,4). Dans cette population, le nombre de fractures de hanche est réduit de 36% (RR 0,64, IC à 95% 0,41-0,99) [315]. Le risédronate est, quant à lui, supposé réduire le risque de fracture de hanche de 26% (RR 0,74, IC à 95% 0,59-0,94), de vertèbre clinique de 40% (RR 0,60, IC à 95% 0,50-0,76), de l'avant-bras de 33% (RR 0,67, IC à 95% 0,72-0,90) et des autres fractures de 20% (RR 0,80, IC à 95% 0,72-0,90) [316].

Les patientes sont traitées pendant une durée maximale de 3 ans conformément à la durée des essais cliniques retenus dans la *Cochrane Database of Systematic Reviews* et l'effet des deux traitements est supposé se réduire, de manière linéaire, pendant une durée similaire à celle du traitement.

Les coûts de la thérapie sont estimés, au moment de l'analyse, à respectivement €512,5 pour le ranélate de strontium (Protelos[®], 84 comprimés de 2 mg, €117,9 [233]) et à €422,3 pour le risédronate (Actonel[®], 84 comprimés de 5 mg, €97,19 [317]). Les coûts d'une visite annuelle au médecin (€20) et d'une densitométrie (€47) tous les deux ans sont également comptabilisés. En outre, aucun effet secondaire n'est intégré dans l'analyse et les patientes ont une adhérence totale dans le cas de base. En analyse de sensibilité, nous supposons une adhérence similaire à celle observée pour les bisphosphonates oraux, sur la base de la méthodologie présentée à la section IV.2.1.2.

Tableau IV.3 Efficacité anti-fracturaire du ranélate de strontium et du risédronate, et coût du traitement

Paramètres	Ranélate de strontium	Risédrónate
<u>Risque relatif de fracture durant le traitement</u>	[315]	[316]
Fracture de hanche	0,64 (IC 95% 0,41-0,997)	0,74 (IC 95% 0,59-0,94)
Fracture de vertèbre	0,62 (IC 95% 0,47-0,83)	0,60 (IC 95% 0,50-0,76)
Fracture de l'avant-bras	0,81 (IC 95% 0,66-0,98)	0,67 (IC 95% 0,41-1,07)
Autre fracture	0,81 (IC 95% 0,66-0,98)	0,80 (IC 95% 0,72-0,90)
<u>Coût annuel de la thérapie</u>	€512,5 [233]	€422,3 [317]

Les analyses sont réalisées chez les femmes ostéoporotiques belges âgées de 75 et 80 ans présentant l'une des deux conditions du remboursement des traitements anti-ostéoporotiques en Belgique, à savoir un T-score $\leq -2,5$ ou un antécédent de fracture vertébrale prévalente. L'ajustement du risque fracturaire pour ces populations est expliqué au chapitre précédent.

IV.3.2. Résultats

IV.3.2.1. Cas de base

Les résultats du cas de base sont présentés au Tableau IV.4. Le coût par QALY gagné du ranélate de strontium diminue progressivement à mesure que l'âge du traitement augmente, dans les deux populations et pour les deux comparateurs. Le ranélate de strontium est toujours efficient à une WTP de €20,000 par QALY et il est dominant (efficacité supérieure pour un coût moindre) par rapport au risédronate chez les femmes avec un T-score $\leq -2,5$ de plus de 75 ans et celles âgées de 80 ans ayant un antécédent de fracture vertébrale prévalente. Par rapport à l'absence de traitement, l'ICER du ranélate de strontium ne diffère pas sensiblement entre les deux populations; tandis que l'ICER par rapport au risédronate est plus élevé pour les femmes ayant un antécédent de fracture vertébrale prévalente que pour celles ayant un T-score $\leq -2,5$, à l'âge de 75 ans.

Tableau IV.4 Coût (en €) et efficacité totale, et ICER (coût par QALY gagné) du ranélate de strontium par rapport à l'absence de traitement, en fonction de l'âge et de la population étudiée

	Strontium vs absence de traitement		Strontium vs. Risédronate	
	T-score $\leq -2,5$	FVP	T-score $\leq -2,5$	FVP
<u>Femmes âgées de 75 ans</u>				
Coût différentiel, €	444,3	553,4	-35,7	49,2
QALY différentiel	0,0285	0,0335	0,0056	0,0043
ICER, €/QALY	15.588	16.518	Dominant	11.435
<u>Femmes âgées de 80 ans</u>				
Coût différentiel, €	139,05	172,0	-61,6	-90,5
QALY différentiel	0,0181	0,0286	0,0033	0,0031
ICER, €/QALY	7.708	6.015	Dominant	Dominant

FVP Fracture vertébrale prévalente

IV.3.2.2. Analyses de sensibilité univariées

Les analyses de sensibilité univariées sont présentées au Tableau IV.5 par rapport à l'absence de traitement et au Tableau IV.6 par rapport au risédronate.

L'ICER du ranélate de strontium par rapport à l'absence de traitement augmente légèrement en supposant une réduction du coût ou de la perte de QALY associés aux fractures. Il est, par contre, plus sensible aux taux d'actualisation et au risque fracturaire. Des modifications du coût de la thérapie et de l'efficacité fracturaire engendrent une augmentation du coût par

QALY gagné du ranélate de strontium. L'ICER s'accroît également sous l'hypothèse d'une adhérence similaire à celle observée pour les bisphosphonates oraux.

Tableau IV.5 Analyses de sensibilité univariées sur le coût (en €) par QALY gagné du ranélate de strontium par rapport à l'absence de traitement

	T-score $\leq -2,5$		FVP	
	75 ans	80 ans	75 ans	80 ans
Cas de base	15.588	7.708	16.518	6.015
<u>Paramètres du modèle</u>				
Taux d'actualisation de 5%	18.073	14.377	24.160	9.686
70% des VB de la perte de QALY attribuable aux fractures	15.063	14.954	21.522	12.438
70% des VB du coût des fractures	23.003	22.531	25.438	11.730
70% des VB du risque fracturaire	30.282	41.523	32.855	22.843
<u>Intervention</u>				
Coût du strontium 10% supérieur	20.441	15.009	20.646	10.635
Coût du strontium 10% inférieur	10.736	406	12.390	1.394
Efficacité du traitement 10% supérieure	5.154	4.777	13.875	571
Efficacité du traitement 10% inférieure	16.984	20.997	19.575	11.150
Adhérence similaire aux bisphosphonates	20.662	14.372	19.243	12.296
Effet du traitement après son arrêt : 2 ans	15.919	14.952	20.833	11.236
Effet du traitement après son arrêt : 4 ans	14.395	5.282	14.123	CS

CS Cost-saving (efficacité supérieure pour un coût moindre), FVP Fracture vertébrale prévalente, VB Valeur de base

L'ICER du ranélate de strontium par rapport au risédronate est fortement sensible au risque fracturaire, au différentiel de coût entre les traitements et à l'efficacité anti-fracturaire du ranélate de strontium. En supposant une efficacité anti-fracturaire 10% supérieure ou un coût de traitement 10% inférieur, le ranélate de strontium est dominant dans toutes les populations étudiées. Par contre, le coût par QALY gagné du ranélate de strontium augmente sensiblement avec une réduction de 10% de l'efficacité anti-fracturaire et une augmentation de 10% du coût de la thérapie. L'adhérence thérapeutique, supposée identique pour les deux traitements, n'a qu'un impact limité sur l'ICER entre les traitements.

Tableau IV.6 Analyses de sensibilité univariées sur le coût (en €) par QALY gagné du ranélate de strontium par rapport au risédronate

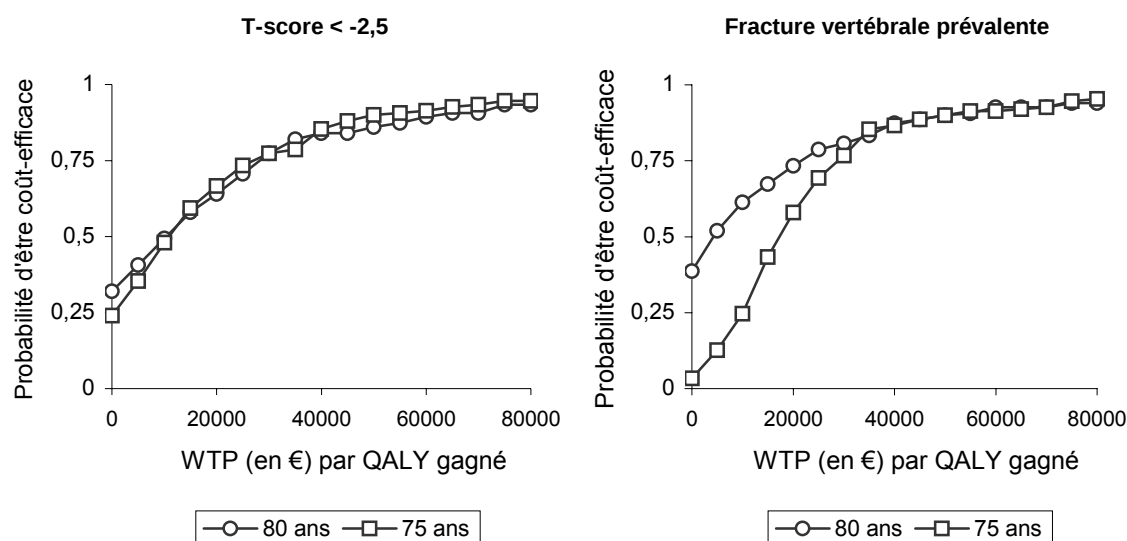
	T-score $\leq -2,5$		FVP	
	75 ans	80 ans	75 ans	80 ans
Cas de base	Dominant	Dominant	11.435	Dominant
<u>Paramètres du modèle</u>				
Taux d'actualisation de 5%	Dominant	Dominant	12.567	Dominant
70% des VB de la perte de QALY attribuable aux fractures	Dominant	Dominant	6.008	Dominant
70% des VB du coût des fractures	11.927	6.879	22.097	1.095
70% des VB du risque fracturaire	15.753	15.827	36.159	3.736
<u>Intervention</u>				
Coût du strontium 10% supérieur	18.320	21.376	43.595	13.423
Coût du strontium 10% inférieur	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant
Efficacité du traitement 10% supérieure	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant
Efficacité du traitement 10% inférieure	32.413	29.088	46.500	47.350
Adhérence similaire aux bisphosphonates	1.031	Dominant	15.574	Dominant
Effet du traitement après son arrêt : 2 ans	Dominant	Dominant	13.326	Dominant
Effet du traitement après son arrêt : 4 ans	Dominant	Dominant	1.194	Dominant

CS Cost-saving, efficacité supérieure pour un coût moindre, FVP Fracture vertébrale prévalente, VB Valeur de base

IV.3.2.3. Analyses de sensibilité probabilistes

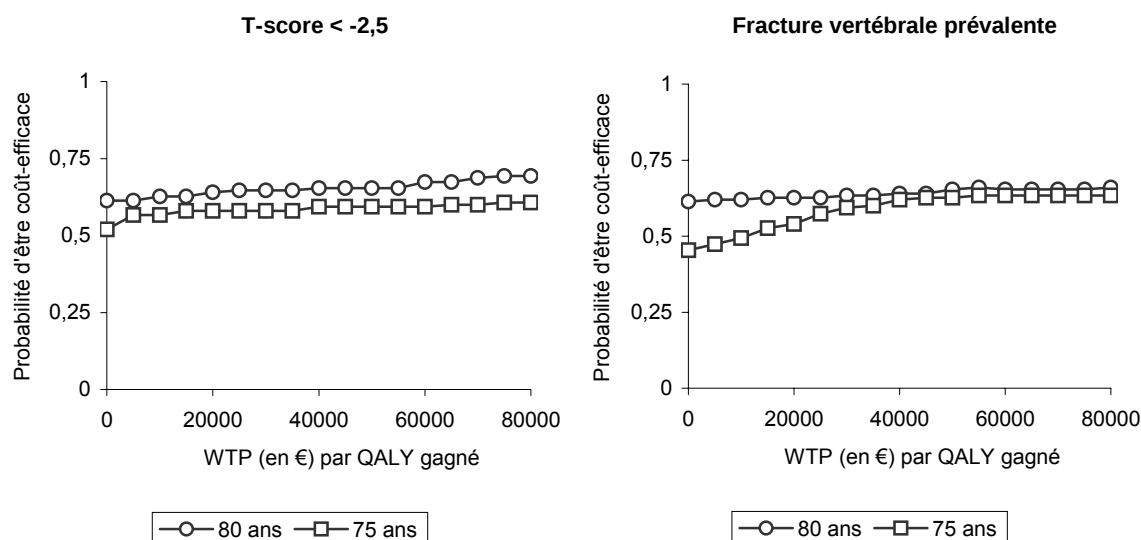
Des CEACs sont présentées aux Figures IV.3. et IV.4.

Figure IV.3 Courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité du ranélate de strontium par rapport à l'absence de traitement



A une WTP de €40,000 par QALY gagné, le ranélate de strontium est coût-efficace, par rapport à l'absence de traitement, dans plus de 84% des simulations, quels que soient la population et l'âge retenus (Figure IV.3). Pour les femmes âgées de 80 ans, le ranélate de strontium est *cost-saving* dans 32% et 39% des simulations lorsqu'elles ont un T-score $\leq -2,5$ ou un antécédent de fracture vertébrale prévalente respectivement.

Figure IV.4 Courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité du ranélate de strontium par rapport au risédronate



Par rapport au risédronate, la probabilité que le ranélate de strontium soit coût-efficace est relativement stable avec la propension à investir par QALY gagné (Figure IV.4). A l'âge de 75 ans et avec une WTP de €40,000 par QALY gagné, le ranélate de strontium est coût-efficace dans 59% et 62% des simulations pour les patientes ayant un T-score $\leq -2,5$ ou un antécédent de fracture vertébrale prévalente, respectivement. Ces probabilités s'élèvent à 65% et 64% à l'âge de 80 ans. Le ranélate de strontium s'avère également *cost-saving* dans 52% et 61% des simulations aux âges de 75 et 80 ans pour les femmes avec un T-score $\leq -2,5$. Ces probabilités sont de 45% et 61% pour les femmes ayant un antécédent de fracture vertébrale prévalente.

IV.3.3. Discussion

Il résulte de cette analyse que le ranélate de strontium semble efficient, par rapport au risédronate et à l'absence de traitement, pour les femmes ostéoporotiques belges âgées de plus de 75 ans. L'ICER du ranélate de strontium s'améliore avec l'âge de la population mais les résultats demeurent sensibles à l'effet du ranélate de strontium sur les fractures de hanche.

D'autres stratégies thérapeutiques sont actuellement disponibles pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausée. Les bisphosphonates oraux constituent, à l'heure actuelle, la classe de médicament la plus fréquemment prescrite. Par conséquent, nous avons choisi un bisphosphonate oral, le risédronate, comme comparateur du ranélate de strontium dans cette étude. Le ranélate de strontium et le risédronate sont les seuls traitements dont l'effet sur les fractures de hanche a été spécifiquement étudié dans une population âgée de plus de 75 ans [311, 318]. Actuellement, les essais cliniques qui ont évalué l'efficacité anti-fracturaire de l'alendronate ont été conduits dans des populations plus jeunes [96].

L'absence d'essais cliniques randomisés entre le ranélate de strontium et le risédronate peut limiter la fiabilité des résultats. La comparaison indirecte de l'efficacité des traitements est incertaine en raison des caractéristiques propres aux populations étudiées et du chevauchement des intervalles de confiance [127]. Nos analyses de sensibilité suggèrent également une relative incertitude des résultats. Ceux-ci sont fortement sensibles à l'efficacité anti-fracturaire du ranélate de strontium et au différentiel de coût entre les traitements. Les analyses probabilistes ont également montré que, bien que le ranélate de strontium est généralement plus efficient sur le risédronate, les probabilités n'excèdent pas 65%. Par conséquent, il semble plus raisonnable de conclure que le ranélate de strontium s'avère au moins aussi efficient que le risédronate dans le traitement des femmes ostéoporotiques post-ménopausées. Afin de pouvoir évaluer l'efficacité relative des médicaments et tirer une conclusion plus précise, un essai clinique randomisé entre les deux traitements serait nécessaire [319].

Il importe également de souligner que la présente analyse se limite aux femmes âgées de plus de 75 ans présentant un risque accru de fracture et que, par conséquent, les résultats ne peuvent pas être extrapolés à d'autres populations. Cette restriction résulte du souci de se rapprocher des caractéristiques de la population de l'analyse complémentaire dont provient l'effet du ranélate de strontium sur les fractures de hanche. Malgré cette précaution, on ne peut être certain que l'efficacité retenue correspond à celle de notre population cible, et notre scénario peut ainsi représenter un scénario « *best-case* ».

Chapitre 4

Evaluation du potentiel économique d'un traitement par dénosumab

Le dénosumab a récemment prouvé sa sécurité et son efficacité dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausée. Son administration par injection sous-cutanée de 60 mg tous les 6 mois est associée à une réduction significative du risque de fracture vertébrale et non-vertébrale dans un essai clinique, multicentrique et en double aveugle contre placebo, intitulé « *Fracture Reduction Evaluation of Denosumab on Osteoporosis every 6 Months* » (FREEDOM) [74]. Ce traitement n'est pas encore commercialisé au niveau européen; il est en cours d'approbation par l'EMA.

L'objectif de cette étude est d'évaluer le potentiel économique du dénosumab dans la prévention et le traitement des femmes ostéoporotiques post-ménopausées. Dans un premier temps, nous estimons l'efficacité du dénosumab, par rapport à l'absence de traitement, chez les femmes ostéoporotiques belges dont les caractéristiques sont similaires à celles des femmes de l'essai clinique FREEDOM. Ensuite, des analyses additionnelles sont menées chez les femmes présentant l'une des deux conditions du remboursement des traitements anti-ostéoporotiques en Belgique.

IV.4.1. Matériels et méthodes

IV.4.1.1. Populations cibles

La population du cas de base est supposée identique à celle de l'essai clinique FREEDOM dont l'échantillon était constitué de 7.868 femmes ostéoporotiques post-ménopausées âgées de 60 à 90 ans, possédant un T-score de DMO inférieur à -2,5 au niveau de la colonne lombaire ou de la hanche (zone totale) mais pas inférieur à -4,0 [100]. L'âge moyen de ces femmes était de 72 ans, leur T-score moyen au niveau du col fémoral de -2,2, et 23,6% d'entre elles avaient un antécédent de fracture vertébrale prévalente. Des analyses

additionnelles sont ensuite réalisées chez les femmes âgées de 60 à 80 ans ayant un T-score $\leq -2,5$ ou un antécédent de fracture vertébrale prévalente. La méthodologie utilisée pour ajuster le risque fracturaire de ces populations est présentée dans les deux chapitres précédents et à la section II.2.4.

IV.4.1.2. Le dénosumab

L'effet du dénosumab sur le risque fracturaire est obtenu des résultats à 3 ans de FREEDOM [100]. Par rapport au placebo, le dénosumab réduit le risque de fracture de hanche de 40% (RR 0,60, IC à 95% 0,37-0,97), le risque de fracture vertébrale clinique de 69% (RR 0,31, IC à 95% 0,20-0,47) et le risque des autres fractures (incluant celles de l'avant-bras) de 20% (RR 0,80, IC à 95% 0,67-0,95) en utilisant l'estimation pour l'ensemble des fractures non-vertébrales.

Les patientes sont supposées recevoir le traitement pendant 3 ans conformément à la durée de l'essai clinique et sont parfaitement adhérentes dans le cas de base. En analyse de sensibilité, nous évaluons l'effet de la persistance au traitement sur l'ICER. La persistance au dénosumab dans la vie réelle demeure, à ce jour, inconnue. Toutefois, il est probable qu'elle soit supérieure à celle observée pour les bisphosphonates oraux. Plusieurs études ont, en effet, montré que l'adhérence thérapeutique s'améliore à mesure que la fréquence de la prise du médicament s'allonge [296]. Par conséquent, nous posons l'hypothèse que la persistance au dénosumab est approximativement 50% supérieure à celle observée pour les bisphosphonates oraux. Ainsi, 11%, 10%, 8%, 7% et 7% des patientes sont supposées arrêter leur traitement après chaque injection successive de dénosumab. Ainsi, par exemple, si 100 patientes entament un traitement, 11% d'entre elles ne se présenteront pas pour une deuxième injection (six mois plus tard).

L'efficacité d'un traitement par dénosumab après son arrêt demeure également incertaine. Une étude récente montre que les gains de DMO observés durant un traitement par dénosumab d'une durée de deux ans disparaissent totalement au terme de l'année suivant l'arrêt du traitement [320]. Par conséquent, il est supposé, dans le cas de base, que l'effet du traitement se réduit linéairement pendant une période deux fois plus courte que la durée de traitement. En analyse de sensibilité, nous supposons que l'effet du traitement se réduit, de manière linéaire pendant une durée identique à celle du traitement conformément aux hypothèses utilisées précédemment pour les bisphosphonates oraux et le ranélate de strontium.

Etant donné que le dénosumab n'est pas encore commercialisé, son prix n'est pas déterminé. Plusieurs scénarios sont évalués; nous considérons dans le cas de base que le prix du dénosumab est équivalent à celui du risédronate⁹ au moment de l'analyse (Actonel[®], €95,48 pour 84 comprimés [321]). Ce prix est augmenté et réduit de 10% en analyse de sensibilité. Nous avons également comptabilisé le coût de deux visites annuelles au médecin (2 x €20) et d'un examen densitométrique (€47) tous les deux ans.

