

Université de Montréal
Département de Sciences biomédicales, Faculté de médecine

Cette thèse intitulée

Évaluation pharmacoéconomique des thérapies efficaces et dispendieuses en prévention des maladies cardiovasculaires

Présentée par

Fiorella Fanton Aita

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Dre Michelle Savoie

Présidente-rapporteuse

Dr Jacques Le Lorier

Directeur de recherche

Dr Alexis Matteau

Codirecteur

Dre Héloïse Cardinal

Membre du jury

Dr Vincent Fradet

Examineur externe

Résumé

Les maladies cardiovasculaires (MCV) ont une prévalence élevée dans le monde et sont considérées comme la deuxième cause de mortalité chez la population canadienne. Les statines sont reconnues comme le traitement par excellence dans la prévention des MCV. Toutefois, les statines ne conviennent pas à tous les patients, potentiellement, en raison de la survenue d'effets secondaires et du manque d'efficacité. Avec l'avancement de la science, de nouvelles thérapies voient le jour dans le milieu cardiovasculaire. Les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9 PCSK9 (iPCSK9) constituent un traitement efficace pour réduire les événements cardiovasculaires. Cependant, ces thérapies sont dispendieuses pour le système de santé.

Cette thèse a pour but d'explorer la pharmacéconomie des thérapies dispendieuses ayant démontrées une efficacité clinique importante dans le traitement préventif des MCV. La pharmacéconomie est un outil d'évaluation destiné aux décideurs ayant comme objectif d'optimiser l'utilisation des ressources humaines et financières.

Tout d'abord, dans un premier article, nous avons évalué l'efficacité maximale d'une thérapie hypolipémiante à partir des grilles de risque cardiovasculaires. Selon les résultats obtenus, l'efficacité maximale qu'il est raisonnable d'espérer a correspondu à une diminution du risque relatif variant entre 0,46 et 0,66.

Ensuite, dans un deuxième article, nous avons estimé l'efficacité d'une thérapie dispendieuse dans un contexte différent puisque les études cliniques étaient en cours. Avec l'aide d'un modèle de Markov, la propension à payer a été fixée à deux seuils distincts, alors que le coût d'acquisition de la thérapie est demeuré fixe. Nos résultats ont estimé que pour atteindre les seuils de propension à payer de 50 000 \$ et 100 000 \$ par année de vie ajustée pour la qualité, l'efficacité devrait être de 0,58 et 0,78 respectivement.

Finalement, l'étude randomisée contrôlée établissant l'efficacité clinique des iPCSK9 a été publiée. Nous avons donc pu évaluer le coût-utilité réel des iPCSK9 avec une nouvelle méthode de simulation, nommée Conditions et événements discrètement intégrés. Cette étude est l'objet

de mon troisième article. Les résultats de cet article ont estimé que l'iPCSK9 n'est pas coût-efficace selon l'efficacité obtenue dans les études cliniques.

En conclusion, suite aux résultats présentés dans cette thèse rédigée par articles, il serait envisageable d'intégrer dans le modèle pharmacoéconomique l'option d'un test génétique afin d'individualiser le traitement de chaque patient.

Mots-clés : évaluation pharmacoéconomique, économie de la santé, maladies cardiovasculaires, Conditions et événements discrètement intégrés, Markov, statines, inhibiteurs de la PCSK9.

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) have a high prevalence worldwide and are considered the second leading cause of death in the Canadian population. Statins are recognized to be the gold standard treatment in the prevention of CVD. However, statins are not suitable for all patients, potentially because of side effects and lack of efficacy. With the advancement of science, new therapies are emerging in the cardiovascular field. Inhibitors of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (iPCSK9) have been shown to be effective in reducing cardiovascular events. However, these therapies are expensive.

This article-based thesis aims to explore the pharmacoeconomics of expensive therapies that have demonstrated significant clinical efficacy in the preventive treatment of CVD. Pharmacoeconomics is an evaluation tool for decision-makers with the objective of optimizing the use of human and financial resources.

In the first publication, we evaluated the maximum effectiveness of lipid-lowering therapy from cardiovascular risk grids. According to our results, this maximum expected benefit fluctuates between 0.46 and 0.66.

In the second publication, we estimated the effectiveness of an expensive therapy. At the time of our second publication, the results of the randomized controlled trial evaluating the clinical efficacy of iPCSK9 had not been published yet. Therefore, we used a Markov model to estimate the necessary clinical efficacy of PCSK9 inhibitors to reach two arbitrarily selected willingness-to-pay (WTP) thresholds. Our results showed that an efficacy of 0.58 and 0.78 were necessary to reach WTP thresholds of \$50,000 and \$100,000 per quality-adjusted life years respectively.

Once the clinical efficacy of iPCSK9 was published, we evaluated their cost-utility. This was the object of our third article and a new simulation method named Discretely Integrated Condition was used. Our results suggested that at the current price, the PCSK9 inhibitors were not cost-effective.

Following the results presented in this article-based thesis, it would be of interest to integrate the option of a hypothetical genetic test into the pharmacoeconomic model. This genetic test would be able to identify good responders in order to optimize the treatment of each individual patient.

Keywords: Pharmacoeconomic evaluation, Health economics, Cardiovascular diseases, Discretely Integrated Condition Event, Markov, Statins, PCSK9 inhibitors.

Table des matières

Résumé.....	1
Abstract.....	3
Table des matières.....	5
Liste des tableaux.....	9
Liste des figures	10
Liste des abréviations.....	11
Remerciements.....	14
Chapitre 1. Introduction	16
Chapitre 2. Maladies cardiovasculaires au Canada.....	20
2.1 Le système de santé au Canada.....	20
2.1.1 Institutions fédérales	20
2.1.2 Institutions provinciales	21
2.1.3 Alliance pancanadienne pharmaceutique.....	22
2.2 Maladies cardiovasculaires	22
2.2.1 Types de maladies cardiovasculaires	23
2.2.2 Fardeau économique des maladies cardiovasculaires.....	23
2.3 Diagnostic des maladies cardiovasculaires.....	24
2.3.1 Facteurs de risque	25
2.3.2 Grilles d'évaluation du risque cardiovasculaire.....	30
2.4 Traitements des maladies cardiovasculaires	34
2.4.1 Traitements non-médicamenteux.....	34
2.4.2 Traitements médicamenteux	35
Chapitre 3. Évaluations pharmacoéconomiques	50
3.1 Coûts	50
3.1.1 Coûts directs.....	50
3.1.2 Coûts indirects	51

