

2M11.3192.9

Université de Montréal

Évaluation pharmacoéconomique
d'un traitement préventif des infections respiratoires aiguës chez les patients
atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique

Par

Thierry DUCRUET

Études supérieures en sciences pharmaceutiques
Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de M. Sc.
en Sciences pharmaceutiques
option Évaluation et pharmacoéconomie

Janvier, 2004

© Thierry DUCRUET, 2004



QV

705

U58

2004

V.006

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Évaluation pharmacoéconomique d'un traitement préventif des infections respiratoires
aiguës chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique

présenté par :

Thierry DUCRUET

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Le Professeur Jean Lachaine, PhD
président-rapporteur

Le Professeur Yola Moride, PhD
directeur de recherche

Le Professeur André-Pierre Contandriopoulos, PhD
Le Professeur Ralph Crott, PhD
membres du jury

RÉSUMÉ

L'étude présente est un essai clinique de Phase III visant à l'évaluation de l'efficacité d'un agent immunostimulant dans la prévention des Infections Respiratoires Aiguës (IRA) chez les patients atteints de Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique (MPOC). Le présent mémoire présente les résultats de l'étude économique et aborde les problèmes méthodologiques de la mise en œuvre d'une analyse économique dans le contexte d'une étude clinique. Trois cent quatre-vingt et un patients ont été inclus dans l'étude, 191 dans le groupe traité par immunostimulant et 190 dans le groupe placebo. Le traitement a été donné de manière préventive et le suivi a été de six mois. L'étude clinique n'a pu démontrer de différence sur le critère principal de l'étude clinique : le risque d'IRA mais une réduction importante du risque d'hospitalisation (30 % contre 23 %, $p = 0,09$) en faveur du groupe traité par immunostimulant. L'analyse pharmacoéconomique a cependant démontré une réduction médiane significative des coûts de 915 dollars (IC à 95% : -1839 ; -106, $p=0,032$). Les résultats de l'étude suggèrent fortement la substitution du critère économique au critère clinique dans l'évaluation de l'efficacité.

Mots Clés

MPOC ; infections respiratoires ; prévention ; pharmacoéconomie ; analyse de coûts ; coût efficacité ; *bootstrap*.

SUMMARY

The study is a Phase III clinical trial aims to demonstrate the efficacy of a stimulating agent in prevention of Acute Respiratory Infections (ARI) in COPD patients. The results of the economic study are presented in this thesis. We also discuss the methodological issues doing a piggy bag economic evaluation. Three hundreds eighty four patients have been enrolled in the study, 191 in the group treated by immunostimulant and 190 in the Placebo group. Treatment was given in prevention et the follow-up was six months. The clinical study didn't show any difference for the main study criteria defined as risk of ARI but an important reduction in hospitalization risk (30% versus 23%, $p=0.09$) in favor of the treated group. The pharmacoeconomics shown a significant decrease in median cost : 915 dollars (95% CI: [-1,839 ; -106] $p=0.032$). Study results strongly suggest the substitution of the economic criteria to the clinical one for effectiveness assessment.

Key Words

COPD; Respiratory Infections; Preventive Therapy; Pharmaco-economics; cost analysis; cost efficacy; bootstrap.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	p 1
1. Évaluation clinique de l'étude	p 2
1. 1. Revue de la littérature clinique	p 2
1. 2. Description de l'étude clinique	p 4
2. Évaluation pharmacoéconomique	p 12
2. 1. Rationnel et justification	p 12
2. 1. 1. Absence d'analyse pharmacoéconomique	p 13
2. 1. 2. Analyse de coût minimisation	p 13
2. 1. 3. Analyse de coûts	p 14
2. 1. 4. Analyse coût efficacité	p 15
2. 2. Revue de la littérature pharmacoéconomique	p 17
2. 3. Méthodologie	p 17
2. 3. 1. Analyse de coût (AC)	p 18
2. 3. 2. Analyse coût efficacité (ACE)	p 20
2. 4. Résultats de l'évaluation pharmacoéconomique	p 33
2. 4. 1. Coût du traitement préventif	p 33
2. 4. 2. Coûts du traitement des IRA	p 34
2. 4. 3. Coûts hospitaliers	p 38
2. 4. 4. Synthèse de l'analyse de coûts	p 39
Discussion	p 42
Conclusion	p 45
Références bibliographiques	p 43

LISTE DES TABLEAUX, FIGURES ET APPENDICES

Tableau I :	Comparaison des groupes à l'inclusion	p 7
Tableau II :	Résultats de l'étude clinique	p 8
Tableau III :	Coûts unitaires et sources des coûts	p 28
Tableau IV :	Coûts du traitement préventif	p 34
Tableau V :	Description des coûts totaux directs du traitement de l'IRA	p 36
Tableau VI :	Coûts directs et indirects du traitement	p 37
Tableau VII :	Nombre total d'heures d'incapacité	p 37
Tableau VIII :	Coûts directs et indirects des hospitalisations	p 39
Tableau IX :	Tableau de synthèse de l'Analyse de Coût (AC)	p 38
Tableau X :	Tableau de synthèse de l'Analyse Coût Efficacité	p 41
Figure 1 :	Risque relatif d'hospitalisation et délai de suivi	p 11
Appendice I :	Algorithme de définition des infections respiratoires aiguës	App. I
Appendice II :	Coûts directs totaux en fonction du diagnostic à la sortie Maladies de type respiratoire – Méthode des NIRRU	App. II
Appendice III :	Coûts directs totaux en fonction du diagnostic à la sortie Autres causes – Méthode des NIRRU	App. III
Appendice IV :	Publications Coûts directs totaux en fonction du diagnostic à la sortie App. IV	

LISTE DES SIGLES ET ABBRÉVIATIONS

AC :	Analyse de Coûts
ACE :	Analyse de Coût Efficacité
ACM :	Analyse de Coût Minimisation
APR-DRG :	All Patients Refined-Diagnosis Related Group
IC :	Intervalle de confiance
IRA :	Infections Respiratoires Aiguës
MPOC :	Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique
NIRRU :	Niveau d'Intensité Relatif des Ressources Utilisées
PARIIS :	Prevention of Acute Respiratory Infection by ImmunoStimulating agent
RAMQ :	Régie de l'Assurance Maladie du Québec
VEMS :	Volume d'Expiration Maximum en une Seconde

A Milo

*Tous mes remerciements à Yola Moride pour
m'avoir persuadé de persévérer et de conclure ce travail
de longue haleine malgré mes doutes.*

*Je remercie aussi Ralph Crott pour son aide
lors de la phase préliminaire du projet.*

INTRODUCTION

L'évaluation du médicament à travers les différentes phases de développement a longtemps reposé sur des critères d'efficacité (phases II à IV) et d'innocuité (études pré-cliniques de toxicité, phases cliniques I à IV, études de pharmacovigilance et de pharmacoépidémiologie). Toute thérapeutique ayant démontré un rapport innocuité/efficacité acceptable était proposée alors à la population. Les contraintes économiques intervenaient lors de la mise à disponibilité des thérapeutiques et nullement au cours de l'évaluation. Devant l'accroissement des coûts des soins de santé et dans un objectif d'optimisation de ces dépenses, les instances gouvernementales ont favorisé la réalisation d'études ayant une composante d'impact économique pour l'inclusion des médicaments sur les listes de remboursement des régimes publics. Des lignes directrices pour la conduite de telles études ont été édictées [1]. Le Canada, par le biais de l'Office Canadien de l'Évaluation des Technologies de Santé (OCETS), a publié une ébauche de lignes directrices en 1993, premier jalon de la mise en place d'une méthodologie pour l'évaluation pharmacoéconomique des médicaments. Les éditions successives des lignes directrices abordent de façon plus détaillée les outils méthodologiques pour une telle évaluation.

Le présent mémoire vise à partir d'un cas réel d'une étude clinique à aborder la démarche logique de l'intégration d'un critère d'évaluation économique dans le cadre d'une évaluation clinique. Cette démarche est illustrée par différentes approches méthodologiques de l'analyse pharmacoéconomique. L'étude présentée est une étude d'impact économique d'un traitement préventif des Infections Respiratoires Aiguës

(IRA) chez les patients atteints de Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique (MPOC). Cette étude a été réalisée dans le cadre d'un essai clinique d'efficacité de Phase III. La population de l'étude économique est identique à celle de l'étude clinique.

1. ÉVALUATION CLINIQUE DE L'ÉTUDE

1.1. Revue de la littérature clinique

La Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique (MPOC), dont les deux principales composantes sont la bronchite chronique et l'emphysème, est une maladie pulmonaire symptomatique caractérisée par trois symptômes principaux : la toux, l'expectoration et la dyspnée [2]. La cause principale de la MPOC est le tabagisme. L'évolution de la maladie est progressive et peu réversible [3-4].

Le traitement curatif de la MPOC consiste en un traitement des symptômes et des poussées d'exacerbations associées à des infections respiratoires aiguës (IRA) [5]. Les poussées d'exacerbations peuvent aggraver l'état du patient (baisse transitoire ou permanente de la capacité pulmonaire, risque d'hospitalisation). Celles-ci ont un impact important sur le système de santé. Les causes des poussées d'exacerbation sont difficiles à établir. Les symptômes cliniques des poussées d'exacerbation sont peu spécifiques et sont définis généralement par une aggravation des signes normalement présents chez le patient atteint de MPOC : la dyspnée, la toux et les expectorations. Le traitement des poussées d'exacerbation se fait essentiellement par antibiothérapie mais son efficacité est très limitée [5], une proportion des infections respiratoires aiguës, cause des exacerbations, étant d'origine virale.

Le traitement préventif des patients atteints de MPOC consiste en un traitement préventif des poussées d'exacerbation et a pour objectif principal la diminution de l'incidence de ces poussées et incidemment des conséquences associées à ces poussées. La prévention se fait essentiellement par une approche non médicamenteuse, tels que conseils sur gestion de la maladie au patient (arrêt du tabagisme, exercices physiques et respiratoires, hygiène de vie) ainsi que par des rares traitements médicamenteux préventifs des facteurs pouvant être associés aux poussées d'exacerbations. Les bêta-stimulants et les anticholinergiques sont utilisés pour améliorer la dyspnée, les corticostéroïdes pour réduire le facteur obstructif dû aux inflammations. Le *clapping* permet l'élimination physique des sécrétions en excès. La vaccination antigrippale est aussi un élément de prévention majeur, les symptômes de la grippe pouvant aggraver la MPOC [5].

Bien que l'impact réel soit difficile à évaluer, la MPOC est un problème majeur de santé publique en Amérique du Nord [7-10]. Elle est la conséquence directe d'un tabagisme passé élevé. La prévalence réelle est cependant sous-estimée car la MPOC est souvent associée à d'autres pathologies notamment cardiovasculaires. L'incidence du cancer du poumon est aussi élevée chez les patients atteints de MPOC. Au Canada, la prévalence de la MPOC diagnostiquée estimée varie entre 4,7% et 8,3 % selon l'âge. Au Québec, la MPOC est une des premières causes de mortalité.

Le traitement de l'étude est le Broncho-Vaxom[®] de la compagnie pharmaceutique OM (Genève, Suisse). Ce traitement est défini comme un immunostimulant. Le principe actif repose sur des cultures bactériennes des différentes

bactéries présentes lors d'infections pulmonaires. Le lysat bactérien obtenu après lyophilisation est composé des bactéries suivantes : *Haemophilus Influenzae*, *Diplococcus Pneumoniae*, *Klebsiella Pneumoniae and Ozaenae*, *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus Pyogenes and Viridans*, *Neisseria Catarrhalis*. Le principe est apparenté au principe de vaccination : les défenses immunitaires sont stimulées par la présence des bactéries et la réponse de l'organisme est non spécifique. Ce produit est enregistré dans de nombreux pays européens et utilisé à très grande échelle, notamment pour la prévention des infections respiratoires chez l'enfant. Les processus de fabrication ont été standardisés et contrôlés et le produit présente un profil de tolérance excellent (peu d'effets secondaires). Plusieurs études de phase III ont démontré une efficacité du Broncho-Vaxom[®] dans la prévention des infections respiratoires [11-16]. L'impact varie cependant grandement selon les études et les populations concernées.