Aucun effet secondaire n'est supposé dans le cas de base, étant donné que l'essai clinique FREEDOM n'a pas montré une différence significative, entre les patientes recevant le dénosumab et ceux recevant le placebo, aussi bien dans l'incidence totale des effets secondaires que dans celle des effets secondaires sévères [100].

IV.4.2. Résultats

IV.4.2.1. Cas de base

L'ICER du dénosumab chez les femmes présentant les mêmes caractéristiques que celles de l'essai clinique FREEDOM sont exposés au Tableau IV.7. Chaque modèle est simulé à 10 reprises avec 200.000 patients pour permettre des mesures de variabilité (et notamment la construction d'un IC à 95%). Il se réduit progressivement en diminuant le coût de la thérapie et en augmentant la durée de l'effet du traitement après son arrêt. Le dénosumab s'avère efficient, dans tous les scénarios, pour une propension sociétale à investir inférieure à €37.000 par QALY gagné.

Tableau IV.7 ICER du dénosumab par rapport à l'absence de traitement, en fonction du coût de la thérapie et de la durée de l'effet du traitement après son arrêt

Coût de la thérapie	Durée de l'effet du traitement après son arrêt	
	1,5 années	3 années
Prix de base	33.055 (30.247-34.327)	25.159 (22.867-26.685)
Prix de base -10%	29.413 (26.914-32.007)	21.704 (20.505-23.592)
Prix de base +10%	36.295 (32.849-39.121)	27.988 (26.125-29.935)

Les IC à 95% sont donnés entre parenthèses. Prix de base = €414,3 par année

IV.4.2.2. Analyses de sensibilité univariées

Des analyses de sensibilités univariées sont présentées au Tableau IV.8 pour le prix de base. Ces analyses indiquent que l'ICER est le plus sensible au taux d'actualisation et au risque

⁹ Cette hypothèse nous a été fournie par le laboratoire fabricant

fracturaire de la population simulée; il est moins sensible au coût des fractures et à la perte de QALY attribuée aux fractures. La persistance n'a qu'un impact très limité sur l'efficacité du dénosumab tandis que les résultats s'améliorent sensiblement en supposant un T-score moyen de -2,5, la présence d'un antécédent de fracture vertébrale prévalente chez toutes les femmes ou l'absence de coûts liés à la mise en œuvre du traitement (visites au médecin et examen densitométrique).

Tableau IV.8 Analyses de sensibilité univariées sur le coût (en €) par QALY gagné du dénosumab par rapport à l'absence de traitement (prix de base)

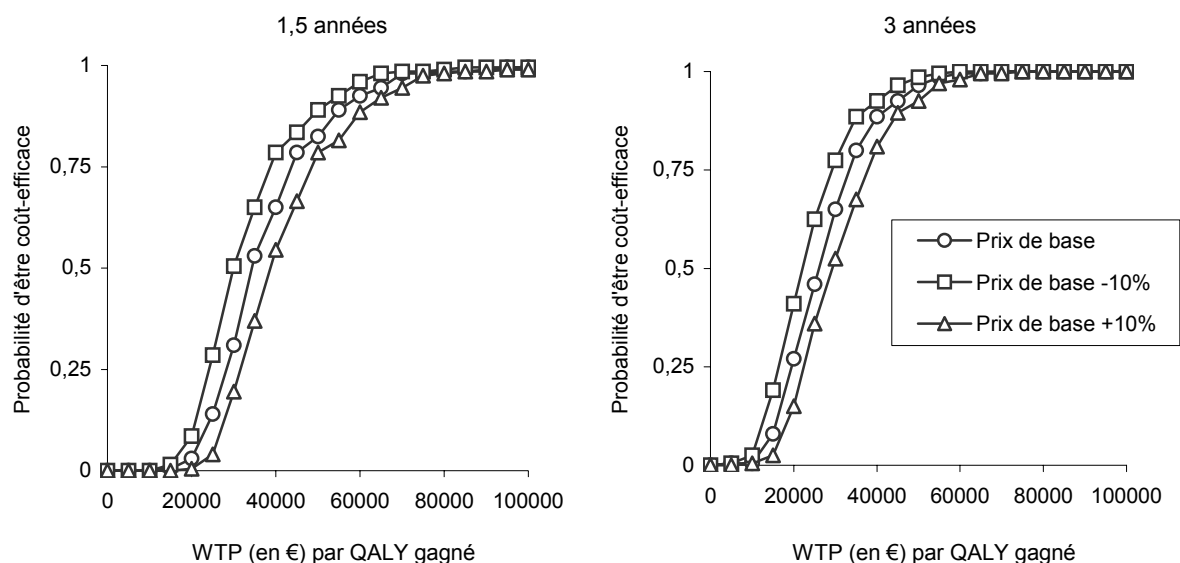
	Durée de l'effet du traitement après son arrêt	
	1,5 années	3 années
Cas de base	33.055 (30.247-34.327)	25.159 (22.867-26.685)
Taux d'actualisation de 3%	38.127 (26.769-30.694)	29.109 (26.769-30.694)
Taux d'actualisation de 5%	46.704 (44.315-49.522)	36.696 (33.998-39.040)
75% des VB de la perte de QALY attribuable aux fractures	40.855 (37.651-44.096)	31.509 (29.022-34.527)
125% des VB de la perte de QALY attribuable aux fractures	27.082 (24.711-28.563)	20.885 (19.633-21.998)
75% des VB du coût des fractures	38.117 (33.612-41.036)	30.323 (26.521-33.036)
125% des VB du coût des fractures	28.842 (26.793-31.187)	21.354 (19.955-22.918)
75% des VB du risque fracturaire	47.439 (43.886-52.252)	38.219 (34.560-41.724)
125% des VB du risque fracturaire	22.791 (20.689-24.675)	16.459 (15.085-17.607)
Persistance inférieure	34.228 (30.052-37.875)	25.890 (23.120-28.482)
T-score de -2,5	21.943 (20.045-23.354)	15.501 (14.308-16.865)
Fracture vertébrale prévalente (100%)	13.867 (13.101-15.004)	9.553 (8.776-10.307)
Pas de coût de mise en œuvre du traitement	25.999 (23.870-28.551)	18.807 (17.361-20.546)

Les IC à 95% sont donnés entre parenthèses. VB Valeur de Base

IV.4.2.3. Analyses de sensibilité probabilistes

La probabilité que le dénosumab soit coût-efficace, par rapport à l'absence de traitement, s'améliore en diminuant le coût de la thérapie et en augmentant la durée de l'effet du traitement après son arrêt (Figure IV.5). A une WTP de €40.000 par QALY gagné et en supposant que l'effet du dénosumab se réduit linéairement pendant 1,5 années, le dénosumab est coût-efficace dans 55%, 65% (cas de base) et 75% des simulations pour les trois niveaux de prix, respectivement. Ces probabilités s'élèvent à 81%, 89% et 93% en supposant que la durée de l'effet du dénosumab après son arrêt est de trois années.

Figure IV.5 Courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité du dénosumab par rapport à l'absence de traitement, en fonction du coût de la thérapie et de l'effet du traitement après son arrêt (1,5 ou 3 années)



IV.4.2.4. Analyses additionnelles

Les analyses additionnelles sont présentées au Tableau IV.9 pour le prix de base du dénosumab et pour une durée de l'effet du traitement après son arrêt égale à 1,5 années. Pour les femmes ayant un T-score $\leq -2,5$, le dénosumab s'avère toujours efficace à une WTP de €30.000 par QALY gagné sur l'ensemble de l'intervalle d'âge étudié (60-80 ans). Pour les femmes avec un antécédent de fracture vertébrale prévalente, le dénosumab est efficace pour une WTP inférieure à €32.000 par QALY gagné.

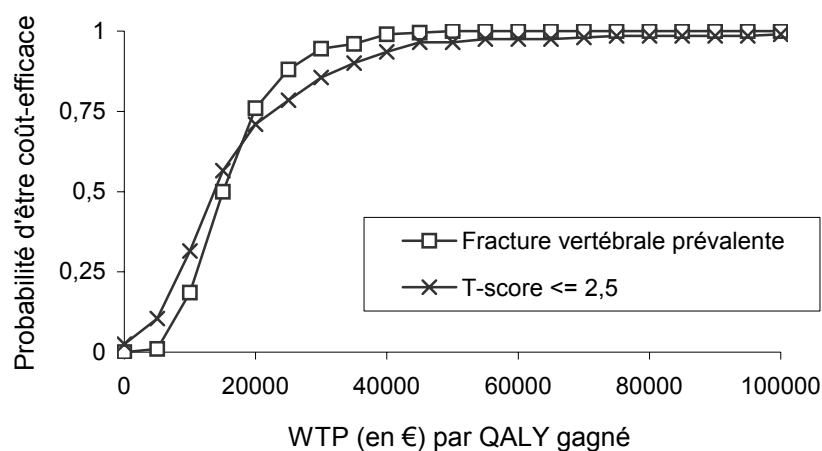
Des CEAC (Figure IV.6) montrent, à une WTP de €40.000 par QALY gagné, que le dénosumab est coût-efficace dans 99% et 94% des simulations pour les femmes âgées de 70 ans ayant un T-score $\leq -2,5$ ou un antécédent de fracture vertébrale prévalente, respectivement.

Tableau IV.9 ICER du dénosumab pour les femmes âgées de 60 à 80 ans ayant un T-score $\leq -2,5$ ou un antécédent de fracture vertébrale prévalente

Population	Age (années)		
	60	70	80
T-score $\leq -2,5$	29.727 (27.208-31.806)	12.739 (11.551-14.279)	346 (-1.567 1.579)
Fracture vertébrale prévalente	31.427 (29.806-33.389)	14.194 (13.073-15.271)	911 (-182 1.702)

Prix de base du dénosumab, et durée de l'effet du traitement après son arrêt égale à 1,5 années.
Les IC à 95% sont donnés entre parenthèses

Figure IV.6 Courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité du dénosumab chez les femmes âgées de 70 ans ayant un T-score $\leq -2,5$ ou un antécédent de fracture vertébrale prévalente



Prix de base du dénosumab, et durée de l'effet du traitement après son arrêt égale à 1,5 années.

IV.4.3. Discussion

Les résultats de cette étude suggèrent que le dénosumab a le potentiel pour devenir un traitement efficient dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausée. Pour les femmes présentant les mêmes caractéristiques que celles de l'essai clinique FREEDOM, l'ICER du dénosumab par rapport à l'absence de traitement est inférieur à une propension sociale à investir de €37.000 par QALY gagné, dans tous les scénarios examinés. En outre, l'efficience du dénosumab s'améliore, de manière substantielle, dans les populations où les traitements ostéoporotiques sont actuellement remboursés en Belgique et dans de nombreux pays européens. Des analyses de sensibilité ont en effet montré que le dénosumab était coût-efficace à une WTP de €32.000 par QALY gagné chez les femmes ayant un T-score $\leq -2,5$ ou un antécédent de fracture vertébrale prévalente sur l'entièreté des âges simulés (60, 70 et 80 ans).

Etant donné que le dénosumab n'est pas encore commercialisé, des hypothèses ont été conduites et peuvent influencer sur les résultats obtenus. Tout d'abord, le prix du dénosumab n'est pas encore déterminé. Différents scénarios ont été étudiés sur la base de recommandations faites par le laboratoire fabricant. Deuxièmement, l'effet du dénosumab sur le risque fracturaire après son arrêt demeure incertain. Notre hypothèse de base est conservatrice, avec un effet inférieur à celui précédemment supposé pour d'autres traitements ostéoporotiques. Troisièmement, la persistance au dénosumab dans la vie réelle est inconnue et devra être étudiée. Il ressort toutefois de nos analyses que la persistance au dénosumab n'a

qu'un impact limité sur l'ICER, contrairement aux résultats mis en évidence précédemment pour les bisphosphonates oraux [287]. La raison est simple : si les patientes traitées par bisphosphonates oraux ont une faible observance et/ou arrêtent leur traitement rapidement, ils n'auront aucune efficacité, ou une efficacité réduite, mais ils devront supporter les coûts du traitement. Par contre, les patientes traitées par dénosumab auront toujours une efficacité même si ils ne reçoivent qu'une seule injection. Finalement, l'efficacité anti-fracturaire du dénosumab retenue dans les analyses additionnelles provient des résultats de l'ensemble de l'essai clinique FREEDOM. Il est toutefois probable que l'effet du dénosumab sur le risque fracturaire soit plus important dans les populations à risque plus élevé d'ostéoporose. Nos estimations dans ces analyses additionnelles sont, par conséquent, probablement conservatrices. En conclusion, des recherches futures seront nécessaires pour évaluer l'effet du dénosumab après son arrêt, sa persistance dans la vie réelle et son efficacité dans des sous-populations à risque élevé d'ostéoporose. Par ailleurs, notre étude devrait éventuellement être mise à jour avec le prix de vente définitif du dénosumab.

Chapitre 5

Discussion

Les bisphosphonates oraux constituent, à l'heure actuelle, la classe de médicament la plus fréquemment prescrite pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose. Toutefois, la faible adhérence associée à ces traitements, administrés quotidiennement ou hebdomadairement, réduit sensiblement leur efficacité dans la prise en charge de l'ostéoporose. En Belgique, près de 60% des patientes qui entament un traitement par bisphosphonate oral l'arrêtent dans l'année suivante [232]. De nombreux déterminants de la non-adhérence thérapeutique ont été mis en évidence dans la littérature [293] et incluent notamment une fréquence ou un mode d'administration inadéquat, des effets secondaires et un manque de motivation [322]. En conséquence, d'autres thérapies sont apparues récemment pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose. Au delà de leur efficacité et de leur sécurité, il est devenu important d'évaluer si les améliorations de santé générées par ces nouveaux traitements sont obtenues à un coût raisonnable. La présente partie évalue ainsi l'efficacité de deux thérapies récentes contre l'ostéoporose, le ranélate de strontium (Chapitres 2 et 3) et le dénosumab (Chapitre 4). Le ranélate de strontium est le premier agent d'une nouvelle classe de traitement anti-ostéoporotique. Il associe une inhibition de la résorption osseuse et une stimulation de la formation osseuse [323]. Il a démontré, dans des essais cliniques randomisés, une efficacité anti-fracturaire vertébrale et non vertébrale chez un large éventail de patientes et sur une longue période de temps [301, 303-306]. Nos analyses (Chapitres 2 et 3) ont montré que ce traitement était efficace pour les femmes ostéoporotiques belges âgées de plus de 70 ans. Le chapitre 3 fournit, en outre, des informations additionnelles par rapport aux comparaisons antérieures versus placebo et alendronate. L'efficacité du ranélate de strontium dans des populations plus jeunes n'a pas été étudiée et demeure plus incertaine, en raison de l'absence d'études spécifiques sur l'efficacité du ranélate de strontium au niveau des fractures de hanche dans une population de moins de 75 ans.

Le dénosumab représente une autre option de traitement particulièrement attrayante pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausée. Il a démontré sa sécurité et son efficacité anti-fracturaire (aux niveaux vertébral et non-vertébral) dans l'essai clinique FREEDOM [100]. La plupart des patients préfèrent une administration par injection sous-cutanée de dénosumab tous les 6 mois par rapport à une prise hebdomadaire d'un bisphosphonate oral [324]. Notre étude (Chapitre 4) suggère, au delà de ces aspects cliniques, que le dénosumab est efficient dans la prévention et le traitement des femmes ostéoporotiques ménopausées. Notre analyse s'est toutefois limitée à la comparaison du dénosumab par rapport à l'absence de traitement. Pour être précis, l'essai clinique FREEDOM compare la prise conjointe de dénosumab et de compléments en calcium et vitamine D par rapport à la prise isolée de compléments en calcium et vitamine D. Etant donné que ces compléments s'annulent dans l'estimation de l'ICER, ils n'ont pas été inclus dans l'analyse. L'absence de traitement demeure, à ce jour, le comparateur le plus fréquemment utilisé dans les évaluations économiques menées dans le domaine de l'ostéoporose et le faible nombre de patientes traitées contre l'ostéoporose peut justifier son utilisation [118]. De plus, il est suggéré, pour l'évaluation économique d'un nouveau traitement, de se baser sur la plus grande évidence clinique, à savoir l'essai clinique de phase III [118]. Etant donné que l'essai clinique FREEDOM compare le dénosumab par rapport au placebo, la première évaluation économique devrait utiliser ce comparateur. Des comparaisons indirectes seront toutefois nécessaires pour évaluer l'efficacité du dénosumab par rapport à d'autres traitements. De telles analyses sont actuellement en cours (ACU du dénosumab par rapport à l'alendronate, au risédronate et à l'alendronate sous forme générique) et les premiers résultats sont très prometteurs pour le dénosumab.

Nos analyses ont été principalement menées dans les populations présentant l'une des deux conditions du remboursement des traitements ostéoporotiques en Belgique, et dans de nombreux pays européens. La validation récente du modèle FRAX[®], dans la population belge, permettra d'identifier d'autres populations à risque élevé d'ostéoporose qui pourront être traités de manière efficiente à l'aide de ces nouveaux traitements [95].

En conclusion, le ranélate de strontium et le dénosumab représentent deux alternatives crédibles et efficaces pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausée. La détermination du traitement le plus adéquat pour un patient demeure un problème complexe dépendant notamment des différences d'efficacité entre les traitements, du coût à charge du patient, de ses préférences, de sa tolérance aux traitements et de sa condition de santé.

PARTIE V

IMPLICATIONS CLINIQUES ET ECONOMIQUES DE L'ADHERENCE AU TRAITEMENT ANTI- OSTEOPOROTIQUE

Chapitre 1

Introduction

La faible adhérence thérapeutique est un problème majeur dans la prise en charge de l'ostéoporose. Ce phénomène réduit sensiblement l'efficacité des thérapies et a des conséquences cliniques et économiques potentiellement importantes [106, 107, 325] mais peu documentées. Diverses stratégies sont envisagées pour optimiser l'adhérence thérapeutique, en ce compris le recours à des médicaments à fréquence mensuelle, trimestrielle, bisannuelle ou annuelle. Ces stratégies d'optimisation de l'adhérence ont un coût additionnel. L'intérêt d'une évaluation pharmaco-économique est de chiffrer dans quelle mesure le coût additionnel de ces stratégies serait acceptable, pour la collectivité, en tenant compte du coût engendré par le manque d'efficacité des traitements, elle-même conséquence de la mauvaise adhérence aux traitements actuels.

Par conséquent, cette cinquième partie a pour objectifs d'évaluer, d'une part, les implications cliniques et économiques potentielles de la non-adhérence thérapeutique, et d'autre part, l'intérêt économique de stratégies d'optimisation de l'adhérence. Plus précisément, le chapitre 2 quantifie l'impact de variations d'observance et de persistance sur le nombre de

fractures et le niveau de QALY ainsi que sur les coûts et sur l'efficacité des traitements de l'ostéoporose. Le chapitre 3 estime, quant à lui, l'impact clinique et économique de la faible adhérence thérapeutique observée pour les bisphosphonates oraux en Belgique et il évalue l'efficacité de stratégies d'optimisation de l'adhérence selon leur coût et leur effet sur l'adhérence. De telles informations sont utiles pour guider des politiques d'optimisation de l'adhérence thérapeutique.

Chapitre 2

Evaluation des implications cliniques et économiques potentielles de la non-adhérence thérapeutique

Ce premier chapitre a pour objectif d'évaluer les implications cliniques et économiques potentielles de la non-adhérence thérapeutique aux bisphosphonates oraux. Plus spécifiquement, cette étude vise à estimer l'impact de modifications de l'observance et de la persistance thérapeutique sur le nombre de fractures et le niveau de QALY, les coûts des soins de santé et l'efficacité des traitements de l'ostéoporose.

V.2.1. Matériels et méthodes

V.2.1.1. Population cible

Les analyses du cas de base sont réalisées chez les femmes âgées de 65 ans ayant un T-score de DMO de -2,5, à savoir le seuil de définition de l'ostéoporose [80]. L'accroissement relatif du risque fracturaire pour cette population est estimé, sur la base des explications fournies à la section II.2.4, à 1,705, 1,545, 1,338 et 1,456 respectivement pour les fractures de hanche, de vertèbre clinique, de l'avant-bras et les autres fractures.

V.2.1.2. Bisphosphonates oraux

Un récente méta-analyse suggère que les bisphosphonates oraux (données groupées pour l'alendronate et le risédronate) réduisent le risque de fracture de hanche de 29% (RR 0,71, IC à 95% : 0,58-0,87), le risque de fracture vertébrale clinique de 42% (RR 0,58, IC à 95% : 0,51-0,67) et le risque de fracture de l'avant-bras et des autres fractures de 22% (RR 0,78, IC à 95% : 0,69-0,88) [284]. Les patientes sont supposées recevoir le traitement pendant une durée maximale de trois ans et l'efficacité anti-fracturaire se réduit linéairement après l'arrêt du traitement pendant une durée similaire à celle du traitement.

Dans le cas de base, nous supposons le coût moyen des deux bisphosphonates oraux (prix du médicament de marque), à savoir l'alendronate (Fosamax[®], emballage de 12 comprimés hebdomadaires de 70 mg [285]) et le risédronate (Actonel[®], emballage de 12 comprimés hebdomadaires de 35 mg [285]). Le coût annuel moyen du traitement s'élève ainsi à €365,3. Nous comptabilisons également le coût d'une visite annuelle au médecin (€20) et d'un examen densitométrique (€47) aux années 1 et 3.