3.1.3	Coûts intangibles.....	51
3.1.4	Coût d'opportunité.....	52
3.1.5	Considérations de coûts	52
3.2	Conséquences.....	53
3.3	Perspectives.....	54
3.3.1	Perspective du patient	54
3.3.2	Perspective du payeur	55
3.3.3	Perspective sociétale	55
3.4	Types d'évaluations pharmacoéconomiques	55
3.4.1	Analyse de coût.....	56
3.4.2	Analyse de coût-conséquence	57
3.4.3	Analyse de coût-minimisation	57
3.4.4	Analyse de coût-efficacité.....	58
3.4.5	Analyse de coût-utilité	60
3.4.6	Analyse de coût-bénéfice.....	69
3.4.7	Analyse d'impact budgétaire	70
3.5	Prise de décision	71
3.5.1	Propension à payer.....	72
3.5.2	Produit intérieur brut.....	72
3.5.3	Analyse de décision multicritère.....	73
Chapitre 4. Méthodes de simulation en pharmacoéconomie		77
4.1	Les simulations en pharmacoéconomie	78
4.1.1	Définition	78
4.1.2	Objectif	78
4.1.3	Notions à considérer	78
4.1.4	Incertitude, variabilité et hétérogénéité des données	80
4.2	Population à modéliser.....	80
4.3	Modèle d'arbre décisionnel.....	82
4.3.1	Composantes.....	82
4.3.2	Avantages et limites.....	83

4.4	Modèle de Markov	83
4.4.1	Composantes	84
4.4.2	Avantages et limites	86
4.5	Modèle de Simulation à évènements discret.....	86
4.5.1	Composantes.....	87
4.5.2	Avantages et limites	89
4.6	Modèle de Conditions et évènements discrètement intégrés	90
4.6.1	Composantes.....	90
4.6.2	Intégration des composantes	91
4.6.3	Avantages et limites.....	92
Chapitre 5. Objectifs et méthodologie des articles		96
5.1	Article I.....	96
5.1.1	Objectif de l'Article I.....	96
5.1.2	Méthodologie de l'Article I	96
5.2	Article II.....	99
5.2.1	Objectif de l'Article II	99
5.2.2	Méthodologie de l'Article II.....	99
5.3	Article III	100
5.3.1	Objectif de l'Article III	100
5.3.2	Méthodologie de l'Article III.....	100
Chapitre 6. Article I: Maximal expected benefits from lowering cholesterol in primary prevention for a high-risk population		105
Chapitre 7. Article II: Framework for the cost-effectiveness of secondary prevention strategies in cardiovascular diseases: A Canadian theoretical model-based analysis.....		118
Chapitre 8. Article III: Economic evaluation of evolocumab in secondary prevention of cardiovascular disease from a Canadian healthcare perspective		139
Chapitre 9. Discussion		162
9.1	Retour sur l'Article I.....	162
9.2	Retour sur l'Article II.....	163

9.3 Retour sur l'Article III	167
Chapitre 10. Conclusion.....	171
Bibliographie.....	174

Liste des tableaux

Tableau 1: Stratification de l'évaluation du risque cardiovasculaire	32
Tableau 2 : Études randomisées contrôlées des statines	36
Tableau 3: Rapport entre intensité et dose des différentes molécules de statines	40
Tableau 4 : Principales études de phase 3 sur l'efficacité des iPCSK9	45
Tableau 5: Types de coûts utilisés dans les analyses pharmacoéconomiques	52
Tableau 6 : Différents types d'études en pharmacoéconomie	56
Tableau 7 : Interprétation du ratio bénéfice/coût dans l'analyse de coût-bénéfice	69
Tableau 8 : Matrice de qualité présentant les composantes et l'échelle de notation	75
Tableau 9 : Caractéristiques des méthodes de simulation en pharmacoéconomie	94
Tableau 10 : Tableau de contingence entre l'exposition et la maladie	97

Liste des figures

Figure 1: Relation entre le cholestérol total et l'incidence des maladies coronariennes ..	25
Figure 2: Composition lipidique de chaque lipoprotéine	26
Figure 3 : Diagramme de Venn comprenant les différentes perspectives des évaluations pharmacoéconomiques	54
Figure 4: Le plan coût-efficacité	60
Figure 5: Mesure de l'utilité par l'approche du pari ordinaire.....	62
Figure 6: Mesure de l'utilité par l'approche de l'arbitrage temporel	62
Figure 7: Mesure de l'utilité par l'approche de l'échelle visuelle analogue	63
Figure 8: Les AVAQ gagnées avec ou sans une intervention.....	66
Figure 9: Représentation schématique du calcul du modèle d'impact budgétaire	71
Figure 10: Modèle d'arbre décisionnel fictif	82
Figure 11 : Diagramme des états de Markov fictif	85
Figure 12 : Simulation d'évènements discrets d'une nouvelle intervention dans le milieu cardiovasculaire	89
Figure 13 : Diagramme simplifiée de simulation selon la méthode Conditions et évènements discrètement intégrés	92
Figure 14 : Échantillonnage du temps à partir d'une courbe de temps à l'évènement..	102