1. 2. Description de l'étude clinique

La population cible de l'étude clinique est une population de patients atteints de Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique (MPOC). Le diagnostic clinique de la MPOC est basé sur la présence des symptômes décrits et d'une histoire évocatrice de tabagisme chronique avéré.

L'infection respiratoire aiguë (IRA) est la cause principale des poussées d'exacerbation. Il faut différencier la MPOC, maladie chronique irréversible, des infections respiratoires évitables. Les traitements préventifs de la MPOC visent essentiellement à diminuer le risque de survenue de ces infections.

Au cours d'un épisode d'exacerbation les symptômes de la MPOC (toux, expectorations et dyspnée) sont plus intenses et parfois accompagnés de fièvre. La gêne du patient va donc s'accroître et augmenter la dépendance de celui-ci vis à vis de son environnement : consommation des ressources médicales et dépendance. Les conséquences sont importantes : l'arrêt de travail est fréquent, l'hospitalisation non exceptionnelle et, pour les cas les plus graves le décès est possible. Toute mesure visant à diminuer la fréquence ou la gravité des poussées d'exacerbation aura un impact important sur la qualité de vie des patients et probablement des retombées économiques substantielles.

L'analyse pharmaco-économique repose sur les résultats de l'essai clinique de phase III, PARIIS [17], qui avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du Broncho-Vaxom[®] dans la prévention des infections respiratoires aiguës (IRA) et sur les conséquences de ces infections chez les patients atteints de MPOC.

L'étude PARIIS est un essai clinique de Phase III contre placebo avec allocation aléatoire centralisée et stratifiée par centre. L'étude était coordonnée par l'Unité d'Essais Cliniques Randomisés de l'Hôpital Juif de Montréal qui avait pour responsabilité le recrutement, le suivi des patients et la gestion des traitements de l'étude, via la pharmacie centrale de l'Hôpital. En outre, l'Unité a assuré la coordination de l'étude, la gestion des données et l'analyse statistique. L'analyse statistique de l'étude clinique a été effectuée par l'auteur du présent mémoire.

L'étude est un essai à double insu contre placebo. La population cible de l'essai inclut les patients âgés de 40 à 80 ans inclusifs avec un diagnostic de MPOC, traités en

ambulatoire et un VEMS (Volume d'Expiration Maximum en une Seconde) compris entre 20% et 65% de la valeur prédite théorique, avec antécédents de tabagisme et sans prise d'oxygène à domicile.

Les patients ont été recrutés dans les centres hospitaliers auxquels ils sont habituellement référés à partir des registres des cliniques de consultations externes. Les patients avec des pathologies graves concomitantes, les patients prenant des médicaments pouvant affecter le système immunitaire et les patients ayant pris des antibiotiques pour le traitement d'infections respiratoires dans le mois précédent le début de l'étude ont été exclus de l'étude.

Sur un potentiel de 3000 patients, 381 ont été inclus dans l'étude (191 dans le groupe traité par immunostimulant (Broncho-Vaxom®) et 190 dans le groupe placebo). Quinze centres hospitaliers de sur l'Île de Montréal ont participé à l'essai. Soixante pour cent des patients recrutés étaient des hommes, l'âge moyen était de 66 ans avec un écart-type de 8 ans, le VEMS moyen était égal à 43 % de la valeur prédite avec un écart-type de 12 %. La durée de suivi médiane fut de six mois. La quasi-totalité des patients ont réalisé la visite finale de suivi à six mois soit 366 sur 381 (96%). Un patient inclus à tort a été éliminé de l'étude après allocation aléatoire (patient habitant en région éloignée et ne pouvant suivre le protocole). Huit patients sont décédés au cours du suivi et un patient a quitté le Canada. Sur les 372 patients restants, seuls 6 (1,6%) n'ont pu être rejoints lors de l'évaluation finale (2 patients étaient hospitalisés, 2 ont refusé de venir à la visite de suivi et 2 ont été perdus de vue), l'information sur ces patients a cependant pu être collectée pour la quasi-totalité du suivi.

Les groupes étaient comparables à l'inclusion sur les caractéristiques démographiques et le profil de la MPOC. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur les variables prises en compte pour la comparaison. Les données de comparaison des groupes à l'inclusion sont présentées dans le tableau I. L'analyse statistique de l'essai a été effectuée en utilisant la méthode de l'intention de traiter : tous les patients ont été pris en compte dans l'analyse quelque soit leur observance par rapport au traitement de l'étude. L'étude n'a pas démontré de différence significative sur le critère principal d'efficacité : le risque de survenue de l'infection respiratoire aiguë (IRA), test du Chi-2, $p=0,87$.

Tableau I : Comparaison des groupes à l'inclusion

	Placebo n=191	Immunostimulant n=190
Sexe masculin (%)	71,1	69,9
Age, années (moyenne et écart-type)	66,9 (7,7)	65,3 (7,7)
Fumeur actuel (%)	31,1	40,8
Echelle de dyspnée (moyenne et écart-type)	46,4 (19,0)	45,3 (17,9)
VEMS, % de la valeur prédite (moyenne et écart-type)	44,0 (11,5)	42,3 (11,6)
Nombre de consultations médicales pour problème respiratoire au cours des six derniers mois (moyenne et écart-type)	0,64 (1,07)	0,68 (1,05)
Prise d'antibiotiques pour problème respiratoire au cours des six derniers mois (%)	35,8	38,7

Paradoxalement, une diminution importante du risque d'hospitalisation, de l'ordre de 30%, a été observée. Le risque d'hospitalisation étant défini par la proportion de patients ayant eu au moins une hospitalisation sur la période de suivi de l'étude, indépendamment de la récurrence. Cette différence est cependant non

significative sur le plan statistique (test du Chi-2, $p=0,09$). Le nombre moyen de jours d'hospitalisation pour cause respiratoire observés était inférieur de 55% dans le groupe traité par immunostimulant par rapport au groupe placebo. Le nombre moyen de jours d'hospitalisation (quelque soit la cause d'admission) était de 44 % inférieur dans le groupe traité par immunostimulant. Ces différences sont statistiquement significatives. Les résultats principaux de l'étude clinique sont résumés dans le tableau II.

Tableau II : Résultats de l'étude clinique

	Placebo(n=191)		Immunostimulant(n=190)			
	N	(%)	N	(%)		
Risque d'infection respiratoire aiguë (IRA)	83	(43,7)	85	(44,5)	+ 2 %	$p=0,87^*$
Risque d'hospitalisation, cause respiratoire	44	(23,2)	31	(16,2)	-30 %	$p=0,09^*$
Risque d'hospitalisation, toutes causes	58	(30,5)	44	(23,0)	-25 %	$p=0,10^*$
	Moy.	(e-t)	moy.	(e-t)		
Nombre moyen de jours d'hospitalisation, cause respiratoire, (jours)	3,4	(11,3)	1,5	(5,0)	-55 %	$p=0,04^{\wedge}$, $p=0,04^{\wedge\wedge}$
Nombre moyen de jours d'hospitalisation, toutes causes, (jours)	4,7	(7,5)	2,5	(12,8)	-47 %	$p=0,04^{\wedge}$, $p=0,03^{\wedge\wedge}$
	N		N			
Nombre total de jours d'hospitalisation (cause respiratoire)	642		287			
Nombre total de jours d'hospitalisation (toutes causes)	897		476			

*Test du Chi deux, \wedge Test du t de Student, $\wedge\wedge$ Test non- paramétrique de Willcoxon

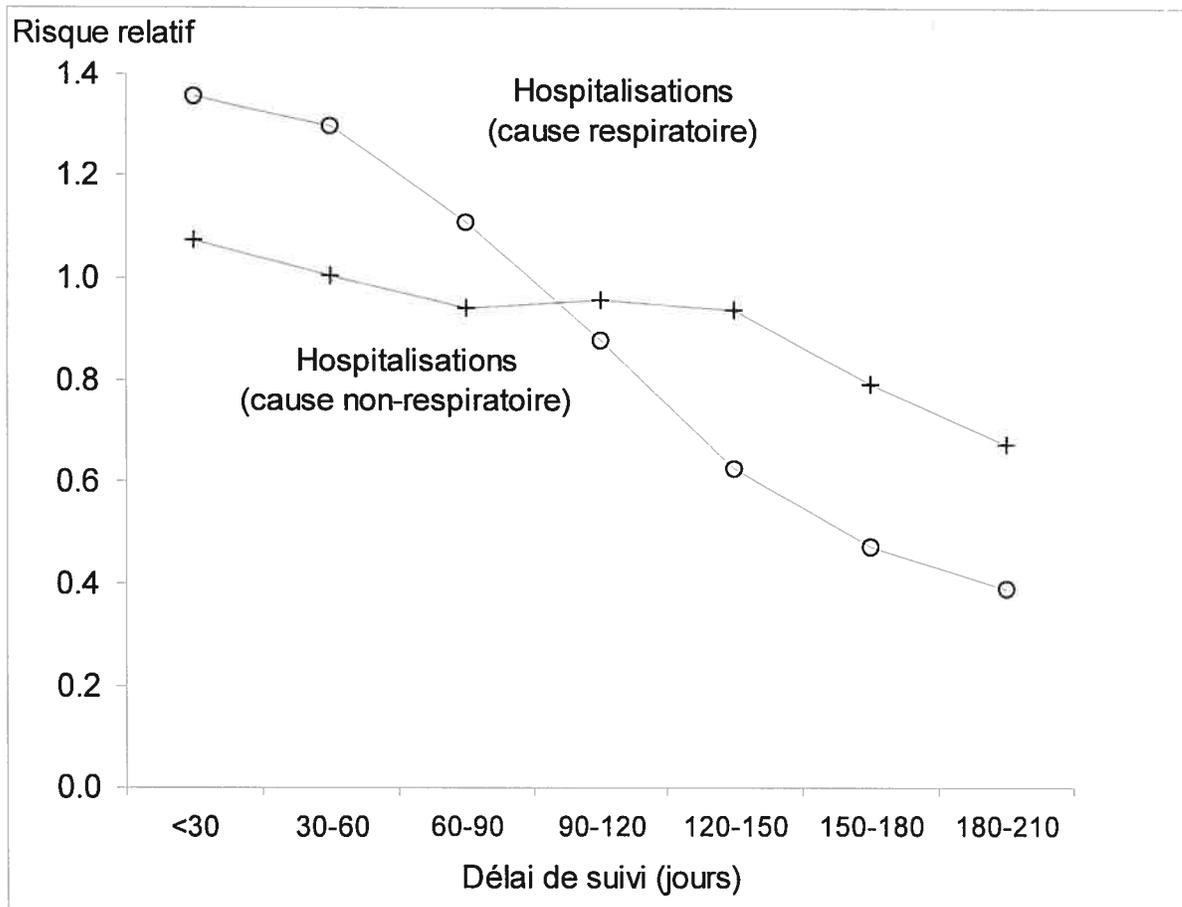
Le risque relatif d'hospitalisation défini par le risque observé dans le groupe immunostimulant divisé par le risque observé dans le groupe placebo décroît sensiblement au cours du suivi pour les hospitalisations de type respiratoire. Le risque

relatif est supérieur lors de la période des trois premiers mois de suivi correspondant à la prise de produit (risque en défaveur du produit immunostimulant). Après la période de prise du produit le risque relatif s'inverse et devient très favorable au produit immunostimulant. Les courbes des risques relatifs sont présentées dans la Figure I. Cette diminution est moindre pour les hospitalisations de type non respiratoire. Cette observation est cohérente avec les hypothèses d'efficacité clinique de l'agent immunostimulant. L'efficacité du traitement semble pleinement observée après la prise effective du produit.

L'absence d'efficacité sur le critère clinique principal de l'étude peut sembler difficilement explicable en la présence d'un effet important sur les critères secondaires de l'étude : la réduction de la durée moyenne totale d'hospitalisation par patient est statistiquement significative ($p=0,03$) mais il n'y a pas de différence sur le risque d'infections respiratoires. Cette apparente contradiction peut être expliquée par le mécanisme d'action du produit. En stimulant le système immunitaire, le produit induirait un certain nombre d'infections qui seraient le reflet de la réponse immunitaire de l'organisme. Le produit n'aurait donc pas la capacité de supprimer le risque d'infection mais d'en limiter les effets : le risque d'hospitalisation, d'une part, conséquence directe de l'aggravation de l'infection respiratoire, le nombre d'hospitalisations, indice de gravité de l'état clinique du patient et la gravité même de l'hospitalisation. A la fin de la période d'immunisation, l'organisme ainsi protégé serait à moindre risque de développer des infections respiratoires. Ce mécanisme d'action est

clairement illustré par la Figure 1 ci-dessous. Le risque relatif d'hospitalisation pour cause respiratoire est supérieur à un pendant la période d'immunisation (en défaveur du produit) puis décroît après la période d'immunisation pour devenir très favorable au traitement immunostimulant. Les résultats peuvent cependant être aussi l'illustration d'une absence réelle d'efficacité, le seuil de significativité statistique n'étant pas atteint sur le critère primaire de l'étude.