V.2.1.3. Adhérence thérapeutique

Pour rappel, la terminologie relative à l'adhérence thérapeutique se base sur les définitions retenues récemment par l'ISPOR (voir section I.2.4.) [108]. L'adhérence est décomposée en persistance et observance. La persistance représente la durée de prise d'un médicament et se mesure par la proportion de patients prenant le traitement à différentes périodes de temps. L'observance a pour objectif de mesurer la manière dont un patient donné respecte la posologie de son traitement et est évaluée par le nombre de doses prises divisé par le nombre de doses prescrites, appelé MPR.

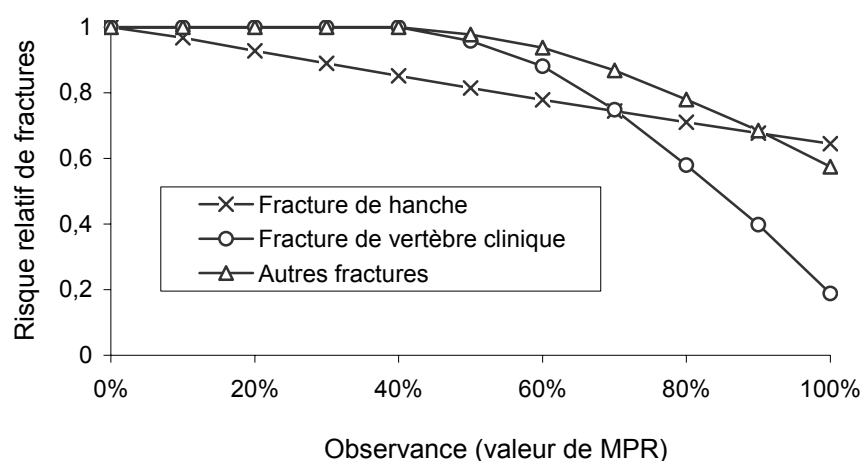
L'adhérence des patientes traitées par bisphosphonates oraux, administrés quotidiennement ou hebdomadairement, provient d'une étude belge [232] englobant les femmes post-ménopausées, âgées de plus de 45 ans, qui ont reçu une première prescription d'alendronate entre avril 2001 et juin 2004 [232].

Deux scénarios sont tout d'abord examinés pour la persistance au traitement : une persistance réelle et une persistance totale durant la période de trois ans (afin d'estimer le potentiel théorique). Dans le cas de la persistance réelle, il est supposé que 30%, 12%, 18% et 15% des patientes arrêtent leur traitement respectivement après 3 mois, 6 mois, 1 an et 2 ans de traitement [232]. Aucune efficacité n'est supposée pour les patientes qui arrêtent leur traitement à 3 mois; par contre, elles doivent supporter le coût de trois mois de traitement. La durée de l'effet du traitement après son arrêt est identique à celle du traitement, et il est supposé que les patientes qui arrêtent leur traitement n'en recevront plus ultérieurement.

L'observance, quantifiée par le MPR, varie de 10% à 100%. L'efficacité anti-fracturaire dépend de la valeur du MPR et le coût de la thérapie est proportionnel au taux d'observance. Il est supposé que l'efficacité des bisphosphonates oraux, extraite de la méta-analyse, s'applique à une valeur de MPR de 80%. L'efficacité anti-fracturaire aux autres valeurs de MPR est estimée sur la base de la relation entre l'observance et le risque fracturaire. Pour les fractures de hanche, une réduction linéaire est suggérée, par l'étude belge [232], entre la

valeur de MPR et la probabilité de fracture de hanche. La relation entre l'observance et les fractures autres que celles de la hanche, non étudiée dans l'étude belge, est obtenue d'une large étude américaine composée de 35.357 patientes qui ont reçu une prescription de bisphosphonate oral [105]. Dans cette étude, la probabilité d'avoir une fracture ostéoporotique reste largement inchangée pour des valeurs de MPR inférieures à 50%. Elle décline ensuite légèrement pour des valeurs comprises entre 50% et 75%, et plus fortement entre 75% et 100%. La Figure V.1 illustre les risques relatifs de fractures construits dans le modèle, selon le niveau d'observance (MPR de 0% à 100%) et le type de fractures.

Figure V.1 Estimation du risque relatif de fractures durant un traitement par bisphosphonate oral



La figure présente les estimations utilisées dans la modélisation. A une valeur de MPR de 80%, les risques relatifs de fracture de hanche, de vertèbre clinique et des autres fractures sont de 0,71, 0,58 et 0,78, respectivement [284]. Les valeurs équivalentes s'élèvent à 0,64, 0,19 et 0,57 pour un MPR de 100%, et à 0,78, 0,88 et 0,94 pour un MPR de 60%, respectivement.

V.2.1.4. Analyses

Pour chacun des scénarios évalués, nous avons estimé le nombre total de fractures, le niveau de QALY et les coûts totaux estimés dans une perspective du payeur des soins de santé; ces derniers étant également décomposés en coûts imputables au traitement et en coûts résultant de la maladie (plus précisément des fractures ostéoporotiques). L'ICER est ensuite calculé sur la base de la différence de coût total entre chacun des scénarios et l'absence de traitement, divisé par leur différence en termes de QALY.

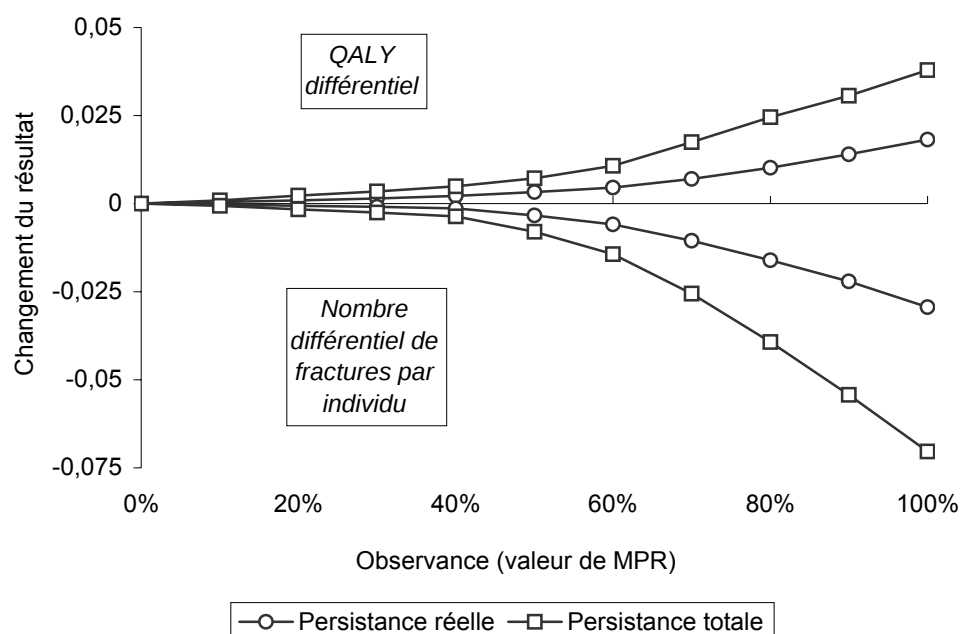
Des analyses de sensibilité sont réalisées pour quatre scénarios d'adhérence thérapeutique, incluant une adhérence totale (persistance totale et MPR de 100%) et une persistance réelle avec des niveaux de MPR de 60%, 80% et 100%. Des analyses de sensibilités univariées évaluent l'impact des paramètres individuels, et concernent les taux d'actualisation, le risque

fracturaire, le coût et la perte de QALY associés aux fractures, l'âge du traitement, l'efficacité anti-fracturaire et le coût de la thérapie. Ainsi, des analyses de sensibilité sont présentées avec le prix de l'alendronate sous forme générique (Beenos[®], €37,8 pour un emballage de 12 comprimés hebdomadaires de 70 mg [285]). Des analyses complémentaires estiment également l'impact de la relation entre l'observance thérapeutique et le risque fracturaire sur les changements d'ICER imputables aux modifications de MPR. Des analyses de sensibilités probabilistes sont également menées pour ces quatre scénarios et sont présentées sous forme de CEACs.

V.2.2. Résultats

La Figure V.2 présente l'impact de l'observance et de la persistance thérapeutique sur les résultats, exprimés en nombre de fractures par individu (au cours de leur vie restante) et en QALY.

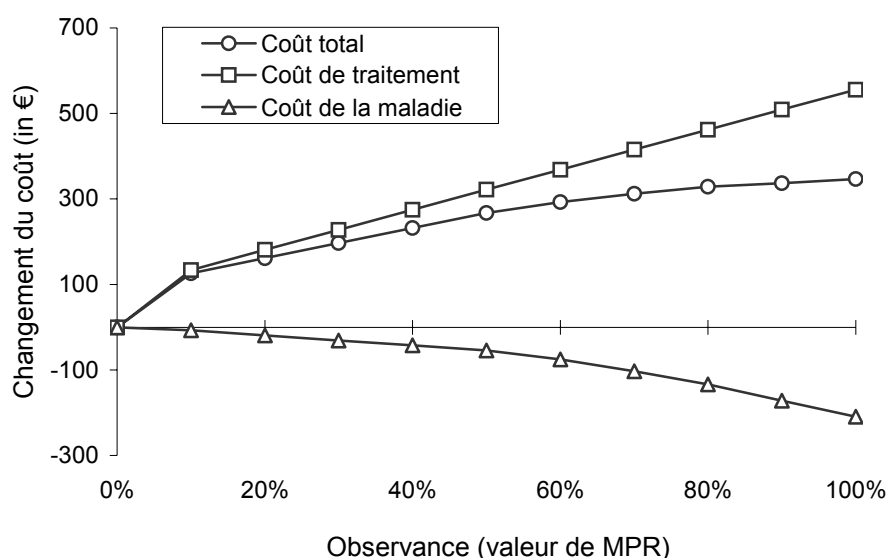
Figure V.2 Impact de l'observance et de la persistance thérapeutique sur les résultats, exprimés en nombre de fractures par individu (sur leur vie restante) et en QALY



Le nombre de fractures évitées et le gain de QALY s'améliorent substantiellement en augmentant l'observance et/ou la persistance au traitement. Dans le scénario combinant une persistance réelle et une valeur de MPR de 100%, le gain de QALY et le nombre de fractures évitées représentent seulement 48% et 42% des estimations obtenues en supposant une adhérence totale (persistance totale et MPR de 100%). A une valeur de MPR de 80%, ces proportions chutent à 27% et 23%, respectivement.

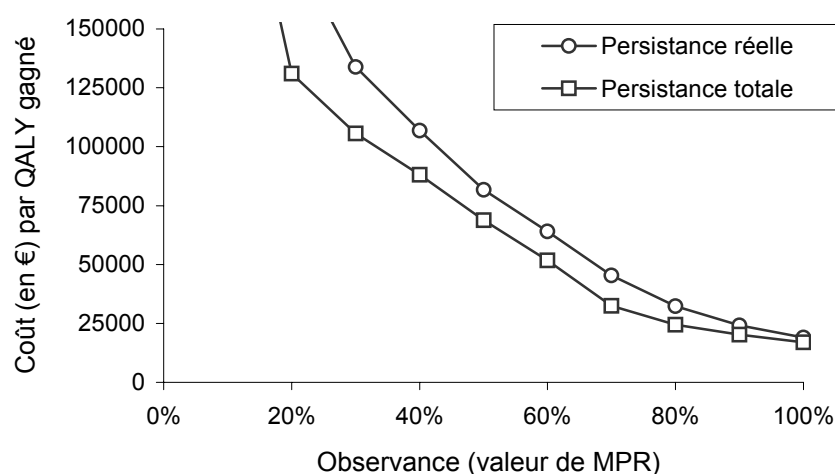
La Figure V.3 illustre l'impact de l'observance thérapeutique sur les coûts des soins de santé totaux, les coûts de traitement et les coûts de la maladie, sous l'hypothèse d'une persistance réelle. Les coûts totaux augmentent avec l'observance thérapeutique, étant donné que les coûts du traitement additionnel sont supérieurs aux coûts épargnés par la prévention d'un nombre plus important de fractures, elle-même résultant d'une meilleure observance thérapeutique.

Figure V.3 Impact de l'observance thérapeutique sur les coûts totaux, les coûts de traitement et les coûts de la maladie, sous l'hypothèse d'une persistance réelle



L'ICER d'un bisphosphonate oral (prix du médicament de marque) par rapport à l'absence de traitement est présentée à la Figure V.4, selon l'observance et la persistance thérapeutique.

Figure V.4 Impact de l'observance et de la persistance thérapeutique sur l'ICER d'un bisphosphonate oral (prix du médicament de marque)



L'efficience s'améliore en augmentant l'observance et/ou la persistance au traitement. L'observance semble avoir un effet plus important que la persistance. Les coûts par QALY gagné d'un bisphosphonate oral (et de l'alendronate sous forme générique) s'élève respectivement à €19.069 (€4.871), €32.278 (€11.985) et €64.052 (€30.181) avec des valeurs de MPR de 100%, 80% et 60%, sous l'hypothèse d'une persistance réelle. Ces valeurs sont de €16.997 (€2.215), €24.401 (€6.179) et €51.750 (€20.569) en supposant une persistance totale.

Tableau V.1 Analyses de sensibilité univariées sur l'impact de l'adhérence thérapeutique sur le coût (en €) par QALY gagné des bisphosphonates oraux

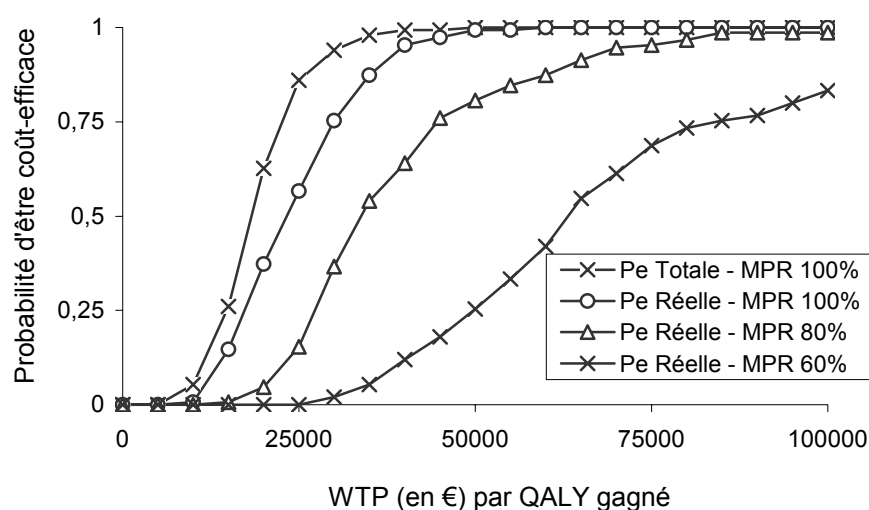
Paramètre	Pe totale MPR 100%	Pe réelle MPR 100%	Pe réelle MPR 80%	Pe réelle MPR 60%
Cas de base	16.997	19.069	32.278	64.052
<u>Paramètre du modèle</u>				
Taux d'actualisation de 3%	22.125	26.067	34.254	67.495
Taux d'actualisation de 5%	33.217	40.055	66.178	84.879
75% des VB du coût des Fx	21.084	27.839	38.414	70.509
125% des VB du coût des Fx	11.961	16.563	24.925	57.453
75% des VB du risque Fx	30.188	39.100	56.240	107.855
125% des VB du risque Fx	11.724	13.736	20.091	47.717
75% des VB de la perte de QALY attribuable aux Fx	22.126	26.927	34.272	67.807
125% des VB de la perte de QALY attribuable aux Fx	16.458	18.457	30.792	53.287
Age du traitement: 60 ans	24.351	31.970	44.025	73.634
Age du traitement: 70 ans	11.910	14.280	21.063	36.760
<u>Traitement</u>				
Coût du traitement 20% supérieur	22.366	24.227	39.651	76.356
Coût du traitement 20% inférieur	11.628	13.911	24.905	51.748
Coût de l'alendronate de marque	12.805	15.042	26.522	54.446
Coût de l'alendronate générique	2.215	4.871	11.985	30.181
Efficacité du traitement 20% supérieure	12.851	15.608	25.582	49.746
Efficacité du traitement 20% inférieure	23.883	26.422	40.288	74.593
<u>Adhérence</u>				
Relation linéaire entre l'observance et le risque Fx	27.331	37.005	39.291	42.600
Relation non-linéaire entre l'observance et le risque Fx	12.471	15.206	40.184	100.541
Efficacité anti-fracturaire de la méta-analyse correspond à une valeur de MPR de 100%	34.319	45.822	58.628	79.092
Pe Réelle 50% supérieure	---	17.923	25.461	56.918

Fx Fracture, Pe Persistance, VB Valeur de Base

Les analyses de sensibilités univariées, conduites pour quatre scénarios d'adhérence thérapeutique, sont présentées au Tableau V.1. Bien que les paramètres du modèle et les spécificités du traitement aient un impact sur le coût par QALY gagné de la thérapie, ils ne modifient pas de manière substantielle l'importance relative des différents scénarios. L'efficacité s'améliore toujours en augmentant l'observance et/ou la persistance au traitement. La relation entre l'observance et le risque fracturaire a, par contre, un impact plus important sur l'effet de l'observance thérapeutique sur l'ICER. En supposant une relation linéaire, comme observé dans l'étude de Rabenda et al.[232], l'observance thérapeutique n'a qu'un impact limité sur l'ICER; par contre, l'effet est beaucoup plus important en supposant une relation non-linéaire entre l'observance et le risque de fracture conformément aux résultats de l'étude de Siris et al.[283].

Les analyses de sensibilités probabilistes (Figure V.5) suggèrent que la probabilité qu'un bisphosphonate oral soit coût-efficace par rapport à l'absence de traitement augmente avec l'observance et/ou la persistance thérapeutique. Ainsi, par exemple, à une WTP de €40.000 par QALY gagné, les probabilités s'élèvent pour un bisphosphonate oral (et pour l'alendronate sous forme générique) à respectivement 99,3% (100,0%), 95,3% (99,3%), 64,0% (97,3%) et 12,0% (74,7%) pour les différents scénarios.

Figure V.5 Impact de l'adhérence thérapeutique sur la courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité d'un bisphosphonate oral (prix du médicament de marque)



Pe Persistance

V.2.3. Discussion

La faible adhérence au traitement anti-ostéoporotique limite considérablement son efficacité clinique potentielle et engendre un accroissement substantiel de l'efficacité du traitement. Cette étude a examiné les conséquences cliniques et économiques potentielles de la non-adhérence au traitement par bisphosphonate oral en combinant différents scénarios sur l'observance et la persistance thérapeutique.

Tout d'abord, nous avons montré que la non-adhérence thérapeutique réduisait sensiblement les bénéfices cliniques potentiels. Ainsi, en supposant une persistance réelle et des valeurs de MPR de 100% et 80%, le nombre de fractures évitées représente seulement 42% et 23% de l'estimation obtenue avec une adhérence totale (persistance totale et MPR de 100%). Bien qu'une population totalement adhérente n'existe probablement pas dans la vie réelle, les bénéfices potentiels des bisphosphonates oraux, en termes de fractures évitées et de QALY, semblent réduits de 50% à 75% en raison de la faible adhérence thérapeutique.

Etant donné qu'une adhérence plus élevée engendre des coûts de traitement additionnels, il est également important d'évaluer l'impact de l'adhérence thérapeutique sur l'efficacité du traitement. Nos résultats suggèrent que l'observance et la persistance ont un impact important sur l'efficacité du traitement par bisphosphonate oral. Sous l'hypothèse d'une persistance réelle, l'ICER double lorsque la valeur du MPR passe de 80% à 60%. Le bénéfice économique d'une persistance supérieure est cependant plus faible et semble neutralisé par les coûts de traitement additionnels résultant d'une meilleure persistance.

Les analyses de sensibilité effectuées ont montré que la relation entre l'observance thérapeutique et le risque fracturaire affectait grandement l'influence de l'observance sur l'efficacité du traitement. Actuellement, il y a une certaine divergence de vue concernant la nature de cette relation. Une étude suggère une relation linéaire pour les fractures de hanche [232], alors que d'autres études suggèrent que cette association n'est pas linéaire et relèvent l'absence d'efficacité pour des valeurs de MPR inférieures à 50% [283, 289]. La méthode d'analyse influence également fortement la relation entre l'observance thérapeutique et le risque fracturaire [326]. Ainsi, Curtis et al.[326] montrent une relation linéaire entre l'observance et le risque fracturaire en considérant le MPR comme une variable dépendante du temps (comme dans l'étude de Rabenda et al.) et une relation non-linéaire, proche de celle de Curtis et al., lorsque le MPR est uniquement mesuré à la fin de l'étude. Des études futures seront par conséquent nécessaires pour éclairer cette relation.

Nos résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu des hypothèses retenues. Tout d'abord, un ajustement a été réalisé pour prendre en compte l'adhérence imparfaite des essais cliniques. Sur la base de cet ajustement, le traitement par bisphosphonate oral est supposé réduire le risque fracturaire à une valeur de MPR de 100% de 35% pour les fractures de hanche et de 81% pour les fractures de vertèbre clinique. Ces valeurs sont toutefois assez similaires à celles obtenues pour une injection annuelle d'acide zolédronique (un bisphosphonate), estimées respectivement à 41% et 77% [327]. D'autres hypothèses supposent que les patientes qui arrêtent leur traitement n'en recevront plus par la suite, l'absence d'efficacité pour les patientes arrêtant leur traitement dans les trois premiers mois et une relation proportionnelle entre le coût du traitement et l'observance thérapeutique. Bien que ces hypothèses peuvent avoir un impact sur l'ICER, elles n'influencent pas les conclusions générales de cette étude. Par ailleurs, une autre limitation potentielle résulte de l'absence d'effet de l'âge sur l'impact de la non-adhérence. Une étude récente suggère un bénéfice différencié de l'adhérence selon l'âge des individus ainsi que pour les fractures autres que celles de hanche et de vertèbre [326].