Liste des abréviations

ACMTS : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé

ACV : accidents cérébraux-vasculaire

AIC : *Akaike information criterion*

ApoB : apolipoprotéine B

APP : Alliance pancanadienne pharmaceutique

ASE : années saines équivalentes

AVCI : années de vie corrigées sur l'incapacité

AVAQ : années de vie ajustées pour la qualité

B/C : bénéfice/coût

BIC : *Bayesian information criterion*

CEDI : Conditions et événements discrètement intégrés

CEPMB : Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés

EDCG : Équations de cohorte groupées

EVIDEM : *Evidence and Value: Impact on DEcision Making*

FHS : *Framingham Heart Study*

hi : état de santé

HDL : lipoprotéine à haute densité

HF : hypercholestérolémie familiale

HFHo : hypercholestérolémie familiale homozygote

HFHe : hypercholestérolémie familiale hétérozygote

IC : intervalle de confiance

IM : infarctus du myocarde

iPCKS9 : inhibiteurs de la PCSK9

LDL : lipoprotéine à base densité

INESSS : Institut nationale d'excellence en santé et services sociaux

PC : proprotéine convertase

MCV : maladies cardiovasculaires

MCDA : analyse de décision multicritère

NNT : nombre nécessaire à traiter

OMS : Organisation mondiale de la santé
PIB : produit intérieur brut
PCEM : Programme commun d'évaluation des médicaments
PPEA : Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux
PCSK9 : proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9
QG : Questionnaires génériques
QS : Questionnaires spécifiques
RCEI : ratio de coût-efficacité incrémental
RCUI : ratio de coût-utilité incrémental
RRA : réduction du risque absolu
RRI : rapport de risque instantané
SAB : séquestrant des acides biliaires
SCORE : *Systematic Coronary Risk Evaluation*
SED : simulations à évènements discrets
SRF : score de risque de Framingham
t : temps
VLDL : lipoprotéine à très basse densité

À ma famille,

Remerciements

J'aimerais remercier mes parents Giorgio et Gianina de leur présence, patience et compréhension. Vous avez été une source de motivation incroyable. J'aimerais également remercier mes frères Fabrisio et Gian Franco de leur présence positive tout au long de mon parcours académique.

Je tiens à remercier toute l'équipe du Centre de Recherche du CHUM. En particulier, Madeleine et Brian, pour votre soutien et vos conseils durant ma thèse et Carole et Kamaria, pour votre appui moral et administratif. De plus, je remercie Sara pour avoir peaufiné les sections en anglais.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mes patrons chez Pfizer Canada, Bruce MacDonald et Frédéric Lavoie, de m'avoir appuyé dans les dernières étapes de mon cheminement doctoral, me permettant ainsi de finaliser cette thèse.

Je désire remercier Malie et Elsa d'avoir contribué à la fluidité du texte. Merci, mes chères amies, de m'avoir encouragée et soutenue jusqu'au bout.

J'aimerais remercier Jason Guertin pour ses conseils judicieux et son inébranlable support. C'est maintenant à mon tour de le remercier d'avoir accepté de lire ma thèse et d'améliorer la qualité du texte. Merci à lui d'avoir été toujours présent lorsque j'avais des questions et des incertitudes.

Dre Michelle Savoie, Dre Manon Choinière, Dre Héloïse Cardinal et Dr Vincent Fradet, je tiens à vous remercier d'avoir accepté de participer à l'évaluation de cette thèse malgré vos horaires chargés.

J'aimerais exprimer ma gratitude envers Dr Alexis Matteau d'avoir accepté le rôle de co-superviseur de ma thèse. Votre implication et vos commentaires pertinents m'ont été très utiles.

Je désire exprimer ma sincère reconnaissance envers Dr Jacques Le Lorier, mon directeur de thèse. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir donné l'opportunité de faire partie de votre équipe de recherche dès la maîtrise. Votre passion est inspirante, je n'oublierai

jamais « Joe Blow » et ses mésaventures. Vous êtes un mentor exceptionnel et j'éprouve une grande admiration et beaucoup de respect pour vous.

Je ne peux conclure ces remerciements sans évoquer mon conjoint Joachim. Merci pour ta compréhension et ton aide inconditionnelle. Je te remercie d'avoir été présent dans les moments agréables, mais surtout dans les plus difficiles.

Chapitre 1. Introduction

L'économie se définit par le choix d'utiliser des ressources limitées d'une société dans le but de maximiser l'attribution de ces ressources.¹ L'économie des biens et des services englobe l'économie de la santé qui, elle, englobe à son tour l'économie des services pharmacologiques.²

L'économie de la santé a pour but de répondre au besoin de contrôler l'augmentation des dépenses en santé, car des thérapies plus efficaces et plus dispendieuses sont désormais disponibles auprès de la population.² Les interventions pharmacologiques sont l'objet d'un intérêt particulier puisque le prix des nouveaux médicaments ne cesse d'augmenter.² L'étude de l'économie de la santé a pris son essor aux alentours des années 1950-1970, et les médecins hospitaliers furent les premiers à montrer de l'intérêt. Ces derniers étaient responsables de produire des travaux sur la consommation au niveau médical ainsi que sur les dépenses en santé.³

L'économie de la santé, qui s'applique exclusivement aux services de santé, répond à des caractéristiques particulières. En effet, les coûts de services en santé ne sont pas le résultat d'un équilibre entre l'offre et la demande. Ce phénomène a été observé en 1963 par l'économiste Kenneth Arrow, considéré comme le père de l'économie de la santé.⁴ Il a souligné que l'économie dans le secteur de la santé diffère considérablement de l'économie normative.⁵ Habituellement, le pouvoir total décisionnel d'achat d'un bien ou d'un service réside uniquement sur les utilisateurs.² Par exemple, un individu voulant se procurer une voiture tiendra compte des informations telles que la marque, le modèle, le nombre de kilomètres parcourus, etc. puis passera à la transaction si cela lui paraît convenable. Dans le milieu de la santé, ce raisonnement n'a pas lieu d'être. Cela peut être décrit par l'incapacité de prédire les besoins éventuels de services en santé, tel que la réussite des traitements. Par ailleurs, les individus utilisant les services de santé ne financent pas directement leurs besoins et, n'ont pas toute l'information nécessaire afin de prendre des décisions de manière autonome, laissant leur sort entièrement aux professionnels de la santé.²

La pharmacoéconomie¹ est une branche de l'économie de la santé se définissant comme un outil d'évaluation destiné à aider les preneurs de décision confrontés à faire des choix impliquant le

¹ Il existe d'autres termes faisant référence à la pharmacoéconomie, notamment évaluation économique en santé, économie de la santé et recherche évaluative (traduit du terme en anglais « *health economics and outcomes research* »).

développement des thérapies pharmacologiques ainsi que la limitation des ressources humaines et financières. Le terme « pharmaco » provient du grec ancien et fait référence à « préparation de remède ou poison ».⁶ Plusieurs mots ont cette même racine, dont le mot pharmacoéconomie; faisant allusion à l'étude de l'économie des médicaments, des thérapies ou des programmes en santé. L'origine du terme pharmacoéconomie a été établi dans les années 1970⁷ et le premier article sur la pharmacoéconomie a été publié en 1987.⁸ Essentiellement, la pharmacoéconomie consiste à établir un bilan des avantages (bénéfices) et des inconvénients (coûts) associés à chaque option analysée.⁹