L'analyse pharmacoéconomique a été planifiée dans le protocole initial de l'étude clinique. En dépit de l'absence de différence significative sur le critère principal de l'étude clinique, l'analyse pharmacoéconomique a cependant été réalisée compte tenu de l'importance clinique des critères secondaires de l'étude (hospitalisations) et du modèle théorique d'action du produit.:-

Figure 1 : Risque relatif d'hospitalisation et délai de suivi

2. ÉVALUATION PHARMACOÉCONOMIQUE

2. 1. Rationnel et justification

Alors que l'étude pharmacoéconomique avait été planifiée dans le protocole de l'étude clinique, la stratégie d'analyse quant à elle a été décidée a posteriori (*ad hoc*). Bien qu'il soit préférable de définir a priori le schéma d'une étude économique, l'approche *ad hoc* est recommandée par les pharmacoéconomistes lorsque l'analyse économique est conjointe à l'analyse de l'efficacité [18]. En effet même si l'hypothèse clinique est définie à priori, le choix de la méthode utilisée pour l'étude est dépendant des résultats de l'étude clinique. En absence d'efficacité clinique les modèles de coût efficacité deviennent caducs.

Il n'y avait pas au moment de l'écriture du protocole de certitude quant à l'efficacité de l'agent immunostimulant dans la population cible de l'étude, l'efficacité ayant été démontrée sur des populations adultes cibles différentes. La mise en œuvre de l'analyse économique est justifiée par le modèle théorique du mécanisme d'action du produit expliqué plus haut. Les quatre stratégies suivantes ont été envisagées pour l'analyse pharmacoéconomique au jour des résultats de l'étude clinique :

- 1) ne pas faire d'analyse pharmacoéconomique
- 2) une analyse de coût minimisation (ACM)
- 3) une analyse de coûts (AC),
- 4) une analyse de coût efficacité (ACE).

2. 1. 1. Absence d'analyse pharmacoéconomique

L'étude clinique n'a pas permis de démontrer l'efficacité du traitement immunostimulant sur le critère principal de l'étude, le risque d'IRA étant similaire entre les deux groupes. En revanche, l'étude a mis en évidence une réduction importante, à la limite de la significativité statistique, du risque d'hospitalisation et une diminution statistiquement significative de la durée moyenne d'hospitalisation. Si l'analyse économique était conditionnelle à la démonstration de l'efficacité sur le critère principal, elle ne serait pas justifiée. Cependant, dans la situation de l'essai clinique avec allocation aléatoire en double insu où seule l'intervention diffère entre les deux groupes, les différences statistiquement significatives observées sont réelles (au seuil d'acceptation) et ne peuvent être expliqués par des facteurs autres que la nature du traitement. En l'absence d'efficacité clinique réelle seul le hasard pourrait expliquer la différence observée entre les groupes de traitement. Le seuil théorique de rejet d'une hypothèse est défini par le risque de première espèce et une probabilité observée inférieure à 5%. Les probabilités observées étant inférieures à 5% nous en avons tenu compte dans la décision de réaliser l'analyse économique.

2. 1. 2. Analyse de coût minimisation

Dans le cas d'une équivalence d'efficacité entre deux interventions, l'analyse de coût minimisation est justifiée. L'analyse de coût minimisation est un schéma d'étude pour lequel on suppose que les deux interventions sont identiques en terme d'efficacité. On cherche alors à déterminer laquelle des deux interventions est la moins

coûteuse. Dans le cas de notre étude, l'approche coût minimisation n'a pu être retenue pour les raisons suivantes :

L'étude clinique a été réalisée pour démontrer l'efficacité du traitement de l'immunostimulant contre placebo. On ne peut donc conclure à l'équivalence des traitements en l'absence d'effet dans une étude d'efficacité. La puissance statistique de l'étude est insuffisante à une démonstration d'équivalence [la puissance a posteriori de l'étude pour démontrer une équivalence entre les deux groupes sur le critère principal de l'étude est de seulement 20% ($n=190 \times 2$, $p_0=20\%$, $\alpha=5\%$ et $\gamma=5\%$)].

L'hypothèse d'équivalence est incompatible avec l'hypothèse clinique initiale. L'efficacité observée sur un des critères secondaires de l'étude : l'hospitalisation (« proxy » de l'efficacité clinique) qui est un indicateur de gravité de la maladie ne nous permet pas de conclure à l'équivalence des traitements.

2. 1. 3. Analyse de coûts ou coût avantage

L'analyse de coûts (AC) est l'une des approches initialement envisagées par le protocole de l'étude. Cette analyse est une approche descriptive qui est aussi partie intégrante des autres stratégies d'analyse. Elle consiste à mettre en parallèle l'ensemble des coûts des interventions qui soient reliés aux traitements (le coût du traitement préventif dans le cas de notre étude) ou à la maladie et ses conséquences ainsi que les avantages de l'intervention. Ces derniers peuvent être ou ne pas être valorisés monétairement. Cette analyse est présentée dans la partie résultats du mémoire. Cette

approche présente l'avantage de prendre en compte l'impact économique de tous les critères de l'étude. Elle nécessite cependant un recueil fastidieux des données.

2. 1. 4. Analyse coût efficacité

L'analyse de coût efficacité (ACE) est envisageable lorsque le ou les critères d'efficacité ne peuvent être valorisés, tels qu'années de vie ou mesure d'utilité. L'analyse coût efficacité n'est pas forcément un deuxième choix. Elle permet de déterminer le coût associé par unité d'efficacité quelque soit la nature de la mesure d'efficacité. Dans le cadre de ce mémoire pour pouvoir réaliser l'analyse et à titre d'exercice méthodologique nous avons considéré l'hospitalisation comme un événement de santé. En effet le jour d'hospitalisation est un indicateur de gravité de la maladie. Si l'on ne fait pas cette hypothèse le ratio coût efficacité n'est pas valide et ne peut être interprété car il n'y a pas indépendance entre le numérateur et le dénominateur de l'équation. Indépendamment de l'aspect théorique de la définition des ratios coûts efficacité, les équations définies dans le cadre de ce mémoire ont permis la mise en œuvre des méthodes de détermination des ratios coûts efficacité. Si seul le coût du traitement préventif avait été pris en compte, les calculs des intervalles de confiance n'auraient pu être que partiellement mis en œuvre car la variance du coût du traitement préventif est nulle (coût standard). Deux modèles sont présentés : un modèle considérant uniquement les hospitalisations de type respiratoire et un modèle considérant l'ensemble des hospitalisations.

La prise en compte de l'hospitalisation comme critère d'efficacité est justifiée pour les raisons suivantes : d'une part l'hospitalisation est un événement majeur dont le coût surpasse l'ensemble des coûts des autres événements de santé et d'autre part l'hospitalisation est un événement clairement identifiable. Tel que précisé plus haut la journée d'hospitalisation est un indicateur de gravité de la maladie. La définition d'un critère d'efficacité non clinique dans le cadre d'un essai est acceptable si ce critère est associé à des critères cliniques de la maladie et lorsque la mesure clinique est difficilement évaluable, c'est le cas des infections respiratoires aiguës. Dans la plupart des études cliniques, le critère principal de l'étude n'est pas forcément le seul critère sur lequel on souhaite observer une action du traitement. Un médicament antihypertenseur a pour action de diminuer la pression artérielle. La diminution de la pression artérielle étant associée à une réduction de l'incidence des maladies cardiovasculaires, il est licite d'étudier l'effet du médicament sur le critère intermédiaire. Le cas du traitement préventif de la MPOC par immunostimulant est particulièrement intéressant, le mécanisme précis d'action du produit est mal connu. En stimulant de façon non spécifique l'immunité du patient, le produit permet de diminuer le risque d'infection quelque soit la nature de l'infection. Tout critère clinique qui pourrait démontrer une réduction importante de l'impact clinique de la MPOC est dans ce cas là justifié.

2. 2. Revue de la littérature pharmaco-économique

Il existe une littérature abondante sur l'impact économique de la MPOC [19], [20]. Une revue de la littérature détaillée a été publiée en 1999 par Strassels [21] ainsi qu'une abondante revue de littérature sur l'impact économique des traitements curatifs de la MPOC [22]. L'impact économique de la MPOC est majeur. Il est la conséquence d'une prévalence passée élevée du tabagisme. L'impact de la MPOC est souvent sous-estimé car la maladie est souvent associée à d'autres pathologies et aggrave le profil clinique de ces maladies. La MPOC est notamment associée à une prolongation des séjours hospitaliers.

Cependant, aucune étude pharmacoéconomique n'a été publiée à ce jour sur l'impact économique de l'utilisation d'un immunostimulant dans la prévention des IRA. Les articles méthodologiques pour le choix de la stratégie d'analyse et les analyses sont référencés dans la partie bibliographie [23-25].

2. 3. Méthodologie

L'étude s'inscrit dans une éventuelle demande d'inscription de l'agent immunostimulant (Broncho-Vaxom[®]) à la liste des médicaments remboursés par le régime public d'assurance collective. *L'audience concernée* est celle des décideurs du gouvernement provincial du Québec.

La collecte des données est prospective, concomitante à celle de l'étude clinique. Les données complémentaires de consommation de ressources ont été recueillies spécifiquement pour l'évaluation pharmacoéconomique.

La coordination, la gestion et l'analyse de l'étude clinique ont été effectuées par l'Unité d'Essais Cliniques Randomisés de l'Hôpital Général Juif de Montréal, Sir Mortimer B. Davis.

2.3.1. Analyse de coût (AC)

Les coûts totaux directs et indirects des deux interventions sont comparés et exprimés dans les équations suivantes :

$$CT_1 = \Sigma CP + \Sigma CD_{IRA} + \Sigma CI_{IRA} + \Sigma CD_{HRESP} + \Sigma CI_{HRESP}$$

$$CT_2 = \Sigma CP + \Sigma CD_{IRA} + \Sigma CI_{IRA} + \Sigma CD_{HTOT} + \Sigma CI_{HTOT}$$

$$CT = \text{Coût total}$$

$$CP = \text{Coût du traitement préventif}$$

$$CD_{IRA} = \text{Coût direct des IRA}$$

$$CI_{IRA} = \text{Coût indirect des IRA}$$

$$CD_{HRESP} = \text{Coût direct de l'hospitalisation, cause respiratoire}$$

$$CI_{HRESP} = \text{Coût indirect de l'hospitalisation, cause respiratoire}$$

$$CD_{HOS} = \text{Coût direct de l'hospitalisation, toutes causes}$$

$$CI_{HOS} = \text{Coût indirect de l'hospitalisation, toutes causes}$$

Le coût du traitement préventif est défini par le coût du traitement immunostimulant et le coût de la consultation médicale associée à la prescription de ce traitement. Les coûts directs de l'IRA sont définis par les coûts des consultations médicales, les coûts des traitements médicamenteux et non médicamenteux. Les coûts indirects sont les coûts liés à la perte de productivité et les coûts des aides rémunérées et non rémunérées.

Les coûts associés à l'impossibilité du patient d'accomplir pleinement les activités quotidiennes sont aussi considérés comme des coûts indirects. Nous avons cependant, afin d'éviter les doubles comptages, décidé de ne pas les valoriser car une partie des coûts liés à l'impossibilité des patients d'accomplir les activités quotidiennes est compensée par l'aide apportée par des tiers qui elle a été quantifiée et valorisée.

Dans une *perspective* du tiers payeur (gouvernement ou assurances), la limitation des activités quotidiennes des patients lors d'un événement infectieux ou d'une hospitalisation n'a un impact financier que si elle nécessite l'intervention de professionnels rémunérés et pris en charge par le régime de santé. Il est difficile de quantifier la perte réelle d'activité. Les tâches se recoupant, on ne peut simplement cumuler le nombre d'heures collectées dans l'étude. Ces données, exprimées en heures, sont présentées dans le tableau VII des résultats.