En conclusion, les résultats de notre analyse suggèrent que la faible adhérence thérapeutique peut être considérée, probablement bien plus que l'efficacité anti-fracturaire, comme le principal obstacle à une prise en charge adéquate de l'ostéoporose. Cette constatation est confirmée par une étude récente suggérant un impact clinique similaire à la suite d'une amélioration de 20% de la persistance thérapeutique ou d'une amélioration de 20,2% de l'efficacité anti-fracturaire [328]. Des stratégies d'optimisation de l'adhérence sont par conséquent devenues nécessaires. Etant donné que ces stratégies ont un coût additionnel, il est important de chiffrer dans quelle mesure ces stratégies seraient acceptables pour la collectivité. Telle est la visée du Chapitre 3 qui a également pour objectif d'estimer, de manière plus précise, l'impact clinique et économique de la faible adhérence observée pour les bisphosphonates oraux en Belgique.

Chapitre 3

Estimation de l'impact clinique et économique de la faible adhérence aux bisphosphonates oraux, et du potentiel économique de stratégies d'optimisation de l'adhérence

Cette étude a un double objectif : d'une part, estimer l'impact clinique et économique de la faible adhérence observée pour les bisphosphonates oraux en Belgique, et d'autre part, examiner le potentiel économique de stratégies d'optimisation de l'adhérence selon leur coût et leur effet sur l'adhérence.

V.3.1. Matériels et méthodes

V.3.1.1. Population cible

La population cible est supposée se répartir uniformément entre les âges de 55 et 85 ans et avoir soit un T-score de DMO $\leq -2,5$, soit un antécédent de fracture vertébrale prévalente, conformément aux deux conditions du remboursement d'un traitement de l'ostéoporose. L'ajustement du risque fracturaire pour ces populations est expliqué en détail à la section II.2.4.

V.3.1.2. Traitement par alendronate

Les femmes traitées sont supposées recevoir de l'alendronate, un bisphosphonate oral administré quotidiennement ou hebdomadairement, pendant trois ans au maximum. L'efficacité clinique de l'alendronate, dans le traitement des femmes ostéoporotiques, est extraite d'une récente méta-analyse qui suggère une réduction du risque de fracture de hanche de 38% (RR 0,62, IC à 95% : 0,40-0,96), du risque de fracture vertébrale clinique de 45% (RR 0,55, IC à 95% : 0,40-0,66), du risque de fracture de l'avant-bras de 15% (RR 0,85, IC à

95% : 0,67-1,09) et du risque d'autres fractures de 17% (RR 0,83, IC à 95% : 0,74-0,93) [284]. L'efficacité du traitement est supposée se réduire de manière linéaire après l'arrêt du traitement pendant une période similaire à celle de la prise du traitement, conformément aux résultats des études cliniques [131-133].

Le coût annuel de l'alendronate est estimé, au moment de l'analyse, à €308,3 (Fosamax[®], emballage de 12 comprimés hebdomadaires de 70 mg [285]). Le traitement est également associé à une visite annuelle chez le médecin (€20) et à un examen densitométrique (€47) tous les deux ans. Aucun effet secondaire n'est intégré dans l'analyse, étant donné qu'aucune différence significative n'a été démontrée dans les essais cliniques entre les patientes traitées par alendronate et le groupe contrôle [79, 229, 231]. Des troubles oesophagiens sont cependant une cause fréquente d'arrêt du traitement [128], mais leur impact en termes de coût et de qualité de vie est négligeable.

V.3.1.3. Adhérence thérapeutique

L'adhérence des patientes traitées par alendronate provient d'une étude belge [232] qui, pour rappel, englobe les femmes post-ménopausées, âgées de plus de 45 ans, qui ont reçu une première prescription d'alendronate (comprimé quotidien ou hebdomadaire) entre avril 2001 et juin 2004 [232]. Afin de modéliser l'adhérence, celle-ci est décomposée en persistance et observance. La méthodologie employée et les données utilisées pour modéliser l'adhérence thérapeutique sont similaires à celles retenues à la section III.4.2. Par souci de clarté, elles sont toutefois reprises ci-dessous.

Parmi les femmes débutant un traitement par alendronate, 42,5% l'arrêtent dans les six premiers mois [232]. Aucune efficacité thérapeutique n'est supposée pour ces femmes; par contre, elles doivent supporter le coût de trois mois de traitement, conformément aux hypothèses récemment suggérées [287]. Le taux de persistance chute ensuite à 39,4%, 25,5% et à 18,3% respectivement après un an, deux ans et trois ans de traitement. Il est supposé que les patientes qui arrêtent leur traitement n'en recevront plus ultérieurement.

Les patientes persistantes sont ensuite classées en fonction de leur MPR. Un MPR supérieur à 80% est fréquemment utilisé pour définir un niveau élevé d'observance [289]. La probabilité d'avoir une faible observance (MPR <80%) est estimée à 23,9%, 4,0% et 1,2% dans la première, la deuxième et la troisième année du traitement, respectivement [232]. Ces patientes bénéficient d'une efficacité thérapeutique inférieure. La faible observance est ainsi associée à une augmentation du risque de fracture de hanche de 35% (RR 1,35, IC à 95% : 1,17-1,56),

sur la base des résultats de l'étude belge [232]. Etant donné que cette étude n'a pas estimé l'accroissement associé aux autres fractures, nous supposons, de manière conservatrice, que la faible observance augmente le risque de l'ensemble des autres fractures de 17% (RR 1,17, IC à 95% : 1,09-1,25) [290]. L'efficacité thérapeutique de l'alendronate provenant de la méta-analyse est supposée s'appliquer aux patientes dont le MPR est supérieur à 80%. Ainsi, par exemple, l'alendronate est supposé réduire le risque de fracture de hanche de 38% chez les patientes avec un MPR supérieur à 80%, et seulement de 16% ($0,62 \times 1,35 = 0,837$) pour les patientes avec un MPR inférieur à 80%. Pour les femmes avec un MPR inférieur à 80%, le coût du traitement est également réduit de 20%.

V.3.1.4. Analyses

Dans un premier temps, nous estimons les coûts (coût total, et coût du traitement et des fractures) et les résultats (nombre de fractures et QALY) associés à trois scénarios : l'absence de traitement, le traitement par bisphosphonate oral sous l'hypothèse d'adhérence réelle d'une part et sous l'hypothèse d'adhérence totale d'autre part; celle-ci suggérant que tous les patients prennent leur traitement de manière optimale pendant trois ans. Chaque modèle est simulé à 10 reprises avec 200.000 patientes pour permettre des mesures de variabilité (et notamment la construction d'un IC à 95%).

L'ICER est ensuite calculé entre le scénario d'adhérence réelle et l'absence de traitement, et entre les scénarios d'adhérence totale et réelle. Des analyses de sensibilité estiment l'efficacité entre l'adhérence totale et l'adhérence réelle dans des sous-populations de femmes âgées de 60, 70 et 80 ans ayant soit un antécédent de fracture vertébrale prévalente, soit un T-score de DMO égale à -2,5. Les estimations moyennes et les IC à 95% sont calculés pour chaque simulation. Des analyses de sensibilité probabilistes sont également réalisées et sont présentées sous forme de CEACs.

Dans un second temps, des analyses additionnelles évaluent l'efficacité potentielle de stratégies d'optimisation de l'adhérence selon leur coût annuel (de €0 à €300) et leur effet sur l'adhérence (améliorations de l'adhérence réelle de 10%, 25% et 50%). Nous n'avons pas estimé spécifiquement l'ICER d'une stratégie d'optimisation de l'adhérence spécifique mais nous avons plutôt explorer le potentiel économique de telles stratégies, suggérant que ces stratégies existent ou peuvent être développées. Elles incluent notamment des programmes éducationnels et des nouveaux médicaments au caractère plus convivial.

V.3.2. Résultats

V.3.2.1. Cas de base

Le Tableau V.2. résume pour les trois scénarios simulés les résultats obtenus. Les valeurs moyennes sont estimées pour chacun des scénarios, et les valeurs marginales sont calculées pour le scénario d'adhérence réelle par rapport à l'absence de traitement et entre les scénarios d'adhérence totale et réelle.

Tableau V.2 Estimation du coût, du nombre de fractures, du QALY, et de l'ICER pour l'absence de traitement et un traitement par bisphosphonate oral sous les hypothèses d'adhérence réelle et totale

	Scénario			Analyse marginale	
	PT	AR	AT	AR vs PT	AT vs AR
Coût du Tr	0	468,88	970,18	468,88	501,30
Coût des Fx	10.194,79	9.862,55	9 353,10	-332,23	-509,46
Coût total	10.194,79	10.331,43	10.323,28	136,65	-8,16
Fx de hanche	0,3961	0,3866	0,3714	-0,0095	-0,0152
Fx totale	1,1203	1,0974	1,0604	-0,0229	-0,0370
QALYs	10,6036	10,6170	10,6366	0,0134	0,0196
ICER				10.279	-428
(IC à 95%)				(7.536-14.197)	(-1.732, 689)

AR Adhérence Réelle, AT Adhérence Totale, Fx Fracture, PT Pas de Traitement

Le coût (en €) moyen d'un patient (estimé sur sa vie restante) est estimé à 10.195 (IC à 95% : 10.122-10.283) pour l'absence de traitement, à 10.331 (IC à 95% : 10.261-10.384) pour le scénario d'adhérence réelle, et à 10.323 (IC à 95% : 10.252-10.375) pour le scénario d'adhérence totale. Le coût total s'avère ainsi inférieur dans le scénario d'adhérence totale par rapport au scénario d'adhérence réelle compte tenu du fait que les coûts épargnés du traitement de fractures additionnelles résultant de la non-adhérence (509,46) excèdent les coûts du traitement additionnel résultant d'une adhérence supérieure (501,30).

L'efficacité est mesurée en nombre de fractures de hanche et totales, et en QALY. Le nombre moyen de fractures de hanche est estimé à 0,3961 (IC à 95% : 0,3938-0,3993) pour l'absence de traitement, à 0,3866 (IC à 95% : 0,3843-0,3896) pour l'adhérence réelle, et à 0,3714 (IC à 95% : 0,3693-0,3743) pour l'adhérence totale. Les valeurs équivalentes pour l'ensemble des fractures sont de 1,1203 (IC à 95% : 1,1143-1,1268), 1,0974 (1.0910-1.1037) et 1,0604 (1,0544-1,0667), respectivement. Par conséquent, le nombre de fractures de hanche et totales évitées sous l'hypothèse d'une adhérence réelle représente respectivement 38,4% (IC à 95% :

36,8%-41,0%) et 38,2% (IC à 95% : 37,7%-39,0%) des valeurs estimées avec l'adhérence totale. Le niveau de QALY moyen, actualisé à un taux annuel de 1,5%, est estimé à 10,6036 pour l'absence de traitement, 10,6170 pour le scénario d'adhérence totale et 10,6366 pour le scénario d'adhérence totale. Le gain de QALY obtenu avec le scénario d'adhérence réelle représente 40,8% (IC à 95% : 36,2%-45,8%) de celui estimé sous l'hypothèse d'adhérence totale.

Par rapport à l'absence de traitement, le scénario d'adhérence réelle est associé à un coût additionnel de €136,65 et un gain de QALY de 0,0134, donnant une valeur de l'ICER de €10.279 par QALY gagné (IC à 95% : 7.536-14.197). Le scénario d'adhérence totale est, quant à lui, associé à un coût inférieur et à un QALY supérieur par rapport au scénario d'adhérence réelle, débouchant sur une valeur négative de l'ICER de €-428 par QALY gagné (IC à 95% : -1.732, 689). L'adhérence totale est ainsi dite *cost-saving* par rapport à l'adhérence réelle.

V.3.2.2. Analyses de sensibilité univariées et probabilistes

Le coût (en €) par QALY gagné du scénario d'adhérence totale, par rapport à l'adhérence réelle, est sensible au risque de la population simulée (Tableau V.3). Ainsi, pour les femmes ayant un T-score de DMO de -2,5 et pas d'antécédent fracturaire, l'ICER est estimé à 24.001 (IC à 95%: 19.375-26.909), à 11.975 (IC à 95%: 9.115-15.320) et à -2.830 (IC à 95%: -4.551, 1.840) aux âges de 60, 70 et 80 ans, respectivement. Les mêmes valeurs sont de 19.744 (IC à 95%: 16.790-23.905), 3.965 (IC à 95%: 2.477-5.187) et -17 691 (IC à 95%: -20.985, -16.080) pour les femmes ayant un antécédent de fracture vertébrale prévalente.

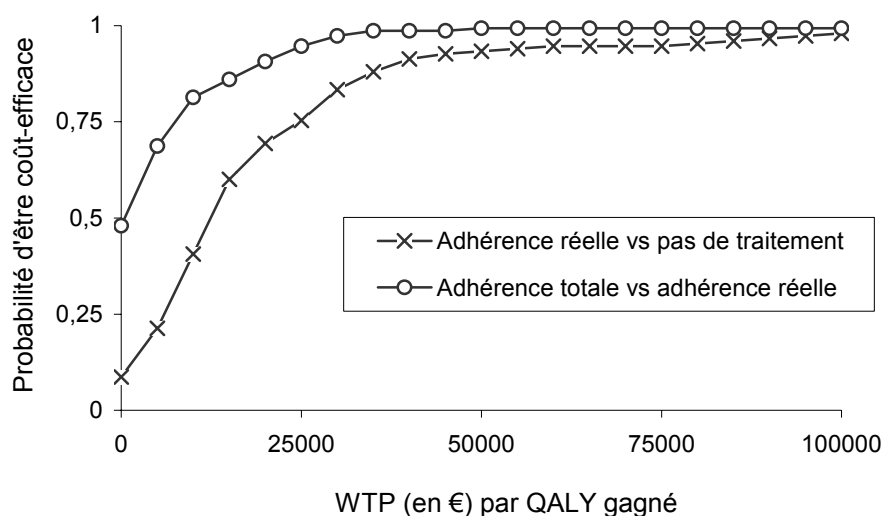
Tableau V.3 ICER de l'adhérence totale par rapport à l'adhérence réelle pour les femmes âgées de 60 à 80 ans ayant un T-score de -2,5 ou une fracture vertébrale prévalente

	Age		
	60 ans	70 ans	80 ans
Fracture vertébrale prévalente	19.744	3.965	-17.691
(IC à 95%)	(16.790, 23.905)	(2.477; 5.187)	(-20.985, -16.080)
T-score = -2,5	24.001	11.975	-2.802
(IC à 95%)	(19.375, 26.906)	(9.115, 15.320)	(-4.551, -1.840)

Les CEACs montrent la probabilité d'être coût-efficace en fonction de la propension sociétale à investir par QALY gagné (Figure V.6). Le scénario d'adhérence réelle est efficient, par

rapport à l'absence de traitement, dans 69,3%, 83,3% et 92,3% des cas pour des WTP de €20.000, €30.000 et €40.000 par QALY gagné, respectivement. Le scénario d'adhérence totale est *cost-saving* (ICER négatif), par rapport au scénario d'adhérence réelle, dans 48% des simulations; en d'autres termes, l'ICER est négatif dans 72 des 150 simulations. La probabilité que l'adhérence totale soit coût-efficace augmente à 97,3% pour une WTP de €30.000 par QALY gagné.

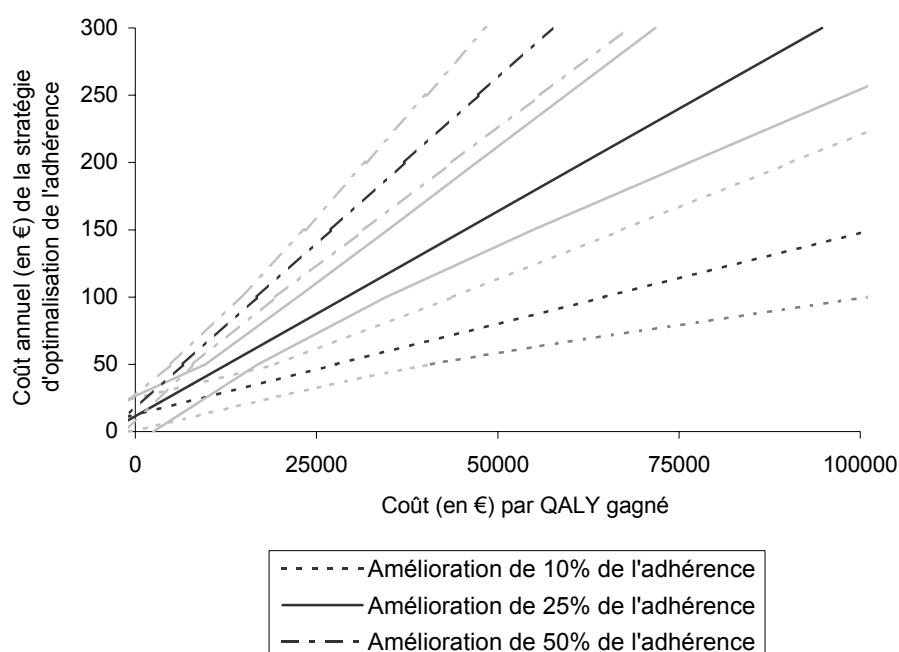
Figure V.6 Courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité de l'adhérence réelle par rapport à l'absence de traitement, et de l'adhérence totale par rapport à l'adhérence réelle



V.3.2.3. Stratégies d'optimisation de l'adhérence thérapeutique

La Figure V.7 présente l'ICER de stratégies d'optimisation de l'adhérence selon leur coût et leur effet sur l'adhérence. Le coût (en €) par QALY gagné de ces stratégies est représenté graphiquement par les lignes noires, et les lignes grises représentent les limites inférieures et supérieures de l'IC à 95%. Ainsi, par exemple, une intervention qui améliore l'adhérence de 25% est associée à un ICER de €/QALY 12.653 (IC à 95% : 9.689-16.909) et €/QALY 29.073 (IC à 95% : 22.374, 34.586) si elle coûte €50 et €100 par année, respectivement. Pour des stratégies potentielles associées à un accroissement de 50% des taux d'adhérence, leur ICER est estimée à €/QALY 16.768 (IC à 95% : 14.417-19.359) et €/QALY 37.142 (IC à 95% : 31.797-43.657) pour un coût annuel additionnel de €100 et de €200, respectivement.

Figure V.7 ICER de stratégies d'optimisation de l'adhérence thérapeutique, selon leur coût et leur effet sur l'adhérence



L'ICER est représenté graphiquement par la ligne noire, et les limites supérieures et inférieures de l'IC à 95% sont représentées par les lignes grises

V.3.3. Discussion

Les résultats de cette étude suggèrent que la faible adhérence thérapeutique réduit, de près de 60%, les bénéfices cliniques potentiels (exprimés en nombre de fractures et en QALY) d'un traitement par bisphosphonate oral. De plus, bien que les bisphosphonates oraux s'avèrent efficaces dans les conditions de vie réelle, ils deviennent encore plus efficaces avec une adhérence supérieure; le scénario d'adhérence totale s'avère en effet *cost-saving* par rapport au scénario d'adhérence réelle. Des stratégies d'optimisation de l'adhérence sont par conséquent nécessaires afin de réduire le poids sociétal de la faible adhérence associée aux bisphosphonates oraux. Etant donné que ces stratégies ont un coût additionnel, nous avons estimé dans quelle mesure ce coût serait acceptable pour la collectivité.

Notre analyse fournit ainsi un cadre théorique intéressant pour évaluer l'efficacité de stratégies d'optimisation de l'adhérence selon leur coût annuel et leur effet sur l'adhérence. Nous n'avons pas estimé spécifiquement l'ICER d'une stratégie d'optimisation de l'adhérence mais nous avons plutôt exploré le potentiel économique de telles stratégies,

suggérant que ces stratégies existent ou peuvent être développées¹⁰. Nos résultats suggèrent que des stratégies qui optimisent l'adhérence seront probablement efficaces pour un coût annuel additionnel de l'ordre de €100 à €150.

Nos résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence compte tenu des hypothèses retenues sur l'adhérence thérapeutique. Elles ont déjà été présentées à la section III.4.5. et sont reprises ci-dessous par souci de clarté. Tout d'abord, il est supposé que les patientes qui arrêtent leur traitement n'en recevront plus par la suite. Dans l'étude observationnelle, les patientes sont qualifiées de « non-persistantes » si elles ne prennent pas leur traitement pendant 5 semaines consécutives [232]. Cette durée fait partie des plus longues parmi toutes les études ayant estimé la persistance aux bisphosphonates oraux [289]. Toutefois, on ne peut exclure que des patientes recommenceront leur traitement au delà de cette période. Ainsi, une étude récente a identifié des patientes qui prennent leur traitement par bisphosphonate oral de manière cyclique [292]. De telles patientes peuvent affecter nos estimations, mais elles sont difficiles à inclure dans la modélisation car l'efficacité des bisphosphonates utilisés de manière interrompue est inconnue. Ensuite, les patientes sont supposées avoir une faible adhérence si leur MPR est inférieur à 80%. L'observance peut toutefois différer sensiblement entre les individus de ce groupe, ce qui peut influencer l'efficacité thérapeutique et le coût du traitement. Toutefois, une grande majorité des patientes ayant une faible observance, ont un MPR compris entre 50% et 80% [232] et nous n'avons, par conséquent, pas créé des sous-groupes additionnels. Finalement, le coût du traitement est estimé à 100% et 80% du coût annuel du médicament pour les femmes observantes et faiblement observantes, respectivement. Il est, toutefois, probable que certaines patientes ne supportent pas l'intégralité de ce coût. Malheureusement, le niveau de MPR moyen était inconnu et nous avons supposé, de manière conservatrice, un coût de traitement élevé.