L'avancement exponentiel de la science a permis l'arrivée de nouvelles thérapies dans le milieu cardiovasculaire. Notamment, les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9 (iPCSK9) se sont avérées prometteuses dans la prévention cardiovasculaire selon de nombreuses études cliniques.¹⁰⁻²³

L'objectif principal de cette thèse est d'explorer la pharmacoéconomie des thérapies hypolipémiantes, offrant une réduction significative des lipoprotéines à basse densité (« *low density lipoprotein* » [LDL]) et ayant démontré une efficacité clinique très attrayante dans le traitement préventif des maladies cardiovasculaires (MCV). Cependant, ces thérapies ont un coût associé pouvant imposer un défi majeur pour les preneurs de décision et leur budget. Mes directeurs et moi avons alors décidé de faire une thèse sous le format de « thèse rédigée par articles » comprenant la rédaction de trois articles scientifiques ainsi que leur soumission à des journaux évalués par les pairs.

Dans le cadre de mon premier article, nous avons estimé le bénéfice maximal clinique qu'une nouvelle thérapie pourrait avoir à diminuer les LDL en utilisant trois modèles différents de risque cardiovasculaire, soit Framingham, Score Canada et « *Pooled Cohort Equation* ». Cet article, intitulé *Maximal expected benefits from lowering cholesterol in primary prevention for a high-risk population*,²⁴ a été soumis au journal *Current Medical Research and Opinion* le 11 mai 2016 et a été publié le 20 septembre 2016.

Mon deuxième article a porté sur une évaluation pharmacoéconomique théorique examinant l'efficacité d'une intervention dispendieuse en prévention secondaire des MCV. Les études cliniques sur les iPCSK9 ont montré une importante réduction statistiquement significative des LDL, sans toutefois, à l'époque, montrer l'effet sur les événements cardiovasculaires.^{13,22,25,26} Sachant cela, nous avons construit un modèle de coût-utilité non-conventionnel, dans lequel nous avons fixé tous les paramètres excepté l'efficacité de la thérapie sur les événements cardiovasculaires. L'objectif de cette

analyse était de déterminer l'efficacité des nouvelles thérapies tout en établissant le prix de l'intervention, les coûts des hospitalisations, les utilités, les probabilités de transition d'un état à l'autre ainsi que la propension à payer (traduction de « *willingness to pay* »). Cette étude, portant le nom de *Framework for the cost-effectiveness of secondary prevention strategies in cardiovascular diseases: A Canadian theoretical model based analysis*,²⁷ a été soumise au *Journal of Pharmacologic Research* le 22 août 2017 et publiée, le 7 septembre 2017. En mai 2017, l'étude randomisée contrôlée des iPCSK9 portant sur la réduction d'évènements cardiovasculaires a été publiée.¹⁰ Malgré le fait que cette étude ait été publiée avant la publication de notre étude théorique de coût-utilité, nous avons estimé que l'analyse méritait d'être effectuée.

Enfin, mon troisième article a consisté à développer un modèle pharmacoéconomique incluant les nouveaux résultats d'efficacité des iPCSK9 afin d'évaluer le ratio incrémental de coût-utilité. La particularité de ce modèle est que nous avons utilisé une nouvelle approche de simulation, celle de Conditions et évènements discrètement intégrés (traduction libre du terme « *Discretely Integrated Condition Event* » [DICE]). Cette approche est une nouvelle méthode unificatrice d'évaluation pharmacoéconomique introduite par le Dr Jaime Caro dans le milieu scientifique en 2016 et ayant pour but de répondre aux exigences de modélisation de façon transparente tout en évitant des complexités inutiles.²⁸ Mon troisième article s'intitule *Economic evaluation of evolocumab in secondary prevention of cardiovascular disease from a Canadian healthcare perspective* et il sera soumis au journal *Medical Decision Making*.

Comme mentionné plus haut, cette thèse sera présentée sous le format d'une « thèse rédigée par articles ». Mis à part ce chapitre d'introduction, neuf chapitres additionnels seront regroupés dans cette thèse. Le deuxième chapitre portera sur les MCV au Canada. Le troisième chapitre abordera les différents types d'analyses pharmacoéconomiques. Le quatrième chapitre se concentrera sur les méthodes de simulations utilisées en pharmacoéconomie, notamment la méthode d'arbre décisionnel, de Markov, de Simulations à évènements discrets et de Conditions et évènements discrètement intégrés. Le cinquième chapitre résumera les objectifs et la méthodologie de trois articles et les trois chapitres suivants porteront sur les trois articles respectivement. Enfin, l'avant-dernier et le dernier chapitre engloberont respectivement une discussion sur les trois articles présentés et une conclusion sur l'évaluation pharmacoéconomique des thérapies hypolipémiantes efficaces, mais dispendieuses dans la prévention des MCV. De plus, le dernier chapitre discutera sur les perspectives

à venir d'une approche personnalisée des interventions et le rôle de cette approche sur le système de santé.

Chapitre 2. Maladies cardiovasculaires au Canada

Ce chapitre vise à décrire les MCV au Canada. Je commencerai par détailler le système de santé au Canada et son système de couverture publique des médicaments. Ensuite, je présenterai les différents types de MCV ainsi que le fardeau économique des MCV au Canada. Finalement, les classes des traitements médicamenteux et non-médicamenteux disponibles au Canada impliquées dans la prévention des MCV seront présentées.

2.1 Le système de santé au Canada

Historiquement, les décisions médicales étaient basées sur les besoins du patient et prises par des médecins. De plus, il n'y avait pas de pression externe pour considérer toutes les preuves scientifiques existantes et encore moins les contraintes économiques. Les principales raisons menant à la perturbation de cette méthode ont été l'enrichissement des connaissances scientifiques, le nombre croissant d'interventions médicales disponibles et les coûts associés au système de la santé.²⁹

De nos jours, la gestion du système de la santé est plus structurée et il est nécessaire de veiller à ce que les décisions, ayant des répercussions importantes sur le remboursement des interventions, soient prises de manière explicite, tout en se basant sur la rationalité et la transparence.³⁰

Depuis les années 1960, les provinces du Canada ont établi la couverture publique des médicaments pour certains bénéficiaires.³¹ Le Canada est doté d'un système public d'assurance-maladie, c'est-à-dire que les soins de santé sont, en grande partie, financés par l'État. Pour qu'une intervention soit commercialisée au Canada, elle doit obtenir tout d'abord l'approbation des institutions fédérales et ensuite la recommandation des institutions provinciales non requises pour commercialisation, seulement pour le remboursement.