Les coûts directs des hospitalisations sont définis par l'ensemble des coûts hospitaliers et des coûts liés à la perte de productivité. Les hospitalisations comprennent les hospitalisations de cause respiratoire et de cause non respiratoire, ce choix sera cependant discuté. Les coûts indirects des hospitalisations retenus pour cette analyse sont les coûts liés à la perte de productivité lors de l'hospitalisation. Le taux d'activité de la population de l'étude est très faible (moins de 20%), l'âge moyen étant de 66 ans et la population en âge de travailler invalidée par la MPOC. Le taux d'activité parmi le sous-groupe des patients hospitalisés est extrêmement faible car plus âgés et plus gravement atteints par la MPOC.

2. 3. 2. Analyse coût efficacité (ACE)

Dans l'analyse de coût efficacité, les coûts considérés sont identiques à ceux de l'analyse de coûts (AC). L'analyse coût efficacité s'exprime sous la forme d'un rapport. Le numérateur est défini par l'ensemble des coûts directs et indirects de l'intervention et des conséquences de l'intervention. Le dénominateur est défini par la mesure d'efficacité. On s'intéresse dans la comparaison à la différence de coût par différence d'unité d'efficacité. Les rapports coût efficacité s'expriment de la manière suivante :

$$R_{CE1} = \frac{[\Sigma CP + \Sigma CD_{IRA} + \Sigma CI_{IRA} + \Sigma CD_{HRES}]_{EXP} - [\Sigma CD_{IRA} + \Sigma CI_{IRA} + \Sigma CD_{HRES}]_{REF}}{E_{REF} - E_{EXP}} \quad [1]$$

$$R_{CE2} = \frac{[\Sigma CP + \Sigma CD_{IRA} + \Sigma CI_{IRA} + \Sigma CD_{HOS}]_{EXP} - [\Sigma CD_{IRA} + \Sigma CI_{IRA} + \Sigma CD_{HOS}]_{REF}}{E_{REF} - E_{EXP}} \quad [1]$$

- R_{CE} = rapport coût efficacité
- EXP = groupe expérimental (immunostimulant)
- REF = groupe référence (placebo)
- CP = coût du traitement préventif
- CD_{IRA} = coût direct de l'IRA
- CI_{IRA} = coût indirect de l'IRA
- CD_{HRES} = coût direct de l'hospitalisation, cause respiratoire
- CD_{HOS} = coût direct de l'hospitalisation, toute cause
- E = efficacité

2. 3. 2. 1. Hypothèses

Contrairement à l'hypothèse clinique définie par un seul critère la construction de l'hypothèse nulle dans le cas d'un ratio coût efficacité est complexe car elle fait intervenir les deux dimensions de l'équation. De plus l'hypothèse est définie par une valeur seuil et non pas par la valeur nulle. Les résultats possibles de l'hypothèse sont présentés ci-dessous :

Si $[1] > 0$, le coût de traitement expérimental est supérieur au traitement de référence

Si $[1] < 0$, le coût de traitement expérimental est inférieur au traitement de référence

Si $[2] > 0$, l'efficacité du traitement expérimental est supérieure au traitement de référence

Si $[2] < 0$, l'efficacité du traitement expérimental est inférieure au traitement de référence

Si $R_{CE} > 0$

$H_1 : [1] > 0$ et $[2] > 0$, le traitement expérimental est plus efficace mais plus coûteux

$H_2 : [1] < 0$ et $[2] < 0$, le traitement expérimental est moins efficace et moins coûteux

Si $R_{CE} < 0$

$H_3 : [1] > 0$ et $[2] < 0$, le traitement expérimental est plus efficace et moins coûteux

$H_4 : [1] < 0$ et $[2] > 0$, le traitement expérimental est moins efficace et plus coûteux

Si H_1 , le ratio coût efficacité exprime le coût incrémental par unité d'efficacité supplémentaire

Si H_2 , le ratio coût efficacité exprime le gain incrémental par unité d'efficacité perdue

Si H_3 , situation dominante en faveur du traitement expérimental

Si H_4 , situation dominante en faveur du traitement de référence

2. 3. 2. 2. Construction de l'hypothèse nulle

H_0 : le traitement est coût efficace si $P(H_1 < S) + P(H_3) > 95 \%$. S est la valeur seuil à partir de laquelle on définit les distributions de probabilités. Ce seuil est un seuil de décision statistique qui permet d'établir les distributions de probabilité observées à partir de l'échantillon. Le choix de ce seuil est arbitraire et dépend du contexte. La décision finale d'acceptation d'une stratégie thérapeutique est une décision complexe qui dépasse le contexte de la démonstration statistique (alternatives disponibles au traitement, perspectives, choix de politiques de santé).

2. 3. 2. 3. Calculs des intervalles de confiance des rapports coût efficacité

Les intervalles de confiance des rapports coût efficacité ont été déterminés par une procédure d'échantillonnage et rééchantillonnage dites de *bootstrap*^[30] (voir description de l'algorithme ci-dessous). Les méthodes de *bootstrap* ont été développées pour déterminer les distributions de paramètres lorsque les méthodes de calculs directs paramétriques ne le permettent pas. Ces méthodes ont connu un très fort développement avec l'accroissement de la capacité de calcul des outils informatiques.

La procédure permet la reconstitution de l'intervalle de confiance en effectuant un tirage au sort avec remise d'un nombre élevé d'échantillons à partir de la population d'étude. Les échantillons sont de taille égale à la population de l'étude. Lors de chaque tirage, la probabilité d'être choisi pour chaque individu est identique. Puisqu'il y a remise un individu peut cependant être sélectionné plusieurs fois lors des tirages successifs. Pour chaque échantillon reconstitué, une estimation paramétrique de

l'indicateur étudié est calculée. Les intervalles de confiance peuvent être reconstruits à partir de la distribution des paramètres calculés pour chaque échantillon. Le nombre d'échantillons nécessaires dépend du degré de précision souhaité. Un nombre de mille échantillons de taille égale à 381 a été choisi afin d'assurer une précision suffisante aux paramètres étudiés.

La *population cible* de l'étude pharmacoéconomique est identique à celle de l'étude clinique : patients atteints de MPOC, âgés entre 40 et 80 ans, avec antécédents de tabagisme, suivis en ambulatoire et ayant une capacité pulmonaire respiratoire (VEMS) comprise entre 20% et 65% de la valeur théorique prédite. L'analyse économique a porté sur la même population que celle de l'étude clinique.

Le groupe de *référence* pour l'analyse économique est le traitement de référence de l'étude clinique : le placebo. Le placebo est justifié en l'absence de traitement préventif des exacerbations de la MPOC similaire au traitement immunostimulant et disponible sur le marché au moment de l'étude. Le traitement préventif par vaccination anti-grippale ne peut être considéré comme un comparateur valable. L'objectif de la vaccination est de diminuer le risque de survenu des événements grippaux, le vaccin agit indirectement sur les infections respiratoires. Le vaccin anti-grippal n'étant cependant pas incompatible avec la prise d'immunostimulants, il a été proposé et prescrit à l'ensemble des patients de l'étude lors de la visite d'inclusion.

La *perspective* est celle des *organismes payeurs*, incluant le gouvernement (RAMQ, Ministère de la Santé et régimes d'Assurance-Emploi), et les assurances privées (Médicaments, aides médicales). Certains coûts sont à la charge unique des patients, ils

ont cependant été considérés mêmes si ceux n'ont pas fait l'objet d'un remboursement dans de cadre d'assurances privées. Le système de santé québécois via la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) est un système universel de prise en charge des services médicaux et hospitaliers. La majorité des coûts directs des soins de santé sont à la charge de la RAMQ (services médicaux) ou du gouvernement (hospitalisations). Au moment de l'étude clinique (1995), deux catégories de patients avaient une prise en charge quasi complète des coûts des médicaments : les personnes âgées de plus de 65 ans et les personnes prestataires de la sécurité du revenu, la population restante étant couvert par des régimes d'assurance privés ou sans couverture. La loi actuelle rend obligatoire l'assurance médicaments pour ces personnes. Seuls ceux n'ayant pas accès à un régime privé sont membres du régime public. Une grande partie des coûts indirects (déplacements, aides à domicile, ..) sont à la charge du patient.

L'horizon analytique est de six mois. Il correspond à la période de suivi de l'étude clinique et à la période d'efficacité attendue du traitement préventif. Par conséquent les coûts et les conséquences n'ont pas été actualisés.

Le *recueil des données* de consommation de ressources a été effectué conjointement aux données de l'essai clinique. Les patients ont été suivis à domicile et par téléphone par des infirmières de recherche. Lors de ces entretiens, toute l'information clinique et économique relative à la survenue d'une IRA a été recueillie à l'aide d'un questionnaire développé spécifiquement pour l'étude. Si l'ARI n'était pas

terminé lors du contact avec le patient, l'infirmière rappelait le patient pour recueillir le complément de l'information relative à l'événement.

Les données cliniques et économiques liées au traitement ambulatoire classique de la MPOC ou des comorbidités n'ont pas été recueillies. Les groupes étant comparables à l'inclusion quant aux maladies concomitantes, il n'y a donc pas d'hypothèse de différenciation sur la prise en charge et les coûts observés entre les groupes de l'étude pour la MPOC et les comorbidités. La qualification clinique de l'IRA, critère principal de l'étude, a été définie a posteriori à partir d'un l'algorithme élaboré de façon consensuelle par les cliniciens pneumologues et basé sur la présence et les modifications des symptômes observés lors de l'événement. Cet algorithme est présenté en Appendice I. Un questionnaire spécifique a été développé pour le recueil de la consommation de ressources lors du séjour hospitalier. Le diagnostic à l'inclusion ainsi que les diagnostics à la sortie ont été recueillis à partir des dossiers hospitaliers des patients.

Les ressources mesurées collectées lors de l'IRA sont les suivantes : consultations médicales auprès du généraliste ou du spécialiste (source : questionnaire patient et contact téléphonique par l'infirmière de recherche), traitements médicamenteux et non médicamenteux : antibiotiques, corticostéroïdes, inhalothérapie, physiothérapie (source : questionnaire patient et contact téléphonique par l'infirmière de recherche), tests et procédures diagnostiques : spirométrie, tests sanguins, radiographie pulmonaire, prélèvements de gorge et culture de crachats (source : questionnaire patient et contact téléphonique par l'infirmière de recherche), aide

rémunérée ou non rémunérée dans l'accomplissement des tâches suivantes et selon le type d'intervenant : tâches ménagères, soins personnels, préparation des repas, transports, autres activités (source : questionnaire patient et contact téléphonique par l'infirmière de recherche), limitations ou restrictions dans l'accomplissement des activités quotidiennes suivantes : tâches ménagères, soins personnels, loisirs, vie sociale, bénévolat, travail rémunéré (source : questionnaire patient et contact téléphonique par l'infirmière de recherche). Lors de l'entrevue téléphonique avec le patient l'infirmière collectait l'information et la transcrivait dans le cahier de collecte de données de l'étude. La fréquence des contacts téléphoniques était mensuelle et permettait de limiter la perte d'information liée à un oubli du patient.

Les ressources mesurées collectées lors du séjour hospitalier sont les suivantes : nature du séjour hospitalier, consultations médicales (source : questionnaire de l'étude et dossier hospitalier du patient), traitements médicamenteux et non médicamenteux, y compris chirurgie (source : questionnaire de l'étude et dossier hospitalier du patient), tests et procédures diagnostiques (source : questionnaire de l'étude et dossier hospitalier du patient).

2. 3. 2. 4. Calculs des coûts du traitement de l'IRA

Toutes les valorisations ont été effectuées en fonction des prix existants au moment de l'étude. Les coûts unitaires des consultations médicales ont été déterminés à partir des manuels de facturation des médecins de la Régie de l'Assurance Maladie du

Québec (RAMQ) [26]. Les coûts unitaires des médicaments ont été déterminés à partir des prix figurant sur la liste de médicament de la RAMQ [27].