¹⁰ Nous reviendrons sur les stratégies d'optimisation de l'adhérence dans la discussion de cette partie V.

Chapitre 4

Discussion

Nos deux analyses ont montré que l'adhérence thérapeutique a un impact considérable sur les résultats cliniques et économiques du traitement de l'ostéoporose. Ainsi, plus de 50% des bénéfices cliniques potentiels d'un traitement par bisphosphonate oral, administré quotidiennement ou hebdomadairement, seraient perdus en raison de la faible adhérence thérapeutique. De plus, la non-adhérence réduit sensiblement l'efficacité d'un traitement anti-ostéoporotique. L'adhérence thérapeutique doit par conséquent constituer une préoccupation majeure des professionnels de santé en charge de l'ostéoporose. Des stratégies d'optimisation de l'adhérence doivent être envisagées, et en fonction de leur coût, peuvent constituer une allocation efficiente des ressources. Nous avons ainsi fourni un cadre théorique permettant d'évaluer l'efficacité de ces stratégies, selon leur coût et leur effet sur l'adhérence. Améliorer l'adhérence thérapeutique est toutefois une tâche difficile et complexe [294]. De nombreux déterminants de la non-adhérence thérapeutique ont été mis en évidence dans la littérature [293, 329] et les stratégies d'optimisation de l'adhérence ne sont pas toujours efficaces [294] et sont, de surcroît, généralement coûteuses. Les raisons de la non-adhérence incluent principalement une fréquence ou un mode d'administration inadéquat, des effets secondaires et un manque de motivation [322, 330]. Parmi les interventions visant à améliorer l'adhérence thérapeutique, on peut citer un meilleur suivi entre les patientes et les professionnels de santé, la mise en place de programmes éducationnels, un contrôle de l'efficacité du traitement (par le biais d'examens densitométriques et/ou de marqueurs osseux), ainsi que le développement de nouveaux médicaments aux dosages et formulations diverses. Tout d'abord, les patientes impliquées dans des programmes éducationnels et/ou de suivi du traitement ont une adhérence supérieure [331]. Il est donc indispensable d'améliorer la communication entre les patientes et les professionnels de santé et d'impliquer les patientes dans la prise de décision. Un résultat favorable à un examen densitométrique [332] ou à des marqueurs osseux contribue également à améliorer l'adhérence [333, 334]. Le remboursement

de ces méthodes permettrait vraisemblablement d'accroître l'adhérence thérapeutique. Finalement, les nouveaux médicaments à fréquence de prises plus importante (mensuelle, trimestrielle, bisannuelle ou annuelle) devraient, en principe, améliorer l'adhérence thérapeutique [101, 295]. Plusieurs études ont, en effet, montré une amélioration de l'adhérence, de manière insuffisante toutefois, par le passage d'une prise quotidienne à une prise hebdomadaire [104, 335] et d'une prise hebdomadaire à une prise mensuelle [336, 337]. L'utilisation de ces nouveaux traitements devraient se traduire par un résultat clinique plus intéressant [338]. Des études futures seront toutefois nécessaires pour évaluer l'adhérence à ces nouveaux traitements et leur efficacité par rapport aux bisphosphonates oraux, certainement moins chers. Les conséquences de la prise de conscience, relativement récente, de la faible adhérence thérapeutique commencent à être évaluées de manière concrète. Ainsi, une étude danoise suggère une amélioration substantielle de la persistance au traitement par bisphosphonate oral au cours de ces dernières années [339]. Celle-ci pourrait résulter de stratégies d'optimisation de l'adhérence et notamment de l'apparition de nouveaux dosages. Nos résultats suggèrent également que l'adhérence thérapeutique doit être systématiquement étudiée et faire partie des analyses pharmaco-économiques. Malheureusement, l'adhérence thérapeutique est, à ce jour, rarement incluse dans les évaluations économiques de l'ostéoporose [287], en dépit de son impact potentiel. Cela peut conduire à des résultats incorrects et à la recommandation de stratégies suboptimales. Mesurer l'adhérence thérapeutique et l'incorporer dans la modélisation économique pose toutefois un certain nombre de challenges [287]. Des données futures seront notamment requises sur les relations entre l'observance thérapeutique et l'efficacité anti-fracturaire, entre la durée du traitement et l'efficacité, et entre l'observance et le coût du traitement. En outre, des données spécifiques à chaque pays sont nécessaires étant donné que de nombreux déterminants, influencés par des conditions locales, affectent les taux d'adhérence [293]. Notre contribution méthodologique est de suggérer une nouvelle approche pour modéliser l'observance thérapeutique. Cette méthode constitue une innovation importante étant donné qu'elle intègre, pour la première fois, des estimations réelles d'observance.

En conclusion, l'adhérence thérapeutique doit constituer une préoccupation majeure pour les professionnels de santé en charge de l'ostéoporose, mais aussi d'autres pathologies. D'autres études ont en effet montré que l'adhérence thérapeutique a des implications cliniques et économiques importantes chez les patients souffrant d'hypertension [340], de transplantation rénale [341] et de diabète mellitus [342].

PARTIE VI

DISCUSSION GENERALE

L'ostéoporose est un véritable problème de santé publique, et sa prévalence est amenée à s'accroître avec le vieillissement de la population. Nous avons ainsi estimé que 44% des femmes belges âgées de 60 ans subiront une fracture à un des trois sites de référence (hanche, vertèbre et avant-bras) au cours de leur vie restante. En particulier, le risque de survenue d'une fracture de hanche aux conséquences humaines, sociales et financières considérables, s'élève à 25%. L'introduction récente de nouveaux médicaments et l'existence de nombreuses stratégies de dépistage nécessitent une évaluation de leur efficacité relative.

Dans ce processus d'évaluation des stratégies de prévention et de traitement de l'ostéoporose, il est important d'intégrer une dimension économique. Celle-ci tend à occuper une place croissante dans la prise de décisions en santé publique. En comparant la rentabilité relative d'actions de santé, l'évaluation économique en santé s'avère utile pour rationaliser l'allocation des ressources disponibles dévolues à une pathologie.

Les évaluations économiques réalisées dans le domaine de l'ostéoporose demeurent toutefois peu nombreuses et la plupart d'entre elles souffrent de limitations inhérentes à la technique de modélisation. Des évaluations de hautes qualités sont dès lors requises afin de fournir un support précis et fiable aux autorités de santé publique. Le développement d'un nouveau modèle pharmaco-économique de l'ostéoporose s'avérerait une étape primordiale et préliminaire à la conduite de nouvelles évaluations économiques. Nous avons ainsi développé et validé un modèle innovant de microsimulation, qui permet de représenter la complexité de l'ostéoporose avec un niveau élevé de précision. Ce modèle a également permis de pallier aux carences épidémiologiques belges, en particulier l'absence de données sur l'incidence fracturaire. L'intérêt pratique de cette thèse de doctorat réside toutefois essentiellement dans ses nombreuses et diverses applications.

Tout d'abord, nous avons montré que les stratégies actuelles de prévention de l'ostéoporose sont à la limite de l'efficacité et qu'elles deviennent largement efficaces lorsque l'on présélectionne les patients soit, par un examen de dépistage par ultrasons, soit par l'utilisation des facteurs de risque cliniques. Nos contributions ont également permis de démontrer l'importance et la nécessité d'un diagnostic précis et d'une prise en charge thérapeutique systématique et optimale.

D'autres analyses suggèrent que le ranélate de strontium et le dénosumab s'avèrent, dans certaines conditions, des options efficaces dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose. Il existe donc un arsenal thérapeutique attrayant et efficace, permettant d'envisager une meilleure prise en charge de l'ostéoporose.

Finalement, nos contributions ont révélé que l'adhérence est un problème majeur non seulement en termes d'efficacité anti-fracturaire mais également en termes d'efficacité dans le dépistage et le traitement de l'ostéoporose. Les bénéfices cliniques potentiels des bisphosphonates oraux, administrés quotidiennement ou hebdomadairement, sont ainsi réduits de plus de 50% en raison de la faible adhérence thérapeutique. En outre, l'efficacité des stratégies de dépistage et de traitement s'accroît considérablement en améliorant l'adhérence thérapeutique. Des stratégies d'optimisation de l'adhérence sont dès lors nécessaires, et leur ratio coût-efficacité pourra être estimé grâce au canevas théorique que nous avons développé.

L'importance des évaluations économiques en santé ne semble plus faire aucun doute. Pourtant, leur utilisation dans le processus de décision de santé demeure, à l'heure actuelle, relativement limitée [343]. Une enquête a été récemment réalisée par le KCE [10] afin d'étudier la place actuelle de l'évaluation économique dans la prise de décision en Belgique. Bien que des efforts pour rationaliser le processus de décision existent, celui-ci demeure un processus interactif délibératif et se base principalement sur la valeur thérapeutique du médicament [10]. Il arrive que le rapport coût-efficacité des soins de santé soit pris en compte par la CRM mais plus rarement par le CTI. Pour ces deux organisations, l'évaluation économique s'avère en outre moins importante que l'impact budgétaire [10]. Le KCE suggère que l'efficacité fasse systématiquement partie des critères de décisions et que les modèles décisionnels devraient être rapportés de manière plus transparente [10].

De nombreuses raisons peuvent expliquer la faible importance accordée aux évaluations économiques en santé. Les décideurs politiques semblent tout d'abord avoir des difficultés quant au rôle à octroyer aux évaluations économiques, quant à la manière dont elles sont réalisées et quant à l'interprétation des résultats [3]. Le manque de transparence et la faible

qualité de certaines évaluations économiques constituent d'autres freins majeurs à leur utilisation dans le processus décisionnel. Le développement récent de nombreuses guidances (générales et spécifiques aux pathologies) favoriseront la réalisation et l'interprétation des évaluations économiques. Le KCE a ainsi fourni un ensemble des recommandations, afin de rendre plus transparentes et de meilleure qualité les évaluations économiques menées en Belgique [15, 25].

D'autres difficultés en matière d'évaluations économiques en santé proviennent du besoin constant de mise à jour, de l'incertitude associée aux résultats et de l'absence d'évaluations propres au pays. Une évaluation économique est réalisée au moyen des données disponibles au moment de l'analyse. L'apparition de nouvelles études et données nécessite une réévaluation fréquente des résultats. A titre d'illustration, du fait de l'introduction d'une formulation générique, le prix de l'alendronate a récemment diminué. Par conséquent, les premières analyses de cette thèse (parties II.2 et II.3), réalisées avec l'ancien prix (plus élevé) de l'alendronate, sous-estiment l'efficacité actuelle des stratégies présentées.

L'incertitude inhérente à l'évaluation économique constitue une autre limitation importante. Les données sont parfois insuffisantes ou trop anciennes pour garantir une fiabilité élevée des résultats. L'incertitude peut également provenir des techniques d'estimation des paramètres et de modélisation. Il est dès lors indispensable de tester la robustesse des résultats et de quantifier et représenter leur incertitude par le biais de techniques statistiques appropriées [7]. Les résultats des analyses de sensibilité sont probablement aussi importants que les résultats du cas de base [3].

Il convient également de s'interroger sur la transférabilité des résultats des évaluations économiques entre pays et sur la nécessité de mener de telles études en Belgique alors qu'elles sont parfois disponibles dans d'autres pays. La transférabilité des résultats des évaluations économiques entre les pays demeure incertaine [25]. De nombreux facteurs peuvent expliquer des différences de l'ICER parmi lesquels des facteurs démographiques et épidémiologiques, la disponibilité des ressources de santé et les variations des pratiques cliniques, les prix et les coûts relatifs ou encore la propension à investir par unité d'efficacité [5, 344]. Par conséquent, l'évaluation économique devrait être propre à chaque pays et recourir au maximum de données locales. Un meilleur accès aux données belges est dès lors indispensable [25].

Une dernière critique fréquemment formulée à l'encontre de l'évaluation est qu'elle place l'intérêt de la société avant l'intérêt de l'individu [3]. En ne remboursant pas un traitement en raison de sa valeur élevée de l'ICER, on risque de pénaliser quelques individus qui auraient

pu bénéficier d'un effet positif du traitement en dépit d'une efficacité moyenne insuffisante. L'évaluation économique recommande des stratégies optimales pour l'ensemble de la société, et idéalement pour des sous-groupes de la population de manière à individualiser au maximum la décision.

Pour permettre une prise de décision parfaitement informée, des analyses complémentaires à l'évaluation économique doivent être réalisées. Aucune décision de santé publique n'est prise uniquement sur la base du rapport coût-efficacité. La décision de rembourser ou non un médicament, ou de manière plus générale une intervention de santé, dépend de nombreux éléments comme bien évidemment la valeur thérapeutique (efficacité et sécurité) mais aussi l'impact budgétaire, la sévérité et l'importance de la maladie, les préférences des patients, les choix politiques et la rentabilité relative du médicament.

Des analyses d'impact budgétaire jouent ainsi un rôle important dans la prise de décision. Elles sont d'ailleurs requises dans les dossiers de demande de remboursement pour un nouveau médicament. Comprendre les préférences des patients pour les traitements de l'ostéoporose et impliquer les patients dans la prise de décision peut également contribuer à optimiser la prise en charge de l'ostéoporose et à améliorer l'adhérence thérapeutique. De nos jours, les patients souhaitent de plus en plus être informés des stratégies thérapeutiques existantes et ils aspirent à jouer un rôle actif dans la prise de décision clinique. La perspective des patients tend ainsi à devenir une autre dimension importante dans le processus décisionnel dans le secteur de la santé. Au cours de la dernière décennie, la méthode des choix discrets (en anglais, « *discrete choice experiment* »), issue de la sphère économique, a été fréquemment utilisée pour étudier les préférences de sous-groupes de patients [345]. Cette approche suggère que les préférences des patients sont déterminées par le niveau de différents attributs de traitement (comme l'efficacité, le coût, les effets secondaires, le dosage et le mode d'administration, etc.) et que les caractéristiques des patients (dont l'âge, le sexe, la santé de l'individu, etc.) influencent leur choix [346]. La méthode des choix discrets peut ainsi contribuer à déterminer les attributs les plus importants et à identifier ce que des sous-groupes de patients préfèrent. Toutefois, se baser uniquement sur les préférences collectives lors d'une consultation entre un patient et son médecin est insuffisant, et ne permet pas de tenir compte des préférences propres à chaque individu. En informant les patients individuels sur les traitements alternatifs et leurs résultats, et en les impliquant dans la prise de décision, des outils d'aides décisionnels permettent d'améliorer la satisfaction des patients et les résultats d'interventions de santé [347, 348]. Un prochain séjour de recherche aura pour objectif

d'étudier les préférences des patients au traitement de l'ostéoporose en déterminant d'une part les attributs des traitements les plus importants au moyen de la méthode des choix discrets, et d'autre part en développant un outil d'aide décisionnel pour aider le patient à choisir le traitement le plus approprié.

De nouvelles contributions à l'évaluation économique de la prise en charge de l'ostéoporose pourront également être apportées. Le prolongement naturel de nos analyses consisterait à les étendre aux hommes et à d'autres pays. Approximativement un quart des fractures ont lieu chez les hommes et les conséquences des fractures semblent plus sévères [60, 349]. L'absence de données sur l'efficacité anti-fracturaire chez les hommes demeure toutefois la principale limitation de l'extrapolation des résultats des femmes aux hommes [350] et de la mise en œuvre d'évaluations économiques. La validation récente du modèle FRAX[®], dans la population belge, ouvre également de nouvelles perspectives aux évaluations économiques. Ainsi, ce modèle permettra d'identifier des nouvelles populations susceptibles d'être traitées de manière efficiente. Des évaluations économiques seront également utiles afin d'évaluer un seuil de décision à partir duquel il est efficient de traiter. Il s'agira d'un exercice complexe car la détermination de ce seuil dépend de l'âge de l'individu, de la propension sociétale à investir par QALY gagné (non définie en Belgique) et des spécificités du traitement. Finalement, l'apparition de nouvelles stratégies de prise en charge de l'ostéoporose, de nouvelles études et données empiriques nécessiteront la mise à jour de nos résultats et probablement une adaptation de notre modèle. En conséquence, les perspectives de recherche sous-jacentes à cette thèse de doctorat, et de manière plus générale des évaluations économiques en santé, sont nombreuses et variées.

PARTIE VII

CONCLUSION GENERALE

L'évaluation économique occupe une place croissante dans la prise de décisions de santé publique. En évaluant la rentabilité relative d'interventions de santé, cette discipline s'avère essentielle pour rationaliser l'allocation des ressources disponibles afin de maintenir un système de soins de santé de qualité et accessible à tous. En apportant une dimension supplémentaire et complémentaire, l'évaluation économique permet une décision plus éclairée et ainsi probablement meilleure.

La présente thèse avait pour objectif de contribuer à l'évaluation économique de la prise en charge de l'ostéoporose et ainsi d'aider les preneurs de décisions à allouer efficacement les ressources financières consacrées à cette maladie. Les informations contenues dans cette thèse peuvent également s'avérer utiles pour sensibiliser la population générale, le corps médical et les autorités de santé publique à l'importance du dépistage de l'ostéoporose et d'un suivi adéquat, ainsi qu'aux rôles et aux enjeux de l'évaluation économique dans le processus décisionnel en santé.

Les conclusions résultant des travaux exposés dans cette thèse sont nombreuses, et les principales sont reprises ci-dessous :

- 44% des femmes belges âgées de 60 ans subiront une fracture à un des trois sites de référence (hanche, vertèbre et avant-bras) au cours de leur vie restante, en supposant que l'incidence fracturaire augmente de 1% par année. En particulier, le risque de survenue d'une fracture de hanche s'élève à 25% (section II.5)
- Les tendances relatives à la mortalité ont un impact significatif sur le risque à long terme de survenue de fractures (section II.5)

- Peu d'études ont estimé l'impact des fractures sur les valeurs d'utilité, et de surcroît celles-ci souffrent de faiblesses liées à la taille de l'échantillon, au temps écoulé depuis la fracture ou à la nature de la fracture étudiée (section II.3)
- Un modèle de microsimulation permet de représenter la complexité de l'ostéoporose avec un niveau élevé de précision, de manière à garantir la fiabilité des évaluations économiques (section II.2)
- La campagne de dépistage de l'ostéoporose menée en Province de Liège est efficiente à condition que l'ensemble des recommandations des autorités de santé de la Province de Liège (à savoir poser un geste de diagnostic après un dépistage positif par ultrasons et traiter l'ensemble des femmes diagnostiquées comme ostéoporotiques) soient respectées et que les patientes prennent leur traitement de manière optimale (section III.2)
- L'efficacité du dépistage de l'ostéoporose s'améliore considérablement dans le cas où une sélection serait effectuée sur la base d'un ou plusieurs facteurs de risque cliniques. Ainsi, un dépistage de masse de l'ostéoporose par densitométrie est efficient pour les femmes belges âgées de plus de 65 ans, et pour celles âgées de 55 à 65 ans présentant un ou plusieurs facteurs de risque cliniques (sections III.2 et III.4)
- En raison de contraintes techniques et budgétaires, un dépistage par ultrasons combiné à une densitométrie pour les patients à risque est une alternative efficiente au dépistage de masse par densitométrie, à la condition d'utiliser une valeur seuil d'USQ de -1,0 ou de -1,5 (section III.3)
- Le ranélate de strontium est une stratégie efficiente, par rapport à l'absence de traitement, dans le traitement des femmes post-ménopausées âgées de plus de 70 ans (section IV.2)
- Le ranélate de strontium est efficient, par rapport au risédronate, chez les femmes belges âgées de plus de 75 ans (section IV.3)
- Le dénosumab est efficient, par rapport à l'absence de traitement, pour la prévention et le traitement de femmes post-ménopausées (section IV.4)
- La faible adhérence thérapeutique au traitement anti-ostéoporotique limite considérablement leur efficacité clinique potentielle et engendre un accroissement substantiel de l'efficacité du traitement. Ainsi, plus de 50% des bénéfices cliniques potentiels des bisphosphonates, administrés quotidiennement ou hebdomadairement, seraient perdus en raison de la faible adhérence thérapeutique. Des stratégies d'optimisation de l'adhérence doivent être envisagées, et en fonction de leur coût, peuvent constituer une allocation efficiente des ressources (section V)