2.1.1 Institutions fédérales

2.1.1.1 Santé Canada

Santé Canada est une institution fédérale ayant pour objectif de conserver et d'améliorer la santé des Canadiens tout en garantissant la disponibilité des services de qualité en santé.³² En ce qui a trait aux interventions en santé, Santé Canada est responsable d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de

l'intervention. Ceci est fait par des fonctionnaires et des comités d'experts. À ce niveau, seules l'efficacité et l'innocuité sont prises en considération. Pour ce faire, les manufacturiers soumettent notamment toutes les études randomisées contrôlées (phase 1, 2 et 3) à Santé Canada afin d'obtenir l'Avis de conformité (« *Notice of Compliance* »); nécessaire afin que l'intervention soit commercialisée au Canada. De plus, Santé Canada octroie un Numéro d'identification de médicaments (« *Drug Identification Number* ») unique à chaque teneur d'un médicament.

2.1.1.2 Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés

Le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB) est une autre institution fédérale,³³ dont l'objectif principal est de s'assurer que le prix des thérapies ne soit pas excessif. Ce comité est composé d'experts qui classifient les médicaments dans un des groupes suivants : (1) pas ou peu d'amélioration; (2) amélioration modérée; (3) amélioration importante; et (4) percée majeure (« *breakthrough* »). Le prix maximal qu'une thérapie peut avoir est déterminé en calculant la médiane des prix internationaux.^{II}

La médiane est préconisée par rapport à la moyenne, car la médiane résulte dans la valeur la plus commune (c.-à-d. point central d'un ensemble) d'un échantillon. De plus, la médiane est la mesure la plus fiable pour des données asymétriques (traduction libre du terme « *skewed* »). Toutefois, il faut savoir que la médiane peut être similaire à la moyenne seulement si l'échantillon est représenté par une distribution normale.

2.1.2 Institutions provinciales

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) fait des recommandations en vue du remboursement des médicaments aux provinces et l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) fait des recommandations au Québec uniquement. Ces recommandations sont faites par des fonctionnaires des diverses provinces.

L'ACTMS et l'INESSS ont comme objectif principal d'évaluer rigoureusement (1) les aspects cliniques, incluant l'efficacité et l'innocuité, et (2) les aspects économiques, incluant les analyses

^{II} Au moment d'écrire cette thèse, le CEPMB considérait 7 pays dans le calcul du prix maximal incluant les États-Unis, la France, l'Italie, l'Espagne, l'Angleterre, l'Allemagne et la Suisse. Néanmoins, ces pays sont enclins d'être modifiés, car présentement le CEPMB fait face à une réforme considérable.

pharmacoéconomiques montrant l'impact financier sur le budget (analyse d'impact budgétaire) et l'efficacité (p.ex. analyse de coût-utilité), d'une intervention. Ces institutions fourniront une recommandation se résumant par l'acceptation, l'acceptation avec conditions ou le refus de l'intervention au Ministre de la santé provincial. Ce dernier, est responsable de prendre la décision finale concernant l'inscription d'une thérapie dans la liste de remboursement.

L'ACMTS regroupe deux institutions, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) et le Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA). Le PCEM examine toutes les interventions sauf celles impliquées dans le milieu de l'oncologie et le PPEA se chargera de ces dernières. Ces institutions évaluent le profil clinique et pharmacoéconomique de l'intervention dans le but de fournir des recommandations aux Ministres de la santé de toutes les provinces, excepté le Québec. L'INESSS évalue également le profil clinique et pharmacoéconomique des interventions non-oncologiques et oncologiques dans le but de fournir des recommandations au Ministre de la santé du Québec. Le PCEM et le PPEA évaluent les médicaments novateurs et n'évaluent pas les médicaments génériques. L'INESSS, quant à elle, évalue les médicaments novateurs et génériques.

2.1.3 Alliance pancanadienne pharmaceutique

L'Alliance pancanadienne pharmaceutique (APP) a été créée en 2010 et est un organisme regroupant toutes les provinces et territoires, incluant le Québec.³⁴ Le but de l'APP est d'obtenir un prix commun dans les programmes publics d'assurance-médicaments par l'intermédiaire des négociations avec le fabricant. Les décisions réalisées par l'APP sont faites par des fonctionnaires des diverses provinces et sont entièrement confidentielles.

Toutes les institutions présentées ci-dessus font partie du processus de remboursement public d'une thérapie au Canada. Il existe également le secteur privé, regroupant plusieurs assureurs privés, qui suit un processus de remboursement propre à chaque assureur. Toutefois, cette partie ne sera pas abordée dans cette thèse.

2.2 Maladies cardiovasculaires

Les MCV représentent la deuxième cause de décès dans la population canadienne.³⁵ En 2016, les MCV incluant l'infarctus du myocarde (IM) et les maladies cérébrovasculaires ont été classées

deuxième et troisième cause de mortalité au Canada respectivement, entraînant chacune plus de 50 000 et 13 000 morts.³⁵ Les taux d'incidence annuels standardisés selon l'âge de l'IM et des accidents cérébraux-vasculaires (ACV) ont été estimés respectivement à 298 et à 207 par 100 000 personnes au Canada.³⁶

2.2.1 Types de maladies cardiovasculaires

Les MCV regroupent diverses maladies reliées au système circulatoire, incluant le cœur et les vaisseaux sanguins. Les MCV peuvent être groupées en différents types :³⁷

- La coronaropathie implique le manque d'irrigation de sang au niveau du muscle cardiaque, et par conséquent, l'insuffisance d'oxygénation (ischémie) menant à un IM. Lors d'un blocage partiel, les conséquences varieront selon le degré d'obstruction et pourront se traduire par de l'angine de poitrine jusqu'à un IM. Les blocages complets aigus quant à eux mèneront systématiquement à un IM, tandis que les blocages complets apparaissant lentement mèneront habituellement à l'apparition de l'angine de poitrine.
- La maladie cérébrovasculaire implique le manque d'irrigation de sang au niveau des vaisseaux sanguins du cerveau. Lorsque ces vaisseaux sont bloqués de façon temporaire et que les symptômes ou signes durent moins de 24 heures, cela entraînera un accident ischémique transitoire. Si ces vaisseaux sont complètement bloqués et occasionnent des symptômes ou signes durant plus de 24 heures, un ACV sera provoqué.
- La maladie vasculaire périphérique est un phénomène similaire, mais affectant les vaisseaux autres que le cœur et le cerveau. La plupart des manifestations de maladie vasculaire périphérique atteignent les vaisseaux irriguant les membres inférieurs et l'aorte abdominale.