Dans le cas de l'absence du nom de la dénomination commerciale, le prix du médicament générique a été choisi, si celui était présent. Le prix indiqué dans le guide de la RAMQ est le prix par unité d'administration. Le coût a été obtenu en multipliant le nombre d'unités prescrites obtenu par le prix indiqué. Les données étaient collectées lors de l'entrevue téléphonique et transcrites dans le cahier de l'étude. Dans le cas de données incomplètes (15% seulement des données) les valeurs modales du type de traitement, de la dose et de durée ont été utilisées. Les honoraires des pharmaciens ont été estimés à 6,5 dollars par ordonnance délivrée.

Les *coûts unitaires* des tests et procédures diagnostiques ont été obtenus à partir du manuel des spécialistes du Québec [28]. Les coûts unitaires sont listés dans le tableau III.

Tableau III : Coûts unitaires et sources des coûts

Consultations médicales

(Sources : Manuel des médecins omnipraticiens, Régie de l'Assurance Maladie du Québec
Manuel des médecins spécialistes, Régie de l'Assurance Maladie du Québec)

Lieu de la consultation	Coût unitaire (généraliste)	Coût unitaire (spécialiste)
- au cabinet	29,30	39,5
- à l'hôpital (patient externe)	29,30	48
- à l'urgence	21	31
- au CLSC	21	-
- au domicile	35 ou 39,75(urgence)	
- par téléphone*	0	0

Traitements non médicamenteux

(Source : Circulaire du Québec, normes et pratiques de gestion, Ministère de la Santé et des Services Sociaux)

Nature du test	Coût unitaire
- Physiothérapie	17,70 par séance
- Inhalothérapie	14,00 par séance
- Oxygène	8,80 par séance

Tests et procédures diagnostiques*

(Source : Circulaires du Québec, Normes et pratiques de gestion, Ministère de la Santé et des Services Sociaux)

Nature du test	Coût technique	Coût médecin	Coût unitaire total
- Test respiratoire (spirométrie)	86,10	56,00	142,10
- Radiographie pulmonaire	46,80	18,75	65,55
- Test sanguin	33,39	1,32	34,71
- Culture crachat	26,50	0,32	26,82
- Prélèvement de gorge	20,00	0,32	20,32
- Bronchoscopie			37,75
- Echocardiogramme			56,25
- EKG			12,00

*-Il n'y a théoriquement pas de facturation pour une consultation téléphonique, la consultation à été cependant considérée pour la définition clinique de l'IRA

** Les coûts ont été estimés à partir de diverses circulaires gouvernementales obtenues auprès des services professionnels de l'Hôpital Juif de Montréal. Ces estimations ont été validées par des pneumologues impliqués dans l'étude clinique.

NB : Les coûts sont exprimés en dollars canadiens courants (1995)

Une grande partie de l'aide apportée aux patients lors des événements infectieux a été dispensée par les aidants naturels (conjoint, famille, proches) qui étaient non rémunérés. Nous avons valorisé cette aide en utilisant le taux horaire du salaire minimum au Québec soit 5,75 dollars (source : Statistiques Canada). La perte de productivité a été valorisée en multipliant le nombre de jours d'absence au travail par sept (en prenant une base de 35,6 heures par semaine, soit la durée hebdomadaire moyenne de travail en 1995) et en utilisant le taux horaire du salaire médian au Québec en 1995 soit 15,24 dollars (Référence : Statistiques Canada).

2. 3. 2. 5. Calcul des coûts hospitaliers

Une approche *per diem* a été initialement envisagée pour le calcul des coûts hospitaliers (Le *per diem* est déterminé en divisant le chiffre d'affaire de l'activité globale du centre hospitalier par le nombre total de jours-présence). Le *per diem* est une mesure grossière qui ne prend en compte ni la nature de l'hospitalisation ni les différences entre les journées d'hospitalisation et nivelle ainsi leur coût. A diagnostic identique, le coût journalier est plus élevé pour les hospitalisations de courte durée que pour les hospitalisations de longue durée. Dans le cadre de l'étude nous avons décidé de recueillir l'ensemble des ressources hospitalières, de les décrire en volume et de tenter une évaluation du coût par une première méthode dite de *micro-costing*. Cette méthode permet de déterminer un coût individuel pour chaque hospitalisation. Il était cependant difficile de mettre en œuvre une telle méthode dans le cadre d'une étude multicentrique.

Au moment de l'analyse, le Ministère de la Santé et des Services Sociaux de la Province du Québec a mis à notre disposition un indicateur de mesure d'intensité des ressources hospitalières consommées basé sur les diagnostics à la sortie de l'hôpital : le NIRRU (Niveau d'Intensité Relatif des Ressources Utilisées) [29]. Le NIRRU est calculé en fonction des APR-DRG (*All Patients Refined-Diagnosis Related Group*). Les APR-DRG permettent de classer les patients en fonction de leurs diagnostics en tenant compte de l'intensité des ressources consommées. Les APR-DRG ont été élaborés à partir d'une étude de l'État du Maryland et adaptés à la Province du Québec par le Ministère. À chaque APR-DRG est associé un indice NIRRU. Plus les cas sont graves, plus la valeur de l'indicateur NIRRU est élevée. A l'intérieur d'un même DRG, il existe aussi des indices NIRRU spécifiques pour certains types de patients : les patients qui décèdent lors de l'hospitalisation (l'indice est dans ce cas plus élevé car le coût du séjour hospitalier est plus élevé si le patient décède), les patients dits de soins de longue durée occupant des lits de courte durée, les patients transférés d'un ou vers un hôpital (pour chirurgie par exemple), les patients admis et sortis le jour même (la valeur de l'indice NIRRU est dans ce cas plus faible), les patients ayant des séjours excessifs pour le APR-DRG concerné (basé sur la distribution des durées de séjours, le seuil définissant les durées excessives est déterminé par le test du Chi-2). Le NIRRU avait pour objectif premier de comparer les performances hospitalières (en termes financiers) des centres hospitaliers de la Province du Québec.

Les indices NIRRU ont été calculés rétrospectivement pour l'année 1995. Il existe actuellement une version raffinée des NIRRU qui prend en compte des éléments

tels que l'âge du patient, les traitements et les cas d'hospitalisation atypiques. Ces indices sont disponibles par patient lors de la sortie de l'hôpital dans un certain nombre de centres hospitaliers pilotes mais non utilisés dans le cadre de l'étude car non disponibles.

2. 3. 2. 6. Mode de calcul de l'indice NIRRU

Le NIRRU a été établi à partir d'une banque de coûts unitaires par APR-DRG obtenue de l'État du Maryland pour les épisodes de soins dits normaux. Le coût de chaque APR-DRG est divisé par la moyenne arithmétique des coûts pour l'ensemble des APR-DRG pour établir un indice de coût dont la moyenne est 1. Ce calcul est basé sur l'hypothèse que la "lourdeur" relative d'un cas ne varie pas d'un État à l'autre. Le coût d'un épisode en revanche varie. Les cas définis comme généraux représentent la majorité des séjours hospitaliers. Étant donné la différence de durée de séjour observée dans l'État du Maryland et la Province du Québec, un ajustement a été appliqué dans la détermination des indices NIRRU du Québec. Un deuxième ajustement a été appliqué pour tenir compte des coûts dits de routine et ancillaires (soins infirmiers, soins de services diagnostiques et de soutien). Les coûts ancillaires sont les coûts supplémentaires restants lorsque l'on soustrait le coût estimé des activités principales et uniques se produisant généralement en début d'hospitalisation (bloc opératoire, soins intensifs). Ce rapport diffère d'un DRG à l'autre, variant de 40% à 80%. La formule utilisée pour le calcul du NIRRU est la suivante :

$$\text{NIRRU} = I_m + (DS_{qc} - DS_m) \times I_m / DS_{qc} \times R$$

Im = indice Maryland

DSqc = durée de séjour au Québec

DSm = durée de séjour au Maryland

R = rapport "routine et ancillaire"

Les indices pondérés obtenus sont normalisés afin que la somme des cas pondérés soit égale au nombre total de cas réels observés pour ainsi correspondre à un indice NIRRU moyen au Québec de 1. L'indice NIRRU est le reflet de l'intensité des ressources consommées mais pas de la durée de séjour. Un patient hospitalisé 5 jours pour pontage coronarien pourrait avoir un indice identique à un patient séjournant un mois pour fracture du fémur. Le NIRRU est un indicateur relatif d'intensité de consommation de ressources. Le NIRRU a été valorisé en utilisant une valeur théorique moyenne. Cette valeur était en 1995 de 2 808 dollars. Elle a été déterminée en divisant les dépenses totales des centres hospitaliers du Québec par la somme totale des NIRRU unitaires.

2. 3. 2.7. Détermination du NIRRU pour l'étude

Les APR-DRG pour chaque patient ont été déterminés à l'aide du Logiciel GROUPER[®] (de la compagnie 3M[®]) sur les bases de l'information obtenue dans l'étude par le personnel du service d'archives de l'Hôpital Général Juif à partir de l'information extraite des dossiers médicaux. Les APR-DRG obtenus peuvent différer de la classification des hospitalisations reportées dans l'étude clinique. Les APR-DRG prennent en compte le diagnostic principal à la sortie de l'hôpital et l'évolution du

patient pendant toute la durée du séjour à l'hôpital. Un patient admis à l'hôpital pour problème respiratoire et évoluant vers un problème cardiaque sera classé dans un APR-DRG de type cardio-vasculaire qui reflétera plus fidèlement la consommation réelle des ressources hospitalières. A contrario, un patient admis pour la régulation de son diabète et séjournant à l'hôpital pour cause de MPOC sera classé préférentiellement dans un APR-DRG de type pulmonaire. Un grand nombre d'hospitalisations ont néanmoins pu être classés sans ambiguïté, un seul diagnostic étant associé à l'hospitalisation.

Les coûts hospitaliers directs ont été déterminés par la méthode des NIRRU en valorisant l'indice NIRRU tel que défini plus haut. Cette analyse prend en compte la totalité des hospitalisations dans chaque groupe (de cause respiratoire ou de cause non respiratoire) et détermine un coût moyen par hospitalisation puis le coût moyen par patient. Les coûts des consultations médicales hospitalières (obtenus à partir des dossiers médicaux) ont été calculés à l'aide des manuels des médecins de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec [26, 28] et ajoutés aux coûts obtenus par la méthode des NIRRU. Les coûts indirects hospitaliers sont les coûts liés à la perte de productivité. Ils ont été valorisés en appliquant la même méthode que pour les coûts indirects des Infections Respiratoires.

2. 4. Résultats de l'évaluation pharmacoéconomique

2. 4. 1. Coût du traitement préventif

Le traitement immunostimulant n'est actuellement pas disponible sur le marché. Le coût moyen a été estimé à 79 dollars pour l'ensemble du traitement préventif. Cette

estimation est basée sur la base des prix de vente du produit dans les pays où il est disponible. Le coût de la consultation médicale nécessaire pour la prescription du traitement a été ajouté au prix de vente pour l'estimation du coût du traitement.

Tableau IV : Coûts du traitement préventif

	Placebo (n=191)		Immunostimulant (n=190)		Différence
	Coût par patient moy. (e.t)	Total	Coût par patient moy. (e.t)	Total	
Coûts du traitement préventif	-	-	79 (0)	15 010	+ 15 010

NB : Les coûts sont exprimés en dollars canadiens courants (1995)

2. 4. 2. Coûts directs du traitement des IRA

Le risque d'IRA est similaire pour les deux groupes de traitement. Le nombre total d'infections observé est de 216 : 109 ont été observés dans le groupe immunostimulant (nombre moyen par patient : 0,57 +/- 0,75) et 107 dans le groupe placebo (nombre moyen par patient : 0,57 +/- 0,73). Les 216 IRA ont entraîné 289 consultations médicales dont 37 (17%) réalisées par contact téléphonique. Les consultations médicales à l'hôpital sont les consultations externes hors séjour hospitalier et ne comprennent pas les consultations de suivi de routine du patient pour le traitement de sa MPOC. Dans cette étude les antibiotiques ont été présentés indépendamment des autres médicaments car ils sont fréquemment prescrits et représentent un coût important de la prise en charge médicamenteuse. Au total, les 216 IRA observées ont nécessité 236 prescriptions d'antibiotiques.