REFERENCES

1. INAMI. Généralités sur les médicaments.
<http://www.inami.fgov.be/drug/fr/drugs/general-information/general/index.html>.
Accès: mars 2009
2. Eco-Santé OCDE 2007
3. Annemans L. L'économie de la santé pour les non économistes. Une introduction aux notions, aux méthodes et aux écueils de l'évaluation économique en santé. Gent: Academia Press 2008
4. ISPOR Website. http://www.ispor.org/member_profile.asp. Accès: mars 2009
5. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. Methods for the economic evaluation of health care programmes, 3th edition. New-York: Oxford University Press 2007
6. Weinstein MC. Principles of cost-effective resource allocation in health care organizations. *Int J Technol Assess Health Care* 1990;6:93-103
7. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Modelling methods for health economic evaluation. New-York: Oxford University Press 2006
8. Coons SJ, Rao S, Keininger DL, Hays RD. A comparative review of generic quality-of-life instruments. *Pharmacoeconomics* 2000;17:13-35
9. Brazier J, Usherwood T, Harper R, Thomas K. Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1115-28
10. Cleemput I, Neyt M, Thiry N, De Laet C, Leys M. Valeurs seuils pour le rapport coût-efficacité en soins de santé. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). KCE Reports 100B (D/2008/10.273/95) 2008
11. Raftery J. NICE: faster access to moder treatments? Analysis of guidance on health technologies. *Br Med J* 2001;323:1300-1303
12. Strom O, Borgstrom F, Sen SS, Boonen S, Haentjens P, Johnell O, et al. Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries--an economic evaluation based on the fracture intervention trial. *Osteoporos Int* 2007;18:1047-61
13. Weinstein MC. How much are Americans willing to pay for a quality-adjusted life year? *Med Care* 2008;46:343-5
14. World Health Organization. Macroeconomics and Health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva 2001
15. Cleemput I, Van Wilder P, Vrijens F, Huybrechts M, Ramaekers D. Recommandations pour les évaluations pharmaco-économiques en Belgique. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). KCE reports 78B (D/2008/10.273/24) 2008
16. Jurion B. Economie Politique: 3^{ème} édition. Bruxelles: De Boeck Université 2006

17. O'Brien B. Economic evaluation of pharmaceuticals. Frankenstein's monster or vampire of trials? *Med Care* 1996;34:DS99-108
18. Soto J. Health economic evaluations using decision analytic modeling. Principles and practices--utilization of a checklist to their development and appraisal. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18:94-111
19. Sheldon TA. Problems of using modelling in the economic evaluation of health care. *Health Econ* 1996;5:1-11
20. Sculpher MJ, Claxton K, Drummond M, McCabe C. Whither trial-based economic evaluation for health care decision making? *Health Econ* 2006;15:677-87
21. Decision analytic modelling in the economic evaluation of health technologies. A consensus statement. Consensus Conference on Guidelines on Economic Modelling in Health Technology Assessment. *Pharmacoeconomics* 2000;17:443-4
22. Brennan A, Akehurst R. Modelling in health economic evaluation. What is its place? What is its value? *Pharmacoeconomics* 2000;17:445-59
23. Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, Prince RL, Sheldon TA, Szucs T, et al. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. *Health Econ* 1997;6:217-27
24. Smith R. New BMJ policy on economic evaluations. *BMJ* 2002;325:1124
25. Cleemput I, van Wilder P, Huybrechts M, Vrijens F. Belgian methodological guidelines for pharmacoeconomic evaluations: toward standardization of drug reimbursement requests. *Value Health* 2009;12:441-49
26. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess* 2004;8:1-158
27. Sculpher M, Fenwick E, Claxton K. Assessing quality in decision analytic cost-effectiveness models. A suggested framework and example of application. *Pharmacoeconomics* 2000;17:461-77
28. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. *Value Health* 2003;6:9-17
29. Karnon J, Brown J. Selecting a decision model for economic evaluation: a case study and review. *Health Care Manag Sci* 1998;1:133-40
30. Naimark D, Krahn MD, Naglie G, Redelmeier DA, Detsky AS. Primer on medical decision analysis: Part 5--Working with Markov processes. *Med Decis Making* 1997;17:152-9
31. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993;13:322-38
32. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998;13:397-409
33. Caro JJ. Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. *Pharmacoeconomics* 2005;23:323-32
34. Stahl JE. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. *Pharmacoeconomics* 2008;26:131-48
35. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ* 2006;15:1295-310
36. Weinstein MC. Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 2006;24:1043-53
37. Drummond M, Jonsson B, Rutten F. The role of economic evaluation in the pricing and reimbursement of medicines. *Health Policy* 1997;40:199-215

38. Drummond M, Dubois D, Garattini L, Horisberger B, Jonsson B, Kristiansen IS, et al. Current trends in the use of pharmacoeconomics and outcomes research in europe. *Value Health* 1999;2:323-32
39. DiMasi JA, Caglarcan E, Wood-Armany M. Emerging role of pharmacoeconomics in the research and development decision-making process. *Pharmacoeconomics* 2001;19:753-66
40. Fenwick E, Claxton K, Sculpher M. Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Econ* 2001;10:779-87
41. Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics* 2000;17:479-500
42. Fenwick E, O'Brien BJ, Briggs A. Cost-effectiveness acceptability curves--facts, fallacies and frequently asked questions. *Health Econ* 2004;13:405-15
43. Briggs A. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: statistical representation of parameter uncertainty. *Value Health* 2005;8:1-2
44. Claxton K, Sculpher M, McCabe C, Briggs A, Akehurst R, Buxton M, et al. Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. *Health Econ* 2005;14:339-47
45. Zethraeus N, Johannesson M, Jonsson B, Lothgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics* 2003;21:39-48
46. KCE Website. http://www.kce.fgov.be/index_fr.aspx?SGREF=3449&CREF=4194. Accès: avril 2009
47. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1991;1:114-7
48. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16 Suppl 2:S3-7
49. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, Hornig J, McElhaney JE, Brant R, et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:283-8
50. Autier P, Haentjens P, Bentin J, Baillon JM, Grivegnee AR, Closon MC, et al. Costs induced by hip fractures: a prospective controlled study in Belgium. Belgian Hip Fracture Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:373-80
51. Boonen S, Autier P, Barette M, Vanderschueren D, Lips P, Haentjens P. Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study. *Osteoporos Int* 2004;15:87-94
52. Fierens J, Broos PL. Quality of life after hip fracture surgery in the elderly. *Acta Chir Belg* 2006;106:393-6
53. Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ* 1993;307:1248-50
54. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K, et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 1998;128:793-800
55. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersson C, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004;15:38-42
56. Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, et al. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res* 2005;20:557-63
57. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992;7:221-7

58. Guggenbuhl P, Meadeb J, Chales G. Osteoporotic fractures of the proximal humerus, pelvis, and ankle: epidemiology and diagnosis. *Joint Bone Spine* 2005;72:372-5
59. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12:417-27
60. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-33
61. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC, Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988;81:1804-9
62. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9
63. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004;35:375-82
64. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15:721-39
65. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005;16:737-42
66. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:155-62
67. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004;35:1029-37
68. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:1330-8
69. Huang Z, Himes JH, McGovern PG. Nutrition and subsequent hip fracture risk among a national cohort of white women. *Am J Epidemiol* 1996;144:124-34
70. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, Ensrud KE, Bauer DC. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998;129:81-8
71. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton IL, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893-9
72. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* 2000;11:669-74
73. Melton LJ, 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992;7:1005-10
74. SEER cancer Statistics Review. Lifetime Risk of Being Diagnosed With Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1745
75. Melton LJ, 3rd, Gabriel SE, Crowson CS, Tosteson AN, Johnell O, Kanis JA. Cost-equivalence of different osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2003;14:383-8
76. Reginster JY, Gillet P, Ben Sedrine W, Brands G, Ethgen O, de Froidmont C, et al. Direct costs of hip fractures in patients over 60 years of age in Belgium. *Pharmacoeconomics* 1999;15:507-14
77. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367:2010-8
78. Gillet P, Reginster JY. Increased number of hip fractures. *Lancet* 1999;353:2160-1
79. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399-428
80. World Health Organization, Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129

81. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000;11:192-202
82. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Jr., Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761-8
83. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1998;8:468-89
84. Boonen S, Kaufman JM, Reginster JY, Devogelaer JP. Patient assessment using standardized bone mineral density values and a national reference database: implementing uniform thresholds for the reimbursement of osteoporosis treatments in Belgium. *Osteoporos Int* 2003;14:110-5
85. Reginster JY, Janssen C, Deroisy R, Zegels B, Albert A, Franchimont P. Bone mineral density of the spine and the hip measured with dual energy X-ray absorptiometry: normal range and fracture threshold for western European (Belgian) postmenopausal females. *Clin Rheumatol* 1995;14:68-75
86. Goemaere S, Vanderschueren D, Kaufman JM, Reginster JY, Boutsen Y, Poriau S, et al. Dual energy x-ray absorptiometry-based assessment of male patients using standardized bone density values and a national reference database. *J Clin Densitom* 2007;10:25-33
87. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993;341:72-5
88. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16:581-9
89. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929-36
90. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004;34:195-202
91. ECODATA, La population. Direction Générale et Statistique et Information économique, SPF Economie, PME, Classes moyennes et Energie. <http://ecodata.mineco.fgov.be/mdf/Population.jsp>. Accès: septembre 2009
92. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:1395-408
93. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385-97
94. Johansson H, Kanis J, McCloskey E, Oden A, Devogelaer JP, Kaufman JM, et al. A FRAX model for the assessment of fracture probability in Belgium. *Osteoporos Int* 2009; Soumis pour publication
95. Neuprez A, Johansson H, Kanis J, McCloskey E, Oden A, Bruyere O, et al. Rationalisation du remboursement des médicaments de l'ostéoporose: de la mesure isolée de la densité osseuse à l'intégration des facteurs cliniques de risque fracturaire. Validation de l'algorithme FRAX. *Rev Med Liege* 2009;64:612-619
96. Reginster JY. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *BMJ* 2005;330:859-60
97. Deprez X, Fardellone P. Nonpharmacological prevention of osteoporotic fractures. *Joint Bone Spine* 2003;70:448-57

98. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673-84
99. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-62
100. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-765
101. Reginster JY, Rabenda V. [Adherence to treatment in osteoporosis influence on efficiency]. *Rev Med Suisse* 2005;1:2278-81
102. Rabenda V, Vanoverloop J, Fabri V, Mertens R, Sumkay F, Vannecke C, et al. Low incidence of anti-osteoporosis treatment after hip fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:2142-8
103. Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, Bouvenot G, Burlet N, Cahall D, et al. Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int* 2007;18:1311-7
104. Rabenda V, Hiligsmann M, Reginster JY. Poor adherence to oral bisphosphonate treatment and its consequences: a review of the evidence. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2303-15
105. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:1645-52
106. Cleemput I, Kesteloot K, DeGeest S. A review of the literature on the economics of noncompliance. Room for methodological improvement. *Health Policy* 2002;59:65-94
107. Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature. *Health Econ* 2001;10:601-15
108. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11:44-7
109. INAMI. <http://www.inami.fgov.be> Accès: septembre 2009
110. Zethraeus N, Ben Sedrine W, Caulin F, Corcaud S, Gathon HJ, Haim M, et al. Models for assessing the cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13:841-57
111. Zethraeus N, Borgstrom F, Strom O, Kanis JA, Jonsson B. Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis--a review of the literature and a reference model. *Osteoporos Int* 2007;18:9-23
112. Schousboe JT. Cost effectiveness of screen-and-treat strategies for low bone mineral density: how do we screen, who do we screen and who do we treat? *Appl Health Econ Health Policy* 2008;6:1-18
113. Fleurence RL, Iglesias CP, Johnson JM. The cost effectiveness of bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2007;25:913-33
114. Fleurence RL, Iglesias CP, Torgerson DJ. Economic evaluations of interventions for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature. *Osteoporos Int* 2006;17:29-40
115. Tosteson AN, Rosenthal DI, Melton LJ, 3rd, Weinstein MC. Cost effectiveness of screening perimenopausal white women for osteoporosis: bone densitometry and hormone replacement therapy. *Ann Intern Med* 1990;113:594-603

116. Tosteson AN, Weinstein MC. Cost-effectiveness of hormone replacement therapy after the menopause. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1991;5:943-59
117. Weinstein MC, Tosteson AN. Cost-effectiveness of hormone replacement. *Ann N Y Acad Sci* 1990;592:162-72
118. Borgstrom F, Kanis JA. Health economics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:885-900
119. Schousboe JT, Ensrud KE, Nyman JA, Melton LJ, 3rd, Kane RL. Universal bone densitometry screening combined with alendronate therapy for those diagnosed with osteoporosis is highly cost-effective for elderly women. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1697-704
120. Schousboe JT, Taylor BC, Fink HA, Kane RL, Cummings SR, Orwoll ES, et al. Cost-effectiveness of bone densitometry followed by treatment of osteoporosis in older men. *JAMA* 2007;298:629-37
121. Schwenkglenks M, Lippuner K. Simulation-based cost-utility analysis of population screening-based alendronate use in Switzerland. *Osteoporos Int* 2007;18:1481-91
122. Ben Sedrine W, Broers P, Devogelaer JP, Depresseux G, Kaufman JM, Goemaere S, et al. Interest of a prescreening questionnaire to reduce the cost of bone densitometry. *Osteoporos Int* 2002;13:434-42
123. Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Mawet A, Reginster JY. Primary prevention of osteoporosis: mass screening scenario or prescreening with questionnaires? An economic perspective. *J Bone Miner Res* 2004;19:1955-60
124. Sim MF, Stone MD, Phillips CJ, Cheung WY, Johansen A, Vasishta S, et al. Cost effectiveness analysis of using quantitative ultrasound as a selective pre-screen for bone densitometry. *Technol Health Care* 2005;13:75-85
125. Kanis JA, Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, Oden A, Jonsson B. Intervention thresholds for osteoporosis in the UK. *Bone* 2005;36:22-32
126. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Johansson H, De Laet C, et al. Intervention thresholds for osteoporosis in men and women: a study based on data from Sweden. *Osteoporos Int* 2005;16:6-14
127. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:570-8
128. Kanis JA, Adams J, Borgstrom F, Cooper C, Jonsson B, Preedy D, et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone* 2008;42:4-15
129. Mullins CD, Ogilvie S. Emerging standardization in pharmacoeconomics. *Clin Ther* 1998;20:1194-202
130. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:1663-73
131. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, Weiss SR, Bell NH, Downs RW, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:875-83
132. Stock JL, Bell NH, Chesnut CH, 3rd, Ensrud KE, Genant HK, Harris ST, et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med* 1997;103:291-7
133. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal

- osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109-15
134. Tosteson AN, Jonsson B, Grima DT, O'Brien BJ, Black DM, Adachi JD. Challenges for model-based economic evaluations of postmenopausal osteoporosis interventions. *Osteoporos Int* 2001;12:849-57
 135. Caulin F, Kanis JA, Johnell O, Oden A. Optimal age for preventing osteoporosis after menopause depends on effects of stopping treatment. *Bone* 2002;30:754-8
 136. Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics* 2006;24:355-71
 137. Dere W, Avouac B, Boers M, Buxton M, Christiansen C, Dawson A, et al. Recommendations for the health economics analysis to be performed with a drug to be registered in prevention or treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1998;63:93-7
 138. Vanness DJ, Tosteson AN, Gabriel SE, Melton LJ, 3rd. The need for microsimulation to evaluate osteoporosis interventions. *Osteoporos Int* 2005;16:353-8
 139. Stevenson MD, Oakley J, Chilcott JB. Gaussian process modeling in conjunction with individual patient simulation modeling: a case study describing the calculation of cost-effectiveness ratios for the treatment of established osteoporosis. *Med Decis Making* 2004;24:89-100
 140. Cockerill W, Lunt M, Silman AJ, Cooper C, Lips P, Bhalla AK, et al. Health-related quality of life and radiographic vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:113-9
 141. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:1384-92
 142. Silverman SL, Minshall ME, Shen W, Harper KD, Xie S. The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. *Arthritis Rheum* 2001;44:2611-9
 143. Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton LJ, 3rd. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int* 2001;12:1042-9
 144. Hunink M, Glasziou P, Siegel J, Weeks J, Pliskin J, Elstein A, et al. Decision making in health and medicine: integrating evidence and values. Cambridge: Cambridge University Press 2001
 145. Melton LJ, 3rd, Thamer M, Ray NF, Chan JK, Chesnut CH, 3rd, Einhorn TA, et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12:16-23
 146. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002;17:1237-44
 147. Reginster JY, Gillet P, Gosset C. Secular increase in the incidence of hip fractures in Belgium between 1984 and 1996: need for a concerted public health strategy. *Bull World Health Organ* 2001;79:942-6
 148. Capet F, Tafforeau J, Van Oyen H. Osteoporose et fractures de la hanche. Etats des connaissances en Belgique et apports d'éléments pour l'élaboration d'une politique de santé. ISP / CROSP / EPISERIE N°18 1999
 149. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997;7:407-13

150. Balasegaram S, Majeed A, Fitz-Clarence H. Trends in hospital admissions for fractures of the hip and femur in England, 1989-1990 to 1997-1998. *J Public Health Med* 2001;23:11-7
151. Huusko TM, Karppi P, Avikainen V, Kautiainen H, Sulkava R. The changing picture of hip fractures: dramatic change in age distribution and no change in age-adjusted incidence within 10 years in Central Finland. *Bone* 1999;24:257-9
152. Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995-2004: a population-based study. *Osteoporos Int* 2008;19:1139-45
153. Melton LJ, 3rd, Therneau TM, Larson DR. Long-term trends in hip fracture prevalence: the influence of hip fracture incidence and survival. *Osteoporos Int* 1998;8:68-74
154. Chevalley T, Guille E, Herrmann FR, Hoffmeyer P, Rapin CH, Rizzoli R. Incidence of hip fracture over a 10-year period (1991-2000): reversal of a secular trend. *Bone* 2007;40:1284-9
155. Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Palvanen M, Vuori I, Jarvinen M. Nationwide decline in incidence of hip fracture. *J Bone Miner Res* 2006;21:1836-8
156. Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, Calvert NW, Lloyd Jones M. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 2002;6:1-146
157. Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess* 2007;11:1-134
158. Stevenson M, Lloyd Jones M, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005;9:1-160
159. Melton LJ, 3rd, Crowson CS, O'Fallon WM. Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: comparison of urban with rural rates and changes in urban rates over time. *Osteoporos Int* 1999;9:29-37
160. Singer BR, McLauchlan GJ, Robinson CM, Christie J. Epidemiology of fractures in 15,000 adults: the influence of age and gender. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80:243-8
161. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Jonsson B, Dawson A. Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* 2002;30:251-8
162. Black DM, Palermo L, Grima DT. Developing better economic models of osteoporosis: considerations for the calculation of the relative risk of fracture. *Value Health* 2006;9:54-8
163. De Laet CE, van Hout BA, Burger H, Hofman A, Pols HA. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ* 1997;315:221-5
164. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, Dawson A, Dere W. Risk of hip fracture derived from relative risks: an analysis applied to the population of Sweden. *Osteoporos Int* 2000;11:120-7
165. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:1185-94
166. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007;18:1033-46
167. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999;14:821-8

168. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersson C, et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:175-9
169. Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int* 1999;10:214-21
170. Johnell O, Oden A, Caulin F, Kanis JA. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2001;12:207-14
171. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285:320-3
172. van Helden S, Cals J, Kessels F, Brink P, Dinant GJ, Geusens P. Risk of new clinical fractures within 2 years following a fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:348-54
173. Pacolet J, Delière D, Artoisenet C, Cattaert G. Vieillissement, aide et soins de santé en Belgique. Direction générale Politique Sociale - SPF Sécurité Sociale 2005
174. Institut National de Statistique. Démographie mathématique. Tables de mortalité 2004 et 2002-2004. Direction Générale Statistique et Information Economique 2006
175. Tosteson AN, Gottlieb DJ, Radley DC, Fisher ES, Melton LJ, 3rd. Excess mortality following hip fracture: the role of underlying health status. *Osteoporos Int* 2007;18:1463-72
176. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556-61
177. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878-82
178. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993;137:1001-5
179. Empana JP, Dargent-Molina P, Breart G. Effect of hip fracture on mortality in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:685-90
180. Magaziner J, Lydick E, Hawkes W, Fox KM, Zimmerman SI, Epstein RS, et al. Excess mortality attributable to hip fracture in white women aged 70 years and older. *Am J Public Health* 1997;87:1630-6
181. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Increased mortality in patients with a hip fracture-effect of pre-morbid conditions and post-fracture complications. *Osteoporos Int* 2007;18:1583-93
182. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003;32:468-73
183. Wolinsky FD, Fitzgerald JF, Stump TE. The effect of hip fracture on mortality, hospitalization, and functional status: a prospective study. *Am J Public Health* 1997;87:398-403
184. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 1996;156:1521-5
185. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B. Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:108-12
186. Oden A, Dawson A, Dere W, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA. Lifetime risk of hip fractures is underestimated. *Osteoporos Int* 1998;8:599-603
187. Roberts SE, Goldacre MJ. Time trends and demography of mortality after fractured neck of femur in an English population, 1968-98: database study. *BMJ* 2003;327:771-5
188. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1999;159:1215-20