Les MCV étudiées dans cette thèse, voir Articles I, II et III correspondant aux Chapitres 6 à 8 respectivement, englobent l'IM et l'ACV.

2.2.2 Fardeau économique des maladies cardiovasculaires

Des projections sur les dépenses en santé au Canada ont été estimées d'atteindre les 253,5 \$ milliards en 2018, représentant 11,3% du produit intérieur brut.³⁸ Ces chiffres correspondent à une dépense en moyenne de 6 839 \$ par canadien. Les trois catégories contribuant le plus dans les dépenses en santé sont les hôpitaux, les médicaments et les médecins représentant 28,3%, 15,7% et 15,1%

respectivement des dépenses totales.³⁸ Il a été estimé que les MCV coûtent plus de 20,9 milliards à l'économie canadienne annuellement.³⁹ Au Canada, le coût moyen d'une hospitalisation causée par l'IM a été estimé à 8 492 \$ et à 10 431 \$ lorsque causée par un ACV.⁴⁰ Ces montants incluent les coûts directs (soins infirmiers, test d'imagerie et de laboratoire) et indirects (frais généraux reliés au fonctionnement de l'hôpital, c.-à-d. frais d'administration).

En comparaison à d'autres thérapies, le volume des prescriptions et les dépenses associées aux thérapies utilisées dans la prévention des MCV sont les plus élevés au Canada.⁴¹ Plus précisément, les ventes annuelles de thérapies hypolipémiantes ont été estimées à 1 643 \$ millions. La population consommatrice est caractérisée par 57% d'hommes et 56% sont âgés de plus de 65 ans. De plus, les payeurs principaux des thérapies hypolipémiantes sont les régimes d'assurance provinciaux et les assureurs privés, comprenant 47% et 36% respectivement.⁴¹ Le 17% restant englobe des individus non assurés ainsi que des individus assurés par les plans fédéraux. Également, le coût global de traitement par jour avec ces thérapies hypolipémiantes a été estimé à 0,96 \$ pour les femmes et à 0,85 \$ pour les hommes.

2.3 Diagnostic des maladies cardiovasculaires

Plusieurs facteurs de risque reliés aux MCV ont été identifiés. Ils incluent les habitudes de vie, notamment la consommation de tabac, le stress, l'inactivité physique, une alimentation malsaine et la consommation excessive d'alcool et des drogues. Les facteurs de risque incluent également des conditions médicales telles que la dyslipidémie, se définissant par une anormalité des lipides sanguins, l'hypertension et le diabète, entre autres. De plus, il existe des facteurs de risque non-modifiables comprenant l'âge, le sexe et la génétique (historique familiale de MCV). Les lignes directrices canadiennes sur la gestion et la prévention des MCV chez l'adulte préconisent la diminution du LDL-cholestérol comme cible thérapeutique dans le traitement préventif des MCV ainsi que des modifications dans les habitudes de vie chez les individus en prévention primaire et secondaire.⁴² L'évaluation du risque de développer des MCV se fait par l'intermédiaire des grilles d'évaluation

cardiovasculaire^{III} en tenant compte de ces multiples facteurs de risque. La mieux connue de ces grilles est celle faite à partir de la cohorte de Framingham qui, compte tenu du grand nombre de patients étudiés et de la longueur du suivi, obtient une précision qui ne saurait être égalée.

2.3.1 Facteurs de risque

2.3.1.1 Lipides

Autour des années 1960, l'association entre la diminution des événements cardiaques et la réduction des lipides, plus précisément le cholestérol total sanguin, a été établie.^{43,44} En effet, il a été démontré que la diminution du cholestérol total réduit le risque d'IM de 25%.⁴⁴ D'ailleurs, une étude sur 14 ans a trouvé une corrélation positive entre les niveaux de cholestérol sanguin totaux et les maladies coronariennes (valeur de p inférieur à 0,05).⁴⁵ En 1971, l'étude de Framingham a montré qu'après de plus de 5 000 patients, des niveaux faibles de cholestérol total sont associés avec des taux faibles des maladies coronariennes, et inversement, des taux élevés de cholestérol sont associés à des taux élevés de maladies coronariennes (Figure 1).⁴⁵

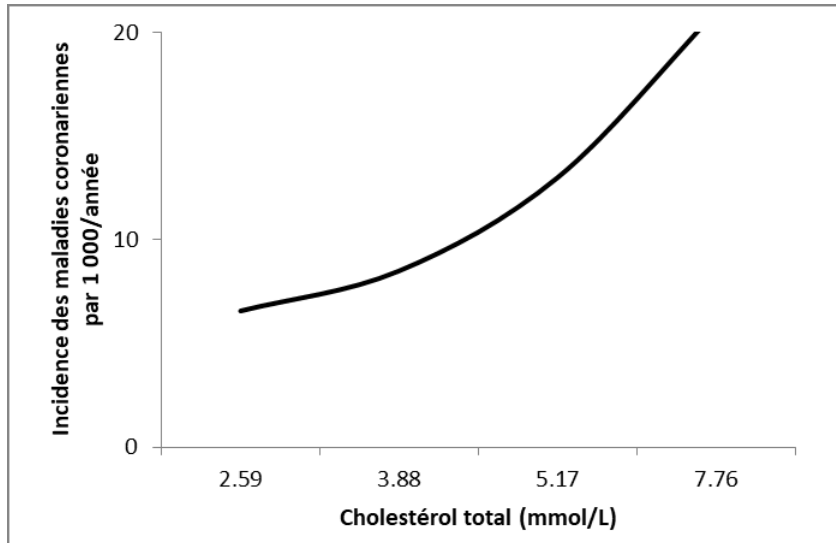


Figure 1: Relation entre le cholestérol total et l'incidence des maladies coronariennes

^{III} Les grilles d'évaluation cardiovasculaire sont des tableaux composés de différents critères (p. ex. sexe, âge, concentrations des LDL, etc.) divisés en plusieurs niveaux. Une note est attribuée à chaque niveau et la somme des notes correspond au résultat final. Ce dernier déterminera la probabilité de développer une MCV sur une période de temps.