Les traitements non médicamenteux sont les traitements prescrits spécifiquement dans le cadre de l'IRA. Ces traitements ne comprennent pas les traitements de routine de la MPOC. Les procédures et les tests diagnostiques sont ceux prescrits lors de l'IRA. Les résultats pour les traitements non médicamenteux et procédures sont présentés dans les tableaux V et VI. La prise en charge des IRA de l'étude est cohérente avec celle décrite dans littérature du domaine [5]. Il s'agit essentiellement d'une consultation médicale soit du généraliste, soit du spécialiste ainsi que de la prescription de traitement le plus souvent de type antibiotique. La consultation médicale et la prescription d'un traitement antibiotique font cependant aussi partie de l'algorithme de définition de l'IRA présenté en Appendice I).

Environ un tiers des coûts sont liés à la consultation médicale, un tiers aux traitements médicamenteux et non médicamenteux, et un tiers aux tests et procédures diagnostiques (la radiographie pulmonaire représentant une partie non négligeable de ces coûts). Le coût moyen total du traitement de l'IRA par événement est de 151 dollars pour le groupe immunostimulant (109 IRA observées) et de 140 dollars pour le groupe placebo (107 IRA observées). Le coût moyen total par patient de l'étude pour le traitement des IRA est de 86 dollars (+/- 147) pour le groupe immunostimulant et de 79 dollars (+/- 144) pour le groupe placebo. L'analyse détaillée n'a pas mis en évidence une différenciation quant à la structure des coûts de l'IRA entre les deux groupes de traitement.

Tableau V : Description des coûts totaux directs du traitement de l'IRA (coûts globaux)

Consultations médicales	Généraliste	Spécialiste	Total	Coût total
- Hôpital	34	85	119	5 042
- Clinique	86	22	108	3 382
- CLSC	19	1	20	449
- Domicile	5	0	5	175
Total	144	108	252	9 047
Antibiotiques		N		Coût total
- Amoxicilline		52		540
- Ampicilline		6		21
- Céphalosporines		60		400
- Ciprofloxacine		28		1 325
- TMT-SFM		42		129
- Tétracyclines		8		174
- Macrolides		4		33
- Autres		8		144
- Non précisés		23		465
Total*		236		4 760
Autres médicaments^				
- Corticoïdes per os		78		359
- Corticoïdes inhalés		15		953
- Bétaminétiques inhalés		12		140
- AINS		5		5
- Autre		6		16
- Non précisés		36		463
Total*		154		1 987
Autres traitements				
- Inhalothérapie		23		1830
- Oxygène		30		1455
- Physiothérapie		2		193
Total		55		3
Procédures et tests diagnostiques				
- Tests sanguins		43		1 807
- Culture de crachats		14		454
- Radio pulmonaire		66		5 314
- Tests respiratoires		20		2 085
Total		143		9 660

* Honoraires du pharmacien non inclus

^ les traitements non anti-infectieux prescrits lors de l'IRA ont été comptabilisés dans le calcul du coût du traitement de l'IRA.. NB : Les coûts sont exprimés en dollars canadiens courants (1995)

Tableau VI : Coûts directs et indirects du traitement de l'IRA

Coûts directs	Placebo (n=191)		Immunostimulant (n=190)		Différence
	Coût par patient moy. (e.t)	Total	Coût par patient moy. (e.t)	Total	
Consultations	23 (39)	4 403 4	25 (40)	4 770	+ 493
Antibiotiques	17 (34)	3 217	16 (30)	3 076	- 141
Autres médicaments	8 (23)	1 456	8 (20)	1 532	+ 76
Autres traitements	9 (46)	1 670	9 (40)	1 808	+ 138
Tests et procédures	23 (59)	4 403	28 (66)	5 257	+ 854
Total	79 (144)	15 023	86 (147)	16 443	+ 1 420
Autres Coûts directs					
Perte de productivité	79 (735)	14 974	35 (245)	6 619	- 8 355
Aide	37 (231)	6 968	23 (104)	4 482	- 2 486
Total	115 (921)	21 942	58 (263)	11 101	- 10 841
Grand total	195 (976)	36 966	144 (338)	27 544	- 9 422

NB : Les coûts sont exprimés en dollars canadiens courants (1995)

Tableau VII : Nombre total d'heures d'incapacité (non valorisé)

Rubriques	Placebo (n=191)		Immunostimulant (n=190)	
	Nombre total d'heures Total et par patient		Nombre total d'heures Total et par patient	
Soins personnels	90	0.5	164	0.9
Tenir la maison	229	1.2	337	1.8
Repas	261	1.4	321	1.7
Transports	36	0.2	185	1.0
Autres activités	163	0.9	205	1.1
Total	1213	6.4	2195	11.5

2. 4. 3. Coûts hospitaliers

Les coûts hospitaliers directs sont présentés dans le tableau VIII. Ces coûts sont présentés en fonction du diagnostic à l'admission (critère utilisé pour l'étude clinique). La différence observée pour le coût total hospitalier entre les deux groupes est d'environ 42% en faveur du traitement immunostimulant. La réduction observée est du même ordre de grandeur pour les hospitalisations pour cause respiratoire, soit une diminution de 44%, et pour cause non respiratoire soit une diminution de 37%. Le coût direct hospitalier moyen par patient est estimé à 2310 dollars (+/- 5210) pour le groupe placebo et de 1352 dollars (+/-3232) pour le groupe immunostimulant.

Les coûts indirects hospitaliers sont présentés dans le Tableau VIII. Compte tenu du très faible taux d'activité des patients hospitalisés, les coûts hospitaliers indirects ne représentent que 1% des coûts hospitaliers totaux.

Tableau VIII : Coûts des hospitalisations

	Placebo (n=191)		Immunostimulant (n=190)		Différence
	Coût par patient moy. (e.t)	Total	Coût par patient moy.	Total	
Coûts directs					
Hospitalisation pour cause respiratoire	1 521 (4 122)	289 034	853 (2 459)	162 895	- 126 139
Consultations					
Hospitalisation pour cause non respiratoire	758 (2 694)	143 980	475 (1 596)	90 705	- 53 275
Consultations					
Total	2 279 (5 125)	433 014	1 328 (3 172)	253 600	- 179 414
Coûts indirects					
Perte de productivité	31 (83)	5 810	24 (73)	4 606	- 1 204
Grand total	2 310 (5 210)	438 824	1 352 (3 232)	258 206	- 180 618

NB : Les coûts sont exprimés en dollars canadiens courants (1995)

2. 4. 4. Synthèse de l'analyse de coûts

Le coût des hospitalisations représente 92% des coûts pour le groupe placebo et 86% pour le groupe immunostimulant. Le coût différentiel moyen par patient est de 929 dollars en faveur du groupe immunostimulant (IC à 95 % : -4 588 dollars ; -5 dollars, $p=0,046$). Le coût différentiel médian est de 915 dollars (IC à 95% : -1839 ; -106, $p=0,032$). Les intervalles de confiances et les paramètres de l'analyse ont été déterminés par les méthodes d'échantillonnage-rééchantillonnage. En dépit de la distribution statistique non gaussienne des coûts, la différence observée est statistiquement significative. La différence observée est cohérente aux résultats de l'étude clinique. Si la différence observée est réelle, le traitement préventif par immunostimulant des patients atteints de MPOC est économiquement intéressant.

Le tableau X présente la synthèse des résultats de l'analyse de coût efficacité. Puisque nous avons considéré dans cette étude à titre d'exercice méthodologique l'hospitalisation comme événement de santé le dénominateur s'exprime en jours d'hospitalisation. Les intervalles de confiance des ratios coûts efficacité ont été déterminés par les d'échantillonnage rééchantillonnage. Les résultats démontrent une situation de dominance. En effet les coûts directs et indirects de l'intervention et du traitement de l'infection respiratoire (incluant les coûts hospitaliers) sont inférieurs dans le groupe traité par immunostimulant. L'efficacité déterminée par la différence du nombre de jours d'hospitalisation est aussi en faveur du groupe traitée. Les différences observées sont statistiquement significatives. Si on tient compte uniquement des infections respiratoires et des hospitalisations de type respiratoire la différence médiane de coût est de 640 dollars ($p=0,024$). En tenant compte des hospitalisations de type non respiratoire la différence observée est de 915 dollars ($p=0.018$).

Tableau IX : Tableau de synthèse de l'Analyse Coût Efficacité (ACE)

Ratio [1]

$$= \frac{[\Sigma CP + \Sigma CD_{IRA} + \Sigma CI_{IRA} + \Sigma CD_H + \Sigma CI_H]_{EXP} - [\Sigma CD_{IRA} + \Sigma CI_{IRA} + \Sigma CD_{HRES} + \Sigma CI_{HRES}]}{E_{REF} - E_{EXP}}$$

Coûts : coût de l'intervention, du traitement des IRA et des hospitalisations de type respiratoire
 - 640 (-1 428 ; +7)_{IC95%} p=0.056^

Efficacité : Journée d'hospitalisation de type respiratoire

1,85 (0,32 ; 3,66)_{IC95%} p=0.018^

Ratio :

- 413 (-721 ; -124)_{IC95%}

Ratio [2]

$$= \frac{[\Sigma CP + \Sigma CD_{IRA} + \Sigma CI_{IRA} + \Sigma CD_H + \Sigma CI_H]_{EXP} - [\Sigma CD_{IRA} + \Sigma CI_{IRA} + \Sigma CD_{HOS} + \Sigma CI_{HOS}]_{REF}}{E_{REF} - E_{EXP}}$$

Coûts : coût de l'intervention, du traitement des IRA et des hospitalisations
 - 915 (-1 833 ; -106)_{IC95%} p=0.032^

Efficacité : journée d'hospitalisation

2,26 (0,38 ; 4,29)_{IC95%} p=0.024^

Ratio :

- 340 (-580 ; -2)_{IC95%}

^Déterminé par les méthodes d'échantillonnage-rééchantillonnage ("Bootstrap")

NB : Les coûts sont exprimés en dollars canadiens courants (1995)

Tableau X : Tableau de synthèse de l'Analyse de Coût (AC)

	Placebo (n=191)		Immunostimulant		Différence
	Coût par patient moy. (e.t)	Total	Coût par patient moy. (e.t)	Total	
Prévention	=	-	79 (0)	15 010	+ 15 010
Traitement de l'IRA					
- Coûts directs	79 (144)	15 023	86 (147)	16 443	+ 1 420
- Coûts indirects	115 (921)	21 942	58 (263)	11 101	- 10 841
Hospitalisations					
- Coûts directs	2 279 (5 125)	433 014	1 328 (3 172)	253 600	-179 414
- Autres coûts directs	31 (83)	5 810	24 (73)	4 606	- 1 204
Total	2 504 (5 573)	475 789	1 575 (3 330)	300 839	-174 950

Différence moyenne par patient[^] : -929 (-4 588 ; -5)_{IC 95%} p=0.048

Différence médiane par patient^{^^} : -915 (-1 839 ; -106)_{IC 95%} p=0.032

[^] Test du t de Student

^{^^} Déterminé par les méthodes d'échantillonnage-rééchantillonnage ("Bootstrap")

NB : Les coûts sont exprimés en dollars canadiens courants (1995)

DISCUSSION

L'étude clinique n'a pu mettre en évidence une différence significative sur le critère principal de l'étude : le risque d'Infection Respiratoire Aiguë. La puissance statistique de l'étude était cependant suffisante pour déceler une différence de pourcentage d'au moins 14% entre les deux groupes de traitement. L'étude économique, quelque soit l'approche méthodologique utilisée, a démontré un avantage substantiel en faveur du traitement immunostimulant, cet avantage est statistiquement significatif. La discussion portera sur la démarche logique de l'intervention en tenant compte des éléments suivants :

Le contexte de l'étude clinique

Le contexte de l'évaluation économique est celui de l'essai clinique. L'étude clinique avait pour objectif de démontrer l'efficacité du traitement immunostimulant. Dans cette situation nous cherchions à démontrer une efficacité minimum théorique quelque que soit l'amplitude de celle-ci : il s'agit de l'efficacité intrinsèque du traitement. En effet l'amplitude de la différence clinique observée est d'importance secondaire par rapport à la démonstration de l'efficacité. La différence clinique observée dans le cadre de l'étude clinique n'est pas forcément celle que l'on observerait en population réelle puisque la population cible de l'essai est très souvent différente de la population traitée en pratique : la population qui recevra le traitement lorsque celui-ci sera disponible à la prescription. La contexte de l'étude diffère du contexte de la prescription : les populations des études cliniques sont souvent moins malades que celles des populations cibles du traitement auxquelles s'appliquent les critères d'exclusion et d'inclusion. L'observance au traitement et le suivi médical sont souvent meilleurs. Dans ce cas d'une étude clinique, il n'y a pas d'hypothèse d'interaction qualitative entre l'efficacité et les caractéristiques des patients : l'amplitude de l'effet du traitement peut être modifiée par les caractéristiques des populations (interaction quantitative) mais l'effet ne peut s'inverser (interaction qualitative). Ce qui intéresse le chercheur dans la démarche évaluative du traitement clinique c'est la démonstration de l'efficacité indépendamment de l'amplitude réelle de l'effet sur la population susceptible d'être traitée. Dans le cadre de l'évaluation économique, la problématique est différente car la comparaison n'est plus unidimensionnelle mais bidimensionnelle

(une dimension clinique et une dimension économique) ou hiérarchique (n'accepter l'évaluation économique que si l'efficacité clinique est démontrée). L'hypothèse économique n'est dans ce contexte envisageable que si l'hypothèse clinique est vérifiée. En outre, contrairement à l'évaluation clinique l'interaction quantitative nous intéresse puisqu'il s'agit de démontrer l'impact économique réel sur la population cible. Si l'efficacité clinique observée dans le contexte de l'étude clinique s'avère moindre lorsque le traitement est prescrit en situation réelle, il reste néanmoins cliniquement intéressant. Si l'amplitude des coûts observée dans l'étude économique diffère, les ratios coûts efficacité peuvent devenir négatifs et le traitement ne plus être coût efficace.