189. Kado DM, Duong T, Stone KL, Ensrud KE, Nevitt MC, Greendale GA, et al. Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Osteoporos Int* 2003;14:589-94
190. Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Bhalla AK, Cannata JB, et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 1998;8:291-7
191. SPF Economie, PME, Classes moyennes et Energie, Service indice des prix 2009
192. Haentjens P, Autier P, Barette M, Boonen S. The economic cost of hip fractures among elderly women. A one-year, prospective, observational cohort study with matched-pair analysis. Belgian Hip Fracture Study Group. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83:493-500
193. Borgstrom F, Strom O. Long term hip fracture related to institutionalization. *Osteoporos Int* 2007;18 Suppl 1:S29-175
194. Rombeaux J. Maison de repos et maison de repos et de soins. Radioscopie du secteur public. Union des villes et communes de Wallonie 2004
195. Bouee S, Lafuma A, Fagnani F, Meunier PJ, Reginster JY. Estimation of direct unit costs associated with non-vertebral osteoporotic fractures in five European countries. *Rheumatol Int* 2006;26:1063-72
196. Gabriel SE, Tosteson AN, Leibson CL, Crowson CS, Pond GR, Hammond CS, et al. Direct medical costs attributable to osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2002;13:323-30
197. Meerdering WJ, Looman CW, Essink-Bot ML, Toet H, Mulder S, van Beeck EF. Distribution and determinants of health and work status in a comprehensive population of injury patients. *J Trauma* 2004;56:150-61
198. Enquête sur les forces de travail. SPF Economie PME, Classes moyennes et énergie 2004
199. Enquête sur la structure et la répartition des salaires. Direction générale statistique et information économique 2007
200. Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, Svensson O, et al. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 2006;17:637-50
201. Lips P, van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16:447-55
202. Gabriel SE, Kneeland TS, Melton LJ, 3rd, Moncur MM, Ettinger B, Tosteson AN. Health-related quality of life in economic evaluations for osteoporosis: whose values should we use? *Med Decis Making* 1999;19:141-8
203. Kind P, Dolan P, Gudex C, Williams A. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ* 1998;316:736-41
204. Dhillon V, Hurst N, Hannan J, Nuki G. Association of low general health status, measured prospectively by Euroqol EQ5D, with osteoporosis, independent of a history of prior fracture. *Osteoporos Int* 2005;16:483-9
205. Lundberg L. Health-Related Quality of Life in Sweden. Uppsala University: Uppsala 1999
206. Fryback DG, Dasbach EJ, Klein R, Klein BE, Dorn N, Peterson K, et al. The Beaver Dam Health Outcomes Study: initial catalog of health-state quality factors. *Med Decis Making* 1993;13:89-102
207. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making* 2006;26:410-20
208. Brazier JE, Kohler B, Walters S. A Prospective study of the health related quality of life impact of hip fracture. SchHARR. University of Sheffield: Sheffield 2000

209. Murray C WS, Brazier JE. Utility following a fracture in a group of elderly women. *Qual Life Res* 2002;11:642
210. Fechtenbaum J, Cropet C, Kolta S, Horlait S, Orcel P, Roux C. The severity of vertebral fractures and health-related quality of life in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:2175-9
211. Dolan P, Torgerson D, Kakarlapudi TK. Health-related quality of life of Colles' fracture patients. *Osteoporos Int* 1999;9:196-9
212. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. Introduction. *Osteoporos Int* 1998;8 Suppl 4:S7-80
213. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Zethraeus N, De Laet C, et al. The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 2004;15:20-6
214. Brazier JE, Green C, Kanis JA. A systematic review of health state utility values for osteoporosis-related conditions. *Osteoporos Int* 2002;13:768-76
215. Jonsson B, Christiansen C, Johnell O, Hedbrandt J. Cost-effectiveness of fracture prevention in established osteoporosis. *Osteoporos Int* 1995;5:136-42
216. Ross PD. Clinical consequences of vertebral fractures. *Am J Med* 1997;103:30S-42S
217. Borgstrom F, Jonsson B, Strom O, Kanis JA. An economic evaluation of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in a Swedish setting: Based on the results of the SOTI and TROPOS trials. *Osteoporos Int* 2006;17:1781-93
218. Zethraeus N BF, Johnell O, Kanis J, Jönsson B. Costs and quality of life associated with osteoporosis related fractures - results from a Swedish Survey. Stockholm School of Economics: Stokholm 2002
219. Measuring quality of life in women with osteoporosis. Osteoporosis Quality of Life Study Group. *Osteoporos Int* 1997;7:478-87
220. Chandler JM, Martin AR, Girman C, Ross PD, Love-McClung B, Lydick E, et al. Reliability of an Osteoporosis-Targeted Quality of Life Survey Instrument for use in the community: OPTQoL. *Osteoporos Int* 1998;8:127-35
221. Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD, Epstein RS, Juniper EF, Austin PA, et al. Development and validation of the mini-osteoporosis quality of life questionnaire (OQLQ) in osteoporotic women with back pain due to vertebral fractures. Osteoporosis Quality of Life Study Group. *Osteoporos Int* 1999;10:207-13
222. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O, et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;10:150-60
223. Lydick E, Zimmerman SI, Yawn B, Love B, Kleerekoper M, Ross P, et al. Development and validation of a discriminative quality of life questionnaire for osteoporosis (the OPTQoL). *J Bone Miner Res* 1997;12:456-63
224. Marquis P, Cialdella P, De la Loge C. Development and validation of a specific quality of life module in post-menopausal women with osteoporosis: the QUALIOST. *Qual Life Res* 2001;10:555-66
225. Silverman SL. The Osteoporosis Assessment Questionnaire (OPAQ): a reliable and valid disease-targeted measure of health-related quality of life (HRQOL) in osteoporosis. *Qual Life Res* 2000;9:767-774
226. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O, et al. Quality of life as outcome in the treatment of osteoporosis: the development of a questionnaire for quality of life by the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:36-8
227. Tosteson AN, Hammond CS. Quality-of-life assessment in osteoporosis: health-status and preference-based measures. *Pharmacoeconomics* 2002;20:289-303

228. ICUROS. <http://www.medscinet.com/icuros/participants.aspx>. Accès: septembre 2009
229. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41
230. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24
231. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-82
232. Rabenda V, Mertens R, Fabri V, Vanoverloop J, Sumkay F, Vannecke C, et al. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2008;19:811-8
233. Centre Belge d'Information Thérapeutique. http://www.cbip.be/GGR/MPG/MPG_NI.cfm#MP_04090. Accès: novembre 2007
234. Hiligsmann M, Bruyere O, Ethgen O, Gathion HJ, Reginster JY. Lifetime absolute risk of hip and other osteoporotic fracture in Belgian women. *Bone* 2008;43:991-94
235. Hiligsmann M, Ethgen O, Richy F, Reginster JY. Utility Values Associated with Osteoporotic Fracture: A Systematic Review of the Literature. *Calcif Tissue Int* 2008;82:288-292
236. Doherty DA, Sanders KM, Kotowicz MA, Prince RL. Lifetime and five-year age-specific risks of first and subsequent osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:16-23
237. Lauritzen JB, Schwarz P, Lund B, McNair P, Transbol I. Changing incidence and residual lifetime risk of common osteoporosis-related fractures. *Osteoporos Int* 1993;3:127-32
238. Nguyen ND, Ahlborg HG, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Residual lifetime risk of fractures in women and men. *J Bone Miner Res* 2007;22:781-8
239. International Osteoporosis Foundation. <http://www.iofbonehealth.org/health-professionals/health-economics/cost-effectiveness-model.html>. Accès: septembre 2009
240. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003-10
241. Black DM, Cummings SR, Melton LJ, 3rd. Appendicular bone mineral and a woman's lifetime risk of hip fracture. *J Bone Miner Res* 1992;7:639-46
242. Cummins SR, Bates D, DM B. Clinical use of bone densitometry: Scientific review. *JAMA* 2002;288:1889-97
243. Melton LJ, 3rd, Kan SH, Wahner HW, Riggs BL. Lifetime fracture risk: an approach to hip fracture risk assessment based on bone mineral density and age. *J Clin Epidemiol* 1988;41:985-94
244. Lambrecht M, Paul J. Quotients de mortalité prospectifs. Working Paper 20-04, Bureau fédéral du Plan, Belgique 2004
245. Johansson C, Black D, Johnell O, Oden A, Mellstrom D. Bone mineral density is a predictor of survival. *Calcif Tissue Int* 1998;63:190-6
246. Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1974-80

247. Trivedi DP, Khaw KT. Bone mineral density at the hip predicts mortality in elderly men. *Osteoporos Int* 2001;12:259-65
248. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999;353:89-92
249. Feuer EJ, Wun LM, Boring CC, Flanders WD, Timmel MJ, Tong T. The lifetime risk of developing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:892-7
250. Seshadri S, Wolf PA. Lifetime risk of stroke and dementia: current concepts, and estimates from the Framingham study. *The Lancet Neurology* 2007;6:1106-1114
251. Lonnroos E, Kautiainen H, Karppi P, Huusko T, Hartikainen S, Kiviranta I, et al. Increased incidence of hip fractures. A population based-study in Finland. *Bone* 2006;39:623-7
252. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. [Strongly increasing incidence of hip fractures in Denmark from 1977 to 1999]. *Ugeskr Laeger* 2008;170:621-3
253. Jaglal SB, Weller I, Mamdani M, Hawker G, Kreder H, Jaakkimainen L, et al. Population trends in BMD testing, treatment, and hip and wrist fracture rates: are the hip fracture projections wrong? *J Bone Miner Res* 2005;20:898-905
254. Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002;137:526-8
255. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf. Washington 2008. Accès: octobre 2009
256. Reginster JY, Dethor M, Pirenne H, Dewe W, Albert A. Reproducibility and diagnostic sensitivity of ultrasonometry of the phalanges to assess osteoporosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;63:21-8
257. Krieg MA, Cornuz J, Ruffieux C, Burckhardt P. Rôle des ultrasons osseux pour la prédiction du risque de fracture de hanche chez la femme âgée de 70 ans ou plus: résultats de l'étude SEMOF et comparaison avec les données de la littérature: Ostéoporose. *Revue médicale de la Suisse romande* 2004;124:59-62
258. Richy F, Gourlay M, Ross PD, Sen SS, Radican L, De Ceulaer F, et al. Validation and comparative evaluation of the osteoporosis self-assessment tool (OST) in a Caucasian population from Belgium. *Qjm* 2004;97:39-46
259. ECODATA, Service Public Fédéral Economie, PME, Classes Moyennes et Energies.
260. Damilakis J, Perisinakis K, Gourtsoyiannis N. Imaging ultrasonometry of the calcaneus: optimum T-score thresholds for the identification of osteoporotic subjects. *Calcif Tissue Int* 2001;68:219-24
261. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporos Int* 2000;11:321-30
262. Hans D, Hartl F, Krieg MA. Device-specific weighted T-score for two quantitative ultrasounds: operational propositions for the management of osteoporosis for 65 years and older women in Switzerland. *Osteoporos Int* 2003;14:251-8
263. Lopez-Rodriguez F, Mezquita-Raya P, de Dios Luna J, Escobar-Jimenez F, Munoz-Torres M. Performance of quantitative ultrasound in the discrimination of prevalent osteoporotic fractures in a bone metabolic unit. *Bone* 2003;32:571-8
264. Boonen S, Nijs J, Borghs H, Peeters H, Vanderschueren D, Luyten FP. Identifying postmenopausal women with osteoporosis by calcaneal ultrasound, metacarpal digital X-ray radiogrammetry and phalangeal radiographic absorptiometry: a comparative study. *Osteoporos Int* 2005;16:93-100
265. Nayak S, Olkin I, Liu H, Grabe M, Gould MK, Allen IE, et al. Meta-analysis: accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. *Ann Intern Med* 2006;144:832-41

266. Bauer DC, Ewing SK, Cauley JA, Ensrud KE, Cummings SR, Orwoll ES. Quantitative ultrasound predicts hip and non-spine fracture in men: the MrOS study. *Osteoporos Int* 2007;18:771-7
267. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1997;157:629-34
268. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348:511-4
269. Khaw KT, Reeve J, Luben R, Bingham S, Welch A, Wareham N, et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet* 2004;363:197-202
270. Wuster C, Heilmann P, Pereira-Lima J, Schlegel J, Anstatt K, Soballa T. Quantitative ultrasonometry (QUS) for the evaluation of osteoporosis risk: reference data for various measurement sites, limitations and application possibilities. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:277-88
271. Kraemer DF, Nelson HD, Bauer DC, Helfand M. Economic comparison of diagnostic approaches for evaluating osteoporosis in older women. *Osteoporos Int* 2006;17:68-76
272. Marin F, Lopez-Bastida J, Diez-Perez A, Sacristan JA. Bone mineral density referral for dual-energy X-ray absorptiometry using quantitative ultrasound as a prescreening tool in postmenopausal women from the general population: a cost-effectiveness analysis. *Calcif Tissue Int* 2004;74:277-83
273. Hiligsmann M, Bruyere O, Pire G, Reginster JY. [Economic evaluation of osteoporosis screening strategy conducted in the Province of Liege with the cooperation of Liege Province Sante]. *Rev Med Liege* 2008;63:588-94
274. Langton CM, Ballard PA, Langton DK, Purdie DW. Maximising the cost effectiveness of BMD referral for DXA using ultrasound as a selective population pre-screen. *Technol Health Care* 1997;5:235-41
275. Langton CM, Langton DK, Beardsworth SA. Comparison of accuracy and cost effectiveness of clinical criteria and BUA for referral for BMD assessment by DXA in osteoporotic and osteopenic perimenopausal subjects. *Technol Health Care* 1999;7:319-30
276. Lippuner K, Fuchs G, Ruetsche AG, Perrelet R, Casez JP, Neto I. How well do radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound predict osteoporosis at spine or hip? A cost-effectiveness analysis. *J Clin Densitom* 2000;3:241-9
277. Sim MF, Stone M, Johansen A, Evans W. Cost effectiveness analysis of BMD referral for DXA using ultrasound as a selective pre-screen in a group of women with low trauma Colles' fractures. *Technol Health Care* 2000;8:277-84
278. Boutsen Y. Dépistage de l'ostéoporose par ultrasons? *Minerva-f* 2005;4:46-8
279. Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *Cmaj* 2007;177:575-80
280. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004;164:1108-12
281. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2787-93
282. Cortet B, Benichou O. Adherence, persistence, concordance: do we provide optimal management to our patients with osteoporosis? *Joint Bone Spine* 2006;73:e1-7

283. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013-22
284. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Final appraisal determination. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA161guidanceword.pdf. Accès: juin 2009. 2008;
285. Centre Belge d'Information Thérapeutique. http://www.cbip.be/GGR/MPG/MPG_NI.cfm#MP_04090. Accès: avril 2009
286. Centre Belge d'Information Thérapeutique. http://www.cbip.be/GGR/MPG/MPG_KAC.CFM#MP_1904. Accès: avril 2009
287. Strom O, Borgstrom F, Kanis JA, Jonsson B. Incorporating adherence into health economic modelling of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:23-34
288. Boonen S. Bisphosphonate efficacy and clinical trials for postmenopausal osteoporosis: similarities and differences. *Bone* 2007;40:S26-31
289. Siris ES, Selby PL, Saag KG, Borgstrom F, Herings RM, Silverman SL. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med* 2009;122:S3-13
290. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38:922-8
291. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007;18:1023-31
292. Brookhart MA, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM, et al. Gaps in treatment among users of osteoporosis medications: the dynamics of noncompliance. *Am J Med* 2007;120:251-6
293. Sambrook P. Compliance with treatment in osteoporosis patients--an ongoing problem. *Aust Fam Physician* 2006;35:135-7
294. Gleeson T, Iversen MD, Avorn J, Brookhart AM, Katz JN, Losina E, et al. Interventions to improve adherence and persistence with osteoporosis medications: a systematic literature review. *Osteoporos Int* 2009 Accepté, en cours de publication
295. Reginster JY, Rabenda V, Neuprez A. Adherence, patient preference and dosing frequency: understanding the relationship. *Bone* 2006;38:S2-6
296. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310
297. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone* 2000;27:585-90
298. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001;286:2815-22
299. Boonen S, Body JJ, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Kaufman JM, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2005;16:239-54
300. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-40

301. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91
302. Reginster JY. [Strontium ranelate (Protelos)]. *Rev Med Liege* 2007;62:685-7
303. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68
304. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:1687-95
305. Seeman E, Devogelaer JP, Lorenc R, Spector T, Brixen K, Balogh A, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in patients with osteopenia. *J Bone Miner Res* 2008;23:433-8
306. Reginster JY, Bruyere O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone* 2009;45:1059-64
307. Borgstrom F, Strom O, Coelho J, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. The cost-effectiveness of strontium ranelate in the UK for the management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009 Accepted, en cours de publication
308. Bruyere O, Delferriere D, Roux C, Wark JD, Spector T, Devogelaer JP, et al. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. *Ann Rheum Dis* 2008;67:335-9
309. Marquis P, Roux C, de la Loge C, Diaz-Curiel M, Cormier C, Isaia G, et al. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in post-menopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008;19:503-10
310. Roux C, Fechtenbaum J, Koltz S, Isaia G, Cannata Andia JB, Devogelaer JP. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1736-8
311. Boonen S, McClung MR, Eastell R, El-Hajj Fuleihan G, Barton IP, Delmas P. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1832-9
312. Brecht JG, Kruse HP, Felsenberg D, Mohrke W, Oestreich A, Huppertz E. Pharmacoeconomic analysis of osteoporosis treatment with risedronate. *Int J Clin Pharmacol Res* 2003;23:93-105
313. Kanis JA, Borgstrom F, Johnell O, Jonsson B. Cost-effectiveness of risedronate for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2004;15:862-71
314. Borgstrom F, Carlsson A, Sintonen H, Boonen S, Haentjens P, Burge R, et al. The cost-effectiveness of risedronate in the treatment of osteoporosis: an international perspective. *Osteoporos Int* 2006;17:996-1007
315. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD005326:
316. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea BJ, Robinson V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD004523:

317. Centre Belge d'Information Thérapeutique.
http://www.cbip.be/GGR/MPG/MPG_NI.cfm#MP_04090. Accès: août 2008
318. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-22
319. Cranney A. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *BMJ* 2003;327:355-6
320. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008;43:222-9
321. Centre Belge d'Information Thérapeutique.
http://www.cbip.be/GGR/MPG/MPG_NI.cfm#MP_04090. Accès: août 2009
322. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006;17:914-21
323. Neuprez A, Hilgsmann M, Scholtissen S, Bruyere O, Reginster JY. Strontium ranelate: The first agent of a new therapeutic class in osteoporosis. *Adv Ther* 2008;25:1235-56
324. Kendler DL, Bessette L, Hill CD, Gold DT, Horne R, Varon SF, et al. Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass. *Osteoporos Int* 2009 Accepté, en cours de publication
325. Hughes D, Cowell W, Koncz T, Cramer J. Methods for integrating medication compliance and persistence in pharmacoeconomic evaluations. *Value Health* 2007;10:498-509
326. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Lyles K, Saag KG, Delzell E. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101,038 new bisphosphonate users. *J Bone Miner Res* 2008;23:1435-41
327. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22
328. Cotte FE, Fautrel B, De Pouvourville G. A Markov model simulation of the impact of treatment persistence in postmenopausal osteoporosis. *Med Decis Making* 2009;29:125-39
329. Jones TJ, Petrella RJ, Crilly R. Determinants of persistence with weekly bisphosphonates in patients with osteoporosis. *J Rheumatol* 2008;35:1865-73
330. Penning-van Beest FJ, Goettsch WG, Erkens JA, Herings RM. Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 2006;28:236-42
331. Briot K, Ravaud P, Dargent-Molina P, Zylberman M, Liu-Leage S, Roux C. Persistence with teriparatide in postmenopausal osteoporosis; impact of a patient education and follow-up program: the French experience. *Osteoporos Int* 2009;20:625-30
332. Lo JC, Pressman AR, Omar MA, Ettinger B. Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006;17:922-8
333. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, Roux C, Pols HA, Ringe JD, et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1296-304

334. Reginster JY, Collette J, Neuprez A, Zegels B, Deroisy R, Bruyere O. Role of biochemical markers of bone turnover as prognostic indicator of successful osteoporosis therapy. *Bone* 2008;42:832-6
335. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453-60
336. Cotte FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 21:145-55
337. Cooper A, Drake J, Brankin E. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract* 2006;60:896-905
338. Cotte FE, Cortet B, Lafuma A, Avouac B, Hasnaoui AE, Fardellone P, et al. A model of the public health impact of improved treatment persistence in post-menopausal osteoporosis in France. *Joint Bone Spine* 2008;75:201-8
339. Roerholt C, Eiken P, Abrahamsen B. Initiation of anti-osteoporotic therapy in patients with recent fractures: a nationwide analysis of prescription rates and persistence. *Osteoporos Int* 2009;20:299-307
340. Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, Tang SS, Nichol MB. The Clinical and Economic Burden of Nonadherence with Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapy in Hypertensive Patients. *Value Health* 2009;12:489-97
341. Cleemput I, Kesteloot K, Vanrenterghem Y, De Geest S. The economic implications of non-adherence after renal transplantation. *Pharmacoeconomics* 2004;22:1217-34
342. Salas M, Hughes D, Zuluaga A, Vardeva K, Lebmeier M. Costs of Medication Nonadherence in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Critical Analysis of the Literature. *Value Health* 2009;12:915-22
343. Hoffmann C, Graf von der Schulenburg JM. The influence of economic evaluation studies on decision making. A European survey. The EUROMET group. *Health Policy* 2000;52:179-92
344. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick H, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR good research practices task force report. *Value Health* 2009;12:409-18
345. Lancsar E, Louviere J. Conducting discrete choice experiments to inform healthcare decision making: a user's guide. *Pharmacoeconomics* 2008;26:661-77
346. Ryan M. Discrete choice experiments in health care. *BMJ* 2004;328:360-1
347. Raats CJ, van Veenendaal H, Versluijs MM, Burgers JS. A generic tool for development of decision aids based on clinical practice guidelines. *Patient Educ Couns* 2008;73:413-7
348. O'Connor AM, Bennett C, Stacey D, Barry MJ, Col NF, Eden KB, et al. Do patient decision aids meet effectiveness criteria of the international patient decision aid standards collaboration? A systematic review and meta-analysis. *Med Decis Making* 2007;27:554-74
349. Kaufman JM, Goemaere S. Osteoporosis in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:787-812
350. Kaufman JM, Johnell O, Abadie E, Adami S, Audran M, Avouac B, et al. Background for studies on the treatment of male osteoporosis: state of the art. *Ann Rheum Dis* 2000;59:765-72
351. Salkeld G, Cameron ID, Cumming RG, Easter S, Seymour J, Kurrle SE, et al. Quality of life related to fear of falling and hip fracture in older women: a time trade off study. *BMJ* 2000;320:341-6

352. Sumner W, Nease R, Littenberg B. U-titer: a utility assessment tool. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care* 1991;701-5
353. Zethraeus N BF, Johnell O, Kanis J, Jönsson B. Costs and quality of life associated with osteoporosis related fractures - results from a Swedish Survey. *Stockholm School of Economics* 2002.
354. Tidermark J, Zethraeus N, Svensson O, Tornkvist H, Ponzer S. Quality of life related to fracture displacement among elderly patients with femoral neck fractures treated with internal fixation. *J Orthop Trauma* 2002;16:34-8

ANNEXES

Annexe 1

EQ-5D : Questionnaire sur la santé. Version française pour la Belgique (<http://www.euroqol.org>)

Veillez indiquer pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée.