Adapté de Kannel et coll. (1971)⁴⁵ et LaRosa et coll. (1990).⁴⁶

De nos jours, il est connu que le cholestérol total sanguin regroupe les lipoprotéines à haute densité (traduit de « *high density lipoprotein* » [HDL]) et les non-HDL. Ce dernier groupe se divise en chylomicrons, lipoprotéine à très basse densité (« *very low-density lipoprotein* » [VLDL]), lipoprotéine à densité intermédiaire (« *intermediate-density lipoprotein* » [IDL]), lipoprotéine A (Lp(a)) et LDL.⁴² Chaque lipoprotéine se différencie par sa quantité de triglycérides, phospholipides, cholestérol et apolipoprotéine, tel que montré par la Figure 2. Le cholestérol non-HDL sanguin peut se calculer en soustrayant le cholestérol total au HDL ou en le mesurant directement. De plus, des taux élevés des LDL et des taux faibles des HDL sont des facteurs de risque étroitement impliqués dans l'apparition des MCV.⁴⁷

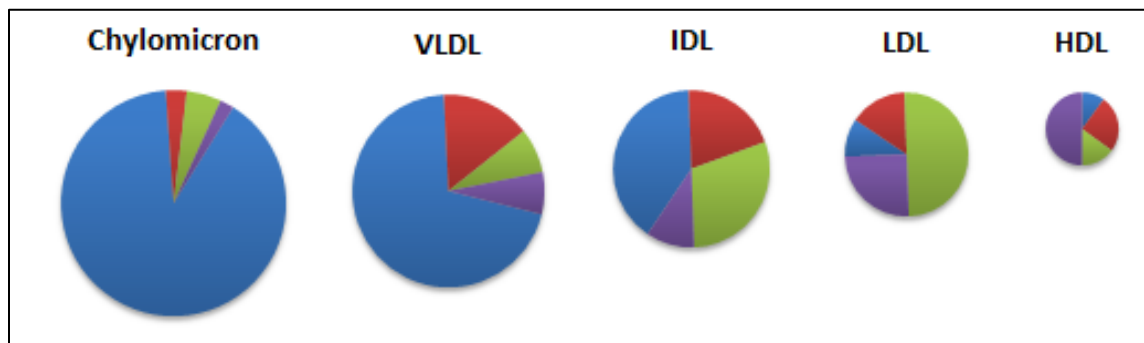


Figure 2: Composition lipidique de chaque lipoprotéine

Adapté de Tada et coll. (2018).⁴⁸ Légende : triglycérides en bleu, phospholipides en rouge, cholestérol en vert et apolipoprotéine en mauve. VLDL : lipoprotéine à très basse densité; IDL lipoprotéine à densité intermédiaire, LDL : lipoprotéine à base densité, HDL : lipoprotéines à haute densité.

2.3.1.1.1 Lipoprotéine à haute densité

Les molécules des HDL sont composées majoritairement d'apolipoprotéine et contiennent une faible portion de cholestérol comparées aux LDL. L'augmentation des HDL a été associée avec des effets protecteurs contre les maladies coronariennes. Dans une étude publiée en 1987, une élévation de 10% des HDL en moyenne chez des personnes atteintes de dyslipidémie a montré une réduction

des évènements coronariens de 34%.⁴⁹ En augmentant les HDL de 0,3 mmol/L, le risque de mortalité coronarienne ou d'IM est réduit de 5,5%.⁵⁰

L'effet protecteur des HDL contre le développement de l'athérosclérose est lié à ses fonctions anti-inflammatoires, mais surtout lié au processus du transport inverse du cholestérol (traduction libre de « *reverse cholesterol transport* »).⁵¹ Le transport inverse du cholestérol effectué par les HDL est dû à sa capacité d'accepter le cholestérol dérivé des macrophages afin de les transporter vers le foie dans lequel le cholestérol sera éliminé.⁵¹ Les macrophages peuvent être chargés avec des quantités excessives de cholestérol menant à la formation des cellules spumeuses impliquées dans la formation de l'athérosclérose. En acceptant le cholestérol dérivé des macrophages, les particules des HDL peuvent inhiber ou réduire la formation des cellules spumeuses.⁵² Toutefois, l'augmentation des niveaux des HDL sanguin à l'aide de thérapies médicales dans le but de prévenir des MCV n'a pas encore été bien défini.

2.3.1.1.2 Non-HDL

Les particules non-HDL sont considérées comme des lipoprotéines athérogènes, c'est-à-dire qu'elles sont impliquées dans la formation des plaques lipidiques se fixant sur la paroi interne des artères. Les particules VLDL, IDL et LDL contiennent chacune une molécule d'apolipoprotéine B (ApoB), pouvant fournir une mesure directe des lipoprotéines circulantes.⁵³

- Les chylomicrons sont les lipoprotéines issues de la plus grande composition en triglycérides et la plus petite concentration de cholestérol. Ces molécules ne sont pas censées de se retrouver dans le sang à cause de leurs structures riches en triglycérides les rendant hydrophobes et leurs grandes tailles.⁴⁸ Les chylomicrons sont produits par l'intestin et sont impliqués dans le transport des triglycérides et du cholestérol vers le foie ainsi que les tissus périphériques.⁵⁴
- Les VLDL et les IDL sont des molécules contenant moins de triglycérides mais plus de cholestérol que les chylomicrons et elles peuvent pénétrer jusqu'aux vaisseaux sanguins pouvant contribuer à la formation d'athérosclérose.⁴⁸ Les VLDL, produites par le foie, vont transporter les triglycérides qui seront métabolisés dans les tissus musculaires et adipeux par

la lipoprotéine lipase libérant des acides gras et produisant des IDL.⁵⁴ Les IDL seront ensuite métabolisés en LDL.