Le choix des critères

L'évaluation clinique est souvent basée sur un critère clinique principal décisionnel et sur un certain nombre de critères secondaires. Si la thérapeutique étudiée a un impact sur le critère principal, elle devrait avoir théoriquement aussi un impact sur les critères secondaires si ceux-ci sont corrélés positivement avec le critère principal. Pour l'évaluation économique, le critère d'analyse est souvent une valeur résumée ou un agrégat (coût, utilité, QALY). Les critères cliniques sont difficilement comparables entre eux mais les critères économiques le sont puisque ceux-ci sont souvent mesurés dans la même unité.

Spécificité et sensibilité des critères cliniques

Une des conséquences des IRA est l'hospitalisation. L'hospitalisation est aussi un des critères secondaires de l'étude clinique. Nous pouvons supposer que l'action préventive du traitement puisse agir sur le risque d'hospitalisation puisque celui-ci est lié au critère principal de l'étude. Nous pouvons aussi supposer qu'il agisse aussi de façon théorique sur la gravité de l'hospitalisation. La mesure unitaire du critère clinique n'informe pas sur la nature de l'événement (durée, gravité). Dans le cadre de notre étude, par exemple, la MPOC est souvent associée à de nombreuses maladies concomitantes. Le diagnostic à l'admission à l'hôpital est insuffisant. La MPOC est une cause aggravante du séjour hospitalier. Même si la cause de l'admission est une cause non respiratoire, la MPOC peut devenir le diagnostic principal du séjour hospitalier car la maladie chronique aggrave le profil clinique de la maladie associée. Inversement, la MPOC peut être aussi un diagnostic secondaire du séjour hospitalier même si c'est la cause principale de l'hospitalisation. Dans l'analyse nous avons considéré les hospitalisations quelque soit le diagnostic à l'admission. Il est en effet difficile de dissocier l'impact réel de la MPOC sur les hospitalisations de type non respiratoire étant donné l'aspect chronique de la maladie.

CONCLUSION

En dépit de l'absence d'efficacité observée sur le critère principal de l'étude clinique, l'étude pharmacoéconomique a mis en évidence un avantage économique substantiel dans l'utilisation d'un traitement préventif immunostimulant chez les

patients atteints de Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique. Le gain moyen de la prévention est de 929 dollars CDN par patient traité par l'immunostimulant sur une période de suivi de six mois. En l'absence de traitement préventif réellement efficace de la MPOC, le traitement par immunostimulant devrait être considéré en complément des traitements et de la prise en charge actuels de la MPOC. L'efficacité clinique de l'agent immunostimulant devrait cependant être confirmée.

Les résultats observés et la réflexion abordée dans le cadre de ce mémoire nous permettent d'apporter les éléments de conclusion suivants :

Importance de la définition du critère décisionnel de l'étude clinique :

Le critère principal doit refléter l'efficacité globale du traitement. Le critère principal est souvent un critère intermédiaire théoriquement corrélé aux critères secondaires de l'étude. Le choix du critère repose aussi souvent sur un paramètre mesurable et cliniquement validé. Ce qui n'était malheureusement pas le cas dans notre étude clinique. Le critère était trop peu sensible et trop peu spécifique pour déceler les Infections Respiratoires (variations liées au niveau de base de la MPOC, infections non décelées car patient hospitalisé).

Importance de considérer les critères cliniques secondaires :

Compte tenu du mécanisme d'action théorique du produit : phase de stimulation de l'immunité suivi d'une phase de protection : le produit a un impact non

pas sur le risque d'infection mais sur les conséquences (hospitalisations) et la gravité. Il est donc logique de considérer l'ensemble des critères cliniques.

Difficulté de la mise en œuvre de l'analyse économique :

La mise en œuvre de l'analyse économique est fastidieuse et nécessite l'utilisation d'analyses non paramétriques complexes pour l'estimation des paramètres. L'étude a mis en évidence la difficulté d'intégrer une évaluation économique dans le contexte d'une étude clinique. Cette difficulté est liée à la collecte de données, à la méthodologie d'analyse et à l'interdépendance des critères cliniques et des critères économiques. Il est souvent illusoire de pouvoir réaliser une étude économique dans le temps imparti pour l'évaluation clinique : délais dans la collecte de données, charge de travail accrue...

Importance de l'intégration d'un critère économique dans le processus d'évaluation :

Dans le processus d'évaluation d'une nouvelle thérapeutique les considérations d'efficacité et d'innocuité sont prioritaires. Seuls les produits ayant démontré une efficacité réelle et un profil sécuritaire ont la capacité d'être acceptés sur les listes de médicaments. Les considérations économiques interviennent à plusieurs niveaux : elles permettent notamment de prioriser des thérapeutiques en fonction de l'avantage économique et d'évaluer l'impact de l'introduction de la nouvelle thérapeutique sur les dépenses de santé (augmentation des coûts des dépenses de médicaments, diminution

des coûts des traitements curatifs et des dépenses hospitalières). Quel que soit le contexte et la réglementation actuelle de l'évaluation du médicament, l'analyse économique deviendra une composante indissociable de l'évaluation clinique du médicament à tous les niveaux de développement du produit (phases cliniques, surveillance post-marketing). Les réglementations actuelles quant à l'évaluation clinique varient d'un pays à l'autre (FDA, EMEA) mais tendent à un consensus depuis de nombreuses années (ICH, International Conference on Harmonization, 1995). La réglementation sur l'évaluation économique des thérapeutiques est très dépendante des systèmes de santé locaux : obligatoires, recommandées ou accessoires. Du point de vue de l'organisme payeur l'analyse économique est justifiée car elle permet une gestion saine des dépenses. Du point de vue de l'industrie l'analyse économique est un support de l'évaluation clinique pour l'acceptation du produit.

Substitution d'un critère économique à un critère clinique dans le processus d'évaluation :

Dans le cas particulier de cette étude clinique, la substitution d'un critère économique à un critère clinique est tout à fait justifiée compte tenu du mécanisme d'action du produit, du profil de tolérance du produit et de l'absence de traitement préventif des infections respiratoires chez les patients MPOC. Toute thérapeutique ayant pour effet une diminution substantielle du risque d'hospitalisation ne peut pas ne pas être considérée.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Office Canadien de Coordination de l'Évaluation des Technologies de Santé / Canadian Coordinating Office Health Technology Assessment. Guidelines for economics evaluation of pharmaceuticals: Canada. 2nd Edition, 1997.
- [2] Davies S.F., and R.H. Ingram, 1993. Chronic obstructive disease of the lung. *In* E. Rubenstein and D.D. Federman, editors. Scientific American Medicine. Scientific American, Inc., New-York
- [3] Cherniak, N.S., 1991. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. W.B. Saunders, Philadelphia.
- [4] Guyatt, G. H., M. Townsend, L.B., Berman, and S.O. Pugsley. 1987. Quality of life in patients with chronic airflow limitations. *Br. J. Dis. Chest* 81 :45-54.
- [5] American Thoracic Society. 1986. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma (ATS statement). *Am. Rev. Respir. Dis* 135:225-244.
- [6] Anthonisen, N.R., J. Manfreda, C.P.W. Warren, R.B., Kramer, R.D., Meyer, and J.S. Remington. 1987. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 106:196-204.
- [7] Higgins, M.W., and T. Thom. 1989. Incidence, prevalence and mortality: Intra- and intercountry differences. *In* M. J. Hensley and N.A. Saunders, editors. Clinical Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Marcel Dekker, New-York. 23-29.
- [8] Feinlieb, M., H. M. Rosenberg. and J.G. Collins, *et al.* 1989. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am. Rev. Respir. Dis.* 140(Suppl.): S19-S18.
- [9] Higgins, M. W. 1989. Chronic airways disease in the United States: trends and determinants. *Chest* 96(Suppl.):328S-334S.
- [10] Higgins, M. 1984. Epidemiology of COPD. *Chest* 85(Suppl.):35-85.

- [11] Keller, R. 1984 Multicentre double blind study of the Broncho-Vaxom in chronic bronchitis. *Praxis und Klinik der Pneumologie*. 38:225-228.
- [12] Ahrens, J. 1983 A double blind multicentre trial with Broncho-Vaxom in adults. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten*. 9:424-427.
- [13] Geiser, G. 1983 Prevention of respiratory diseases in a large industrial enterprise: double blind study of Broncho-Vaxom. *Acta Therapeutica*. 9:289-303.
- [14] Messerli, C., Michetti, F., Sauser-Hall, P., Staubli, C., Taddei, M., Weiss, S., Farine, J.C., Fux, Th. 1981. Effect of a bacterial lysate (Broncho-Vaxom) in the treatment of chronic bronchitis: a multicentre double blind clinical trial. *Revue médicale de Suisse Romande* 101:143-146.
- [15] Xinogalos, S., Duratsos, D., Varonos, D. 1993 Clinical effectiveness of Broncho-Vaxom in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Immunotherapy* 9:135-42.
- [16] Derenne, J.P., Delchaux, B. 1992 Clinical Experience with OM-85 BV in Upper and Lower Respiratory Tract Infections. *Respiration* 59(Suppl 3):29-31.
- [17] Collet, J.P., Shapiro, S., Ernst, P., Renzi, P., Ducruet, T., Robinson, A. 1997 Effects of an Immunostimulating Agent on Acute Exacerbations and Hospitalizations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1719-1724.
- [18] Drummond M.F, O'Brien B, Stoddart G.L., Torrance G.W. Methodes for the economic evaluation of Health care programmes. Oxford Medical Publications, 1997
- [19] Sullivan S,D., Ramsey SD., Lee T.A. 2000 The economic burden of COPD. *Chest*. 117(2 Suppl):5S-9S.
- [20] Rutten-van Molken MP. Postma MJ. Joore MA. Van Genugten ML. Leidl R. Jager JC. Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in The Netherlands. *Respiratory Medicine*. 93(11):779-87, 1999 Nov. 20071281

- [21] Strassels S.A. Economic consequences of chronic obstructive pulmonary disease. 1999 Review. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 5(2):100-4.
- [22] Grossman R.F., 2000. Cost-effective therapy for acute exacerbations of chronic bronchitis. Review. *Seminars in Respiratory Infections*. 15(1):71-81,
- [23] Gaspari K. C. 1983. The use and misuse of cost-effectiveness analysis. *Soc. Sci. Med.* 17(15): 1043-46.
- [24] Weinstein M.C., Stason W. B. 1977 Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *New England J Medecine*, 296(13): 717-721.
- [25] Adams, M E., McGall N. T., Gray D. T. et al. 1992 Economic analysis in randomized controls trials. *Medical Care*, 30(231-43).
- [26] Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Manuel des médecins omnipraticiens, 1995
- [27] Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Liste des médicaments. Bibliothèque Nationale du Québec, 1995
- [28] Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Manuel des médecins spécialistes, 1995
- [29] Bourdages J., Berlinguet M., Drapeau G, Labbé D., Paquin J. 1997 Ministère des Services Sociaux et de la Santé. Med-Écho et les données regroupées par DRG, AP-DRG et APR-DRG. *Document interne*.
- [30] Chernick M.R., Bootstrap Methods. A Practitioner's Guide. Wiley series in probability and statistics, 1999.