Mobilité

1. Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
2. J'ai des problèmes pour me déplacer à pied
3. Je suis obligé(e) de rester alité(é)

Autonomie de la personne

1. Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi
2. J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
3. Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

Activités courantes (*exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*)

1. Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
2. J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes
3. Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

Douleurs/gênes

1. Je n'ai ni douleurs, ni gêne
2. J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
3. J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

Anxiété/dépression

1. Je ne suis ni anxieux(se), ni déprimé(e)
2. Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
3. Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

© EuroQol Group 1990

Exemple de profil : 11212

Ce profil correspond à une utilité de 0,7136 (utilités correspondant aux profils EQ-5D, valeurs belges) [15].

Annexe 2

Recommandations pour les évaluations pharmaco-économiques en Belgique [15]

Synthèse des recommandations

Ce rapport développe des recommandations pour la soumission d'évaluations pharmaco-économiques dans le cadre d'une demande de remboursement de médicaments pour laquelle cette évaluation est impérative ou utile. Ces recommandations sont préliminaires. Elles seront mises à l'épreuve avant d'être finalisées. Cette phase test durera plusieurs mois. Les recommandations finales sont prévues en 2007.

Les recommandations s'articulent autour d'une analyse de référence qui précise la méthode recommandée à chaque étape de l'évaluation économique. Toute soumission pharmaco-économique contiendra au moins une analyse de référence présentée selon la méthodologie recommandée. Des analyses supplémentaires sont autorisées mais ne remplacent pas l'analyse de référence.

Recommandation 1 : revue de la littérature

Toute évaluation pharmaco-économique doit s'accompagner d'une revue systématique des études cliniques et économiques qui couvrent l'intervention, y compris celles non publiées ou dont les résultats sont négatifs. La stratégie de recherche doit être reproductible, et présenter les critères ainsi que les procédures de sélection. La revue doit décrire toutes les *évidences* d'efficacité clinique et d'efficacité du produit. Il faut évaluer les *évidences* de manière critique, apprécier leur qualité et les présenter sous la forme de tables d'extraction de données. L'auteur doit en fournir une synthèse claire et concise. Les études en cours doivent être mentionnées.

Recommandation 2 : perspective de l'évaluation

L'analyse de référence ne peut prendre en compte que les seuls coûts de santé directs pour le payeur des soins de santé. Ceci comprend aussi bien les paiements issus du budget fédéral des soins de santé, que la participation des patients. Les résultats en matière de santé doivent être évalués dans une perspective sociétale.

Recommandation 3 : population cible

La population des patients pour laquelle s'applique l'évaluation pharmaco-économique doit correspondre à la population de patients définis dans le volet clinique du dossier de remboursement. Si les effets du médicament sur l'efficacité et/ou les coûts diffèrent entre les sous-groupes, des analyses distinctes par sous-groupes doivent être effectuées, pour autant que cette analyse par sous-groupes soit étayée par une justification (statistique) appropriée. Les données épidémiologiques applicables à la Belgique doivent être présentées, le cas échéant, à la fois pour l'ensemble de la population cible et les sous-groupes pertinents.

Recommandation 4 : comparateurs

Le médicament doit être comparé au traitement alternatif le plus pertinent dans l'indication proposée du médicament. Le traitement alternatif le plus pertinent est soit le traitement qui se verra le plus vraisemblablement remplacé par le nouveau traitement soit le traitement actuel si le nouveau traitement s'ajoute au traitement existant. S'il n'est pas possible d'identifier un traitement pertinent, le comparateur doit être le(s) traitement(s) de base selon les recommandations belges de bonne pratique. Les comparateurs peuvent être des traitements médicaux ou non médicaux.

Le choix du comparateur doit toujours se justifier.

Des comparaisons indirectes sont uniquement autorisées s'il est satisfait aux deux conditions suivantes: La légitimité du choix d'une comparaison indirecte plutôt que directe. L'exposé clair des limites de la comparaison indirecte puisque une telle comparaison ne peut conduire qu'à des conclusions restreintes.

Recommandation 5: technique analytique

L'analyse coût-utilité doit être utilisée si le traitement a un impact relevant sur la qualité de vie liée à la santé du patient, ou s'il existe différents résultats cliniques qui, pertinents pour les patients considérés, utilisent des unités de mesure différentes (c'est-à-dire, des unités de mesures différentes pour les complications évitées et pour les effets secondaires créés).

L'analyse coût-efficacité doit être utilisée si le gain d'espérance de vie représente le principal objectif du traitement et aussi le résultat le plus important pour le patient, ou s'il existe un résultat clinique dominant, clairement précisé et pertinent pour le patient (éviter des complications), sans qu'un autre résultat pertinent pour le patient (provoquer des effets secondaires) ne soit exprimé en unités différentes.

Les divergences d'opinion récurrentes sur la méthodologie à utiliser pour les analyses coût-bénéfice ne permettent pas d'accepter ces dernières comme analyses de référence pour les soumissions pharmaco-économiques.

Les résultats doivent être exprimés sous forme de rapports incrémentiels coût-efficacité ou coût-utilité.

Recommandation 6 : schéma de l'étude

Les évaluations pharmaco-économiques doivent toujours être basées sur des données observationnelles issues de comparaisons directes 'face à face' (études longitudinales contrôlées avec tirage aléatoire ou études non interventionnelles) entre le produit étudié et un comparateur pertinent dans une certaine mesure. Si la modélisation est nécessaire parce que les études cliniques fournissent des informations insuffisantes pour une évaluation économique, le nombre d'hypothèses non basées sur des évidences cliniques doit être réduit à un minimum.

Recommandation 7 : calcul des coûts

L'identification, la mesure et la valorisation des coûts doivent correspondre à la perspective du payeur des soins de santé belge. Des sources pertinentes doivent être utilisées pour les coûts unitaires. Les frais non liés aux soins de santé ou les frais de soins de santé sans rapport avec l'affection ne peuvent pas être inclus dans l'analyse de référence.

Il convient de fournir des informations sur la proportion de données manquantes relatives aux coûts dans l'étude (étude longitudinale contrôlée avec tirage aléatoire ou étude observationnelle), sur les raisons de l'absence de ces données et sur les méthodes utilisées pour y remédier.

Recommandation 8 : estimation et valorisation des résultats

Les résultats des évaluations pharmaco-économiques doivent être exprimés en termes de résultats finaux au lieu de résultats intermédiaires. Il est recommandé que la mesure de résultats limpides fasse appel, à des échelles de mesure qui prêtent peu à discussion.

Pour les analyses coût-utilité, il convient de calculer les années de vie ajustées pour la qualité (QALYs pour quality-adjusted life years). Les pondérations attribuées à la qualité de vie doivent être basées sur des données observationnelles, obtenues par un système descriptif de l'état de santé, pour lequel des valeurs de préférence correspondantes existent déjà ou ont été recueillies récemment auprès de la population générale. L'utilisation des valeurs de préférence belges est privilégiée.

Pour les analyses coût-efficacité, les résultats doivent être exprimés en termes d'années de vie gagnées au cours de maladies chroniques ou en termes du résultat pertinent à court terme au cours de maladies aiguës sans conséquences à long terme. L'espérance de vie doit être calculée à partir des tables belges de mortalité selon l'âge.

Recommandation 9 : horizon temporel

L'horizon temporel approprié dépend de l'histoire naturelle de la maladie. Les maladies chroniques requièrent un horizon temporel plus long que les maladies aiguës sans conséquences à long terme. Pour les maladies chroniques ou aiguës qui entraînent des séquelles à long terme, il convient d'appliquer un horizon portant sur la vie entière.

Recommandation 10 : modélisation

Il convient d'envisager la modélisation si les données observationnelles disponibles sont insuffisantes pour permettre une évaluation complète du coût-efficacité ou du coût-utilité d'un produit. La modélisation doit toujours faire l'objet d'une justification et les hypothèses sous-jacentes, suppositions et sources d'informations doivent être présentées de manière claire et transparente. Les données primaires et les sources d'information originelles qui ont été utilisées pour définir les valeurs numériques des paramètres d'entrée, ainsi que le modèle informatique original doivent être tenus à la disposition de la Commission de Remboursement des Médicaments.

Recommandation 11 : traitement de l'incertitude et vérification de la robustesse des résultats

Quelque soit le canevas de l'étude, l'incertitude entourant les estimations de coût-efficacité/coût-utilité doit être analysée à l'aide des techniques statistiques appropriées. L'évaluation économique doit présenter l'intervalle de confiance estimé pour chaque paramètre. L'évaluation doit traiter chacun des différents aspects de l'incertitude. En cas de modélisation, il convient d'ajouter des analyses de sensibilité probabilistiques.

Recommandation 12 : taux d'escompte

Il convient d'appliquer un taux d'escompte de 3 % aux coûts futurs et de 1,5 % aux bénéfices futurs. Pour évaluer la sensibilité des résultats au taux d'escompte appliqué, différents scénarios doivent être présentés :

- 0 % pour les bénéfices et 3 % pour les coûts ;
- 0 % ou 3 % ou 5 % à la fois pour les bénéfices et les coûts et
- 0 % pour les bénéfices, combiné à 5 % ou 3 % pour les coûts.

Recommandation 13 : utilisation de données provenant d'autres pays

En cas d'utilisation de données provenant d'autres pays, il convient de réaliser une analyse de transférabilité. Cette analyse doit énumérer et commenter tous les obstacles susceptibles d'entraver la transférabilité vers la Belgique. Il convient de veiller à ce que l'étude corresponde aux exigences imposées par l'analyse de référence ou du moins se prête à des adaptations de manière à faire correspondre l'étude à l'analyse de référence.

Annexe 3

Surestimation du risque de la première fracture imputable à la présence de fractures antérieures, selon la tranche d'âge et la localisation de la fracture

Classe d'âge (années)	Hanche	Vertèbre clinique	Autres fractures*
50-59	1,09	1,31	1,10
60-69	1,09	1,38	1,13
70-79	1,14	1,40	1,26
80 et plus	1,22	1,40	1,29

* incluant les fractures de l'avant-bras

Source : Kanis et al. (2000) [72]

Annexe 4

Table de mortalité pour les femmes belges, en 2004

Age	Probabilité de décès	Age	Probabilité de décès	Age	Probabilité de décès
50	0,0026	70	0,0115	90	0,1492
51	0,0030	71	0,0133	91	0,1661
52	0,0033	72	0,0156	92	0,1833
53	0,0034	73	0,0181	93	0,2112
54	0,0038	74	0,0194	94	0,2220
55	0,0040	75	0,0208	95	0,2376
56	0,0036	76	0,0249	96	0,2563
57	0,0045	77	0,0294	97	0,2787
58	0,0045	78	0,0324	98	0,3080
59	0,0051	79	0,0385	99	0,3098
60	0,0054	80	0,0416	100	0,2953
61	0,0063	81	0,0481	101	0,3393
62	0,0054	82	0,0559	102	0,3605
63	0,0066	83	0,0647	103	0,4156
64	0,0070	84	0,0734	104	0,4143
65	0,0077	85	0,0799	105	1,0000
66	0,0082	86	0,0913		
67	0,0086	87	0,1088		
68	0,0101	88	0,1171		
69	0,0110	89	0,1334		

Source : Institut National de Statistique (2006) [174]

Annexe 5

Excès de mortalité (EM) à la suite d'une fracture de hanche ou de vertèbre clinique, dans l'année de survenue de fracture et dans les années ultérieures

<i>Age</i>	EM 1^{ère} année	EM Années suiv.	<i>Age</i>	EM 1^{ère} année	EM Années suiv.
50	4,040	2,246	78	1,685	1,230
51	4,057	2,250	79	1,611	1,194
52	3,793	2,132	80	1,543	1,160
53	3,633	2,064	81	1,510	1,144
54	3,535	2,024	82	1,476	1,127
55	3,368	1,944	83	1,431	1,105
56	3,120	1,833	84	1,397	1,089
57	2,966	1,762	85	1,353	1,067
58	2,860	1,717	86	1,321	1,052
59	2,802	1,689	87	1,289	1,036
60	2,737	1,659	88	1,261	1,023
61	2,568	1,583	89	1,233	1,009
62	2,433	1,526	90	1,222	1,005
63	2,392	1,526	91	1,188	1,000
64	2,314	1,516	92	1,179	1,000
65	2,186	1,471	93	1,170	1,000
66	2,125	1,441	94	1,162	1,000
67	2,233	1,497	95	1,155	1,000
68	2,136	1,449	96	1,149	1,000
69	2,098	1,431	97	1,143	1,000
70	2,087	1,426	98	1,138	1,000
71	2,000	1,384	99	1,134	1,000
72	1,973	1,370	100	1,131	1,000
73	1,910	1,340	101	1,131	1,000
74	1,855	1,313	102	1,131	1,000
75	1,829	1,301	103	1,131	1,000
76	1,766	1,269	104	1,131	1,000
77	1,716	1,245	105	1,131	1,000

Source : Oden et al. (1998) [186]. Les valeurs reprises dans le tableau correspondent à l'excès de mortalité imputable directement ou indirectement à la fracture (estimé à 25% de l'effet total).

Annexe 6

Coûts (en €) indirects des fractures liés à la perte de productivité des travailleurs

Classe d'âge (années)	Hanche	Vertèbre clinique	Avant-bras	Autres fractures
50-54	6626	2834	1804	2418
55-59	3825	1636	1042	1496
60-64	1062	454	289	387
65 et plus	0	0	0	0

Les estimations sont obtenues en multipliant le nombre moyen de jours perdus à la suite de la fracture (0,347, 0,149, 0,095 et 0,127 respectivement pour les fractures de hanche, de vertèbre, de l'avant-bras et les autres fractures [197]) par la proportion des femmes qui travaillent (0,5617, 0,3243, 0,0900, 0 respectivement pour les tranches d'âge de 50-54 ans, 55-59 ans, 60-64 ans et les plus de 65 ans [198]) et par le salaire moyen de ces individus, estimés annuellement à 33906, 36470 et 38892 pour les femmes âgées de 50-54 ans, 55-59 ans et de 60-64 ans [199].

Annexe 7

Valeurs d'utilité associées aux fractures ostéoporotiques

7.1. Fracture de hanche

Auteurs et année	Valeurs d'utilité	Méthode de calcul	Nombre d'individus
NOF review [212], 1998	1ère année : 0,3817 Années sup. : 0,855 Maison de retraite : 0,4	Jugement	Panel d'experts
Gabriel et al. [202], 1999	0,68 (0,18) 0,61 (0,08) 0,72 (0,16) 0,70 (0,41)	HUI QWB VRS TTO	37 femmes (fracture dans les 5 dernières années)
Salkeld et al.[351], 2000	Une « mauvaise » fracture de hanche (maison de retraite) : 0,05 Une « bonne » fracture de hanche : 0,31	EQ-5D - TTO	194 femmes de plus de 75 ans
Brazier et al.[208], 2000	6 mois : 0,49 (0,32) 1 an : 0,48 (0,38)	EQ-5D - TTO	39 individus
Tosteson et al.[227], 2001	RR 12-24 mois : 0,5274 RR > 24 mois : 0,8681 RR Toutes : 0,6923	TTO : U-Titer[352]	67 femmes
Brazier et al.[214], 2002	0,797(IC : 0,651-1,012)	Revue systématique, chiffres issus de Brazier et al., 2000	
Zethraeus et al.[353], 2002	Initial ? 2 semaines : 0,42 (0,32) 6 mois : 0,64 (0,27) 9 mois : 0,60 (0,31) 12 mois : 0,58 (0,31)	EQ-5D - TTO	86 individus 65 individus 58 individus 46 individus
Tidermark et al.[354], 2002a	Initial ? 1 semaine : 0,44 4 mois : 0,55 17 mois : 0,51	EQ-5D - TTO	
Murray et al.[209], 2002	Référence : 0,54 6 mois : 0,45 12 mois : 0,45 24 mois : 0,50 Perte annuelle de QALY : 0,833 (IC : 0,72-0,96)	EQ-5D - TTO	117 individus 103 individus 86 individus 55 individus
Borgström et al.[200], 2006	QALY perçu avant la fracture : 0,80 (IC : 0,77-0,82) Après fracture : 0,18 (0,15-0,20) 4 mois : 0,62 (0,59-0,66) 12 mois : 0,67 (0,64-0,7) Perte annuelle de QALY : Simple interpolation : 0,77 (IC : 0,74-0,79) Hypothèse conservatrice: 0,83 (IC : 0,80-0,86)	EQ-5D - TTO	277 individus

HUI Health Utility Index, QWB Quality of Well-Being, RR Réduction Relative, TTO Time Trade-Off, VRS Vertical Rating Scale.

7.2. Fracture de vertèbres

Auteurs et année	Valeurs d'utilité	Méthode de calcul	Nombre d'individus
NOF review[212], 1998	1 ^{ère} année : 0,97	Jugement	Panel d'experts
Gabriel et al.[202], 1999	0,80 (0,16) 0,66 (0,09) 0,76 (0,17) 0,81 (0,32)	HUI QWB VRS TTO	94 individus (multiples fractures dans les 5 dernières années)
Oleksik et al.[141], 2000	0 fx : 0,82 (0,21) 1 fx : 0,75 (0,23) 2 fx : 0,74 (0,25) 3 fx : 0,81 (0,18) ≥ 4 fx : 0,78 (0,20)	EQ-5D (fractures dans les 5 dernières années)	293 individus 130 individus 69 individus 36 individus 60 individus
Tosteson et al.[143], 2001	RR < 12 mois : 0,8131 RR 12-24 mois : 0,8791 RR > 24 mois : 0,9340 RR Toutes : 0,9010	TTO : U-Titer[352]	114 femmes avec une ou plusieurs fractures vertébrales
Silverman et al.[142], 2001	0 fx : 0,823 (0,162) 1 fx : 0,801 (0,171) 2 fx : 0,786 (0,169) 3 fx : 0,749 (0,206) ≥ 4 fx : 0,730 (0,206)	OPAQ	371 individus 559 individus 250 individus 102 individus 113 individus
Brazier et al.[214], 2002	0,909 (IC : 0,84-0,97)	Revue systématique, chiffres issus d'Oleksik et al., 2000	
Zethraeus et al.[353], 2002	Initial ? 2 semaines : 0,21 (0,30) 6 mois : 0,49 (0,28) 9 mois : 0,51 (0,35) 12 mois : 0,57 (0,35)	EQ-5D – TTO	40 individus 28 individus 20 individus 12 individus
Kanis et al.[213], 2004	MU1 : 0,626 – MU2 : 0,909 MU1 : 0,820 – MU2 : 0,931	Calculs propres ainsi que Zethraeus et al. 2002 et Jonsson et al. 2002	Vertèbres cliniques Vertèbres morphométriques (femmes)
Cockerill et al.[140], 2004	Fractures incidentes : 76,7 (19,3) Difformités : 82,5 (16,7) Sans difformités : 80,1 (18,7)	EQ-5D	269 individus
Borgström et al.[200], 2006	QALY perçue avant la fracture : 0,73 (IC :0,67-0,78) Après fracture : 0,18 (0,14-0,25) 4 mois : 0,62 (0,4-0,55) 12 mois : 0,49 (0,42-0,56) Perte annuelle de QALY : Simple interpolation : 0,70 (IC : 0,64-0,75) Hypothèse conservatrice: 0,74 (IC : 0,68-0,80)	EQ-5D - TTO	81 individus

MU1 multiplicateur pour la valeur d'utilité (1^{ère} année), MU2 multiplicateur pour la valeur d'utilité (année suivantes)

7.3. Fracture de l'avant-bras

Auteurs et année	Valeurs d'utilité	Méthode de calcul	Nombre d'individus
NOF review[212], 1998	1 ^{ère} année : 0,9596 Années sup. : 0,98	Jugement	Panel d'experts
Dolan et al.[211], 1999	0,982	EQ-5D - TTO	50 femmes
Zethraeus et al.[353], 2002	Initial ? 2 semaines : 0,54 (0,27) 6 mois : 0,76 (0,22) 9 mois : 0,81 (0,21) 12 mois : 0,82 (0,20)	EQ-5D - TTO	126 individus 103 individus 92 individus 80 individus
Brazier et al.[214], 2002	0,981(IC : 0,978-0,986)	Revue systématique, chiffres issus de Dolan et al., 2000	
Borgström et al.[200], 2006	QALY perçue avant la fracture : 0,89 (IC : 0,87-0,91) Après fracture : 0,56 (0,53-0,59) 4 mois : 0,82 (0,80-0,84) 12 mois : 0,86 (0,84-0,88) <i>Perte annuelle de QALY :</i> Simple interpolation : 0,10 (IC : 0,88-0,92) Hypothèse conservatrice: 0,06 (IC : 0,04-0,09)	EQ-5D - TTO	276 individus