APPENDICES

**APPENDICE I : ALGORITHME DE DÉFINITION DES INFECTIONS RESPIRATOIRES
AIGUËS**

1	Détection d'une Infection Respiratoire Aiguë		
	PARTIE A : Au cours du dernier mois (depuis la dernière entrevue) :	OUI	NON
1.1.1	Avez-vous remarqué un changement dans la quantité des crachats ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
1.1.2	Avez-vous remarqué un changement dans la couleur des crachats ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
1.1.3	Avez-vous remarqué un changement dans la consistance des crachats ?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
	PARTIE B : Au cours du dernier mois (depuis la dernière entrevue) :	OUI	NON
1.2.1	Avez-vous constaté une augmentation de la toux ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
1.2.2	Avez-vous constaté une augmentation de l'essoufflement ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
1.2.3	Avez-vous eu de la fièvre ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
	PARTIE C : Au cours du dernier mois (depuis la dernière entrevue) :	OUI	NON
1.3.1	Avez-vous pris des antibiotiques ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
1.3.2	Avez-vous eu une visite non planifiée chez le médecin ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
<p>Suite aux réponses du patient à toutes les questions précédentes, vérifier si le patient a réellement eu une IRA. Pour ce faire, une réponse positive (oui) pour au moins une question dans chacune des parties A,B et C est requise.</p>			
1.4	Sur la base des réponses précédentes pouvez-vous établir que le patient a observé une Infection Respiratoire Aiguë	YES <input type="checkbox"/> 1	NO <input type="checkbox"/> 2
Si OUI, veuillez compléter le formulaire IRA pour ce patient			

**APPENDICE II : COÛTS DIRECTS TOTAUX EN FONCTION DU DIAGNOSTIC À LA SORTIE
- MALADIES DE TYPE RESPIRATOIRE - MÉTHODE DES NIRRU**

DRG	MPOC	Placebo			Immunostimulant		
		n	Coût unitaire	Coût total	n	Coût unitaire	Coût total
88	Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique	41	4 161	170 586	32	3,110	99 516
Total				170 586			99 516
DRG Autres maladies respiratoires							
68	Otite moyenne et infections	-	-	-	1	2106	2 106
76	Autres opérations sur l'appareil respiratoire	1	24 542	24 542	-	-	-
82	Tumeur de l'appareil respiratoire	-	-	-	1	3 482	3 482
89	Pneumonie simple et pleurésie	8	3 671	29 372	8	2 966	23 728
92	Maladie pulmonaire intersitielle	1	3 959	3 959	-	-	-
99	Signes et symptômes respiratoires	7	5 379	37 655	2	3 566	7 132
541	Affections respiratoires infectieuses, asthme, Bronchite	1	5 700	5 700	1	5 700	5 700
Total				101 228			42,148

NB : Les coûts sont exprimés en dollars canadiens courants (1995)

**APPENDICE III : COÛTS DIRECTS TOTAUX EN FONCTION DU DIAGNOSTIC À LA SORTIE
- AUTRES CAUSES – MÉTHODE DES NIRRU**

DRG	Autres causes	Placebo			Immunostimulant		
		n	Coût un.	Coût total	n	Coût un.	Coût total
39	Opération sur le cristallin	2	2 962	5 925	1	1 994	1 994
42	Autres opérations intra-oculaire	-	-	-	1	2 274	2 274
65	Troubles de l'équilibre	1	1 881	1 881	-	-	-
75	Opérations thoraciques majeures	1	7 975	7 975	-	-	-
112	Opérations cardiovasculaires	2	9 407	18 814	-	-	-
122	IAM sans complications cardiovasculaires	1	12 776	12 776	-	-	-
125	Troubles circulatoires sauf IAM	-	-	-	1	1 797	1 797
127	Insuffisance cardiaque et choc	1	5 700	5 700	1	3 538	3 538
128	Thrombophélie	1	2 724	2 724	-	-	-
138	Arythmie cardiaque et troubles	-	-	-	1	2 668	2 668
140	Angine de poitrine	3	2 976	8 929	3	2 976	8 929
152	Opérations mineures intestins	-	-	-	1	4 661	4 661
159	Cure hernie	1	3 285	3 285	-	-	-
161	Cure hernie inguinale et fémorale	1	2 555	2 555	1	2 555	2 555
174	Hémorragie	1	2 808	2 808	1	2 808	2 808
180	Occlusion gastro-intestinale	-	-	-	2	2 527	5 054
182	Oesophagite gastro-intestinale	2	2 443	4 886	-	-	-
188	Autres infections de l'appareil digestif	-	-	-	2	2 640	5 279
197	Cholecystectomie totale	1	3 707	3 707	-	-	-
228	Opérations majeures pouce et articulations	1	590	590	-	-	-
230	Exc. Locale	1	1 095	1 095	-	-	-
233	Autres opérations de l'appareil musculosqu.	2	6 121	12 243	-	-	-
244	Maladies des os et arthropathie	1	4 661	4 661	-	-	-
249	Soins, complications et séquelles	1	2 415	2 415	-	-	-
257	Mastectomie totale pour tumeur	-	-	-	1	3 763	3 763
269	Autres opérations peaux et tissus cutanés	1	1 123	1,123	-	-	-
277	Cellulite	-	-	-	1	2 920	2 920
283	Affections mineures de la peau	-	-	-	1	2 387	2 387
303	Opérations, reins, urètre et vessie	1	7 048	7 048	-	-	-
306	Prostatectomie	-	-	-	1	4 184	4 184
320	Infection de l'appareil urinaire	1	2 611	2 611	1	2 611	2 611
325	Signes et symptômes de l'appareil urinaire	-	-	-	1	674	674
336	Prostatectomie urétrale	-	-	-	1	3 510	3 510
354	Opération urétrale pour tumeur	-	-	-	1	4 942	4 942
356	Opérations reconstructive des organes	-	-	-	1	1 067	1 067
363	Radio-implant pour tumeur	-	-	-	1	927	927
419	Fièvre d'origine inconnue	1	2 696	2 696	-	-	-
425	Réaction aiguë et troubles	1	2 948	2 948	-	-	-
463	Signes et symtômes	-	-	-	1	4 858	4 858
476	Opération de la prostate	-	-	-	1	8 564	8 564
750	Abus ou dépendance d'alcool	-	-	-	1	3 117	3 117
Total							85 081

NB : Les coûts sont exprimés en dollars canadiens courants (1995)

APPENDICE IV : PUBLICATIONS DE L'AUTEUR

- [1] Moride Y, Ducruet T, Rochon S, Lavoie F. Persistency of use of COX-2-specific inhibitors and non-specific non-steroidal anti-Rheumatology (Oxford). 2003 Nov;42 Suppl 3:iii17-22.
- [2] Kramer MS, Guo T, Platt RW, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Collet JP, Shapiro S, Chalmers B, Hodnett Vanilovich I, Mezen I, Ducruet T, Shishko G, Bogdanovich N. Infant growth and health outcomes associated with 3 compared with 6 mo of exclusive breastfeeding. *Am J Clin Nutr*. 2003 Aug;78(2):291-5
- [3] Moride Y, Du Fort GG, Monette J, Ducruet T, Boivin JF, Champoux N, Crott R. Suboptimal duration of antidepressant treatments in the older ambulatory population of Quebec: association with selected physician characteristics. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Aug;50(8):1365-71.
- [4] Hardy P, Collet JP, Goldberg J, Ducruet T, Vanasse M, Lambert J, Marois P, Amar M, Montgomery DL, Lecomte JM, Johnston KM, Lassonde M. Neuropsychological effects of hyperbaric oxygen therapy in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2002 Jul;44(7):436-46.
- [5] Tessler MJ, Trihas ST, Overbury O, Ducruet T. Acute vision impairment: does it affect an anesthesiologist's ability to intubate the trachea? *Anesth Analg*. 2002 Jun;94(6):1566-9, table of contents.
- [6] Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shapiro S, Collet JP, Vanilovich I, Mezen I, Ducruet T, Shishko G, Zubovich V, Mknuk D, Gluchanina E, Dombrovskiy V, Ustinovitch A, Kot T, Bogdanovich N, Ovchinnikova L, Helsing E; PROBIT Study Group (Promotion of Breastfeeding Intervention Trial). Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA*. 2001 Jan 24-31;285(4):413-20.
- [7] Collet JP, Ducruet T, Haider S, Shapiro S, Robinson A, Renzi PM, Contandriopoulos AP, Ernst P. Economic impact of using an immunostimulating agent to prevent severe acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*. 2001 Jan-Feb;8(1):27-33.

- [8] Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shapiro S, Collet JP, Vanilovich I, Mezen I, Ducruet T, Shishko G, Zubovich V, Mknuk D, Gluchanina E, Dombrovsky V, Ustinovitch A, Ko T, Bogdanovich N, Ovchinikova L, Helsing E. Promotion of breastfeeding intervention trial (PROBIT): a cluster-randomized trial in the Republic of Belarus. Design, follow-up, and data validation. *Adv Exp Med Biol.* 2000;478:327-45.
- [9] Rossignol M, Abenhaim L, Seguin P, Neveu A, Collet JP, Ducruet T, Shapiro S. Coordination of primary health care for back pain. A randomized controlled trial. *Spine.* 2000 Jan 15;25(2):251-8; discussion 258-9.
- [10] Troncy E, Collet JP, Shapiro S, Guimond JG, Blair L, Ducruet T, Francoeur M, Charbonneau M, Blaise G. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 May;157(5 Pt 1):1483-8.
- [11] Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Dec;156(6):1719-24.
- [12] Boissel JP, Meillard O, Perrin-Fayolle E, Ducruet T, Alamercury Y, Sassano P, Benghozi R. Example of a phase IV trial involving several physicians and aiming at answering a scientific question. *Therapie.* 1996 Nov-Dec;51(6):667-76. French.
- [13] Troncy E, Jacob E, da Silva P, Ducruet T, Collet JP, Salazkin I, Charbonneau M, Blaise G. Comparison of the effect of inhaled nitric oxide and intravenous nitroglycerine on hypoxia-induced pulmonary hypertension in pigs. *Eur J Anaesthesiol.* 1996 Sep;13(5):521-9.
- [14] Boissel JP, Meillard O, Perrin-Fayolle E, Ducruet T, Alamercury Y, Sassano P, Benghozi R. Comparison between a bid and a tid regimen: improved compliance with no improved antihypertensive effect. The EOL Research Group. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;50(1-2):63-7.
- [15] Boissel JP, Collet JP, Lion L, Ducruet T, Moleur P, Luciani J, Milon H, Madonna O, Gillet J, Gerini P. A randomized comparison of the effect of four antihypertensive monotherapies on the subjective quality of life in previously untreated asymptomatic patients: field trial in general practice. *J Hypertens.* 1995 Sep;13(9):1059-67.

[16] Collet JP, Burtin P, Kramer MS, Floret D, Bossard N, Ducruet T. Type of day-care setting and risk of repeated infections. *Pediatrics*. 1994 Dec;94(6 Pt 2):997-9.

[17] Collet JP, Burtin P, Gillet J, Bossard N, Ducruet T, Durr F. Risk of infectious diseases in children attending different types of day-care setting. *Respiration*. 1994;61 Suppl 1:16-9.

[18] Collet JP, Ducruet T, Kramer MS, Haggerty J, Floret D, Chomel JJ, Durr F. Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers. The Epicreche Research Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1993 Aug;12(8):648-52.

[19] Boutitie F, Bellissant E, Blanchard J, Boissel JP, Cauquil J, Chauvin F, Derzko G, Ducruet T, Durrleman S, Girre JP, et al. [Monitoring of clinical trials and interim analysis. 2. Statistic methods] *Therapie*. 1992 Jul-Aug;47(4):351-5.

[20] Boutitie F, Bellissant E, Blanchard J, Boissel JP, Cauquil J, Chauvin F, Derzko G, Ducruet T, Durrleman S, Girre JP, et al. [Monitoring of clinical trials and interim analysis. 1. Monitoring committee] *Therapie*. 1992 Jul-Aug;47(4):345-9.