- Les LDL sont majoritairement composés de cholestérol, raison pour laquelle ils sont considérés comme le transporteur principal de cholestérol. Depuis plusieurs décennies, des taux faibles des LDL ont été associés à la réduction des maladies coronariennes.^{55,56} D'ailleurs, les molécules des LDL sont considérées comme un des facteurs de risque majeur des MCV.⁴⁸ Le processus débute lorsque les particules des LDL, impliquées dans le développement des MCV, pénètrent la circulation par diffusion passive.⁵⁷ Ensuite, elles se lient aux protéoglycanes et peuvent soit initier un processus d'oxydation, soit être modifiées et prises par les monocytes ou macrophages afin de former des cellules spumeuses. Les particules des LDL transportent des molécules de cholestérol et ces dernières sont impliquées dans le processus d'athérosclérose.⁵³ Une méta-analyse combinant plusieurs études randomisées contrôlées a établi que la réduction des LDL est liée de façon linéaire avec l'incidence des MCV; la réduction de 1 mmol/L de LDL réduit d'environ 20% l'apparition d'évènements cardiovasculaires majeurs, notamment l'IM, l'ACV, des IM fatals et la revascularisation coronarienne.⁵⁸ De plus, la réduction de 2 mmol/L et de 3 mmol/L des LDL réduit le risque d'environ 40% et 50% respectivement.⁵⁸

2.3.1.2 Génétique

L'hypercholestérolémie familiale (HF), homozygote (HFHo) et hétérozygote (HFHe), est une maladie génétique autosomale dominante causée par des mutations des gènes impliqués dans le métabolisme des particules des LDL, c'est-à-dire dans les gènes codant pour le récepteur des LDL ou l'ApoB ou la PCSK9 :⁵⁹

- La fonction des récepteurs des LDL est de réduire la quantité des particules des LDL circulantes et ainsi réduire également le cholestérol
- L'ApoB sert à lier la protéine des LDL avec le récepteur des LDL
- La PCSK9 est impliquée dans la dégradation des récepteurs des LDL (voir section 2.4.2.9)

D'un côté, la mutation d'une seule copie du gène cause l'HFHe avec une accumulation modérée des LDL. D'un autre côté, dans l'HFHo, les deux copies du gène sont défectueuses, résultant dans une accumulation excessive des LDL causé par une faible, ou simplement aucune, élimination des LDL.⁵⁹ L'HF au Canada atteint environ 1 canadien sur 500 et chez ces individus, les niveaux des LDL circulant sont particulièrement élevés menant au développement prématuré de l'athérosclérose, et ce à un jeune âge.⁵⁹

2.3.1.3 Habitudes de vie

Les habitudes de vie peuvent être la cause pour laquelle des individus sont considérés à haut risque de MCV. Les habitudes alimentaires, la consommation de tabac, l'inactivité physique, la surconsommation d'alcool sont des facteurs de risque modifiables chez les hommes et femmes, tout âge confondu afin de diminuer le risque de la survenue des MCV.⁶⁰

- L'arrêt complet de la consommation de tabac est primordial. Le nombre de cigarettes consommées par jour et le risque des MCV suivent une relation linéaire⁶⁰
- Une diète riche en fruits, légumes, noix, fibres et faible en gras saturés et gras trans est privilégiée. Une alimentation équilibrée peut être atteinte en suivant une diète méditerranéenne, tel que recommandée par les lignes directrices canadiennes⁴²
- Des exercices d'intensité modérée à forte durant au moins 150 minutes par semaine sont également recommandés pour réduire le risque des MCV⁴²

Les interventions modifiant les habitudes de vie sont fondamentales dans la prévention du risque et dans l'évolution des MCV. En effet, des études observationnelles suggèrent que le choix des habitudes de vie, tel que défini plus haut, sont associées à une réduction du risque cardiovasculaire de plus de 60% chez des individus en prévention primaire⁶¹ et secondaire⁶⁰.

En tenant compte des facteurs lipidiques, génétiques, des habitudes de vie adoptées, de l'âge (risque augmentant avec l'âge) et du sexe (risque plus élevé chez les hommes que chez les femmes), il est possible de quantifier le risque de développer des MCV avec l'aide des grilles d'évaluation du risque cardiovasculaire.

2.3.2 Grilles d'évaluation du risque cardiovasculaire

Les grilles d'évaluation du risque cardiovasculaire sont des outils jouant un rôle important dans la quantification du risque ainsi que dans la prise de décision concernant le début du traitement pharmacologique. Dans les sections suivantes, je détaillerai la grille de Framingham, de SCORE Canada et d'Équations de cohorte groupées. Ces grilles sont très conviviales et donc populaires auprès des médecins ainsi qu'auprès des patients pouvant y accéder par internet. Ces trois grilles ont été utilisées dans le cadre de mon premier article.

2.3.2.1 Grille de Framingham

Le *Framingham Heart Study* (FHS) est une étude épidémiologique prospective de longue durée ayant comme objectif d'identifier les facteurs de risque ou les caractéristiques communes associées aux MCV chez les individus de la ville de Framingham, Massachusetts aux États-Unis.^{62,63} Cette initiative a débuté en 1948 et elle est toujours en cours. La première cohorte faisant partie de cette étude était composée de plus de 5 000 individus âgés entre 30 et 59 ans suivis deux fois par année.⁶² Le FHS a permis de récolter des informations sur plusieurs paramètres chez une multitude d'individus, permettant le développement d'un algorithme de prédiction calculant le risque cardiovasculaire.⁶⁴

Des régressions à risques proportionnels de Cox spécifiques au sexe ont permis d'établir une relation entre les facteurs de risque et l'incidence d'une première MCV.⁶⁵ À partir de ces modèles, des fonctions mathématiques de risque des MCV ont été estimées permettant de calculer le risque cardiovasculaire absolu sur 10 ans.⁶⁵ Les facteurs de risque inclus dans ce modèle mathématique se résument à l'âge, le cholestérol total, le HDL, la pression sanguine et la consommation de tabac. Par conséquent, un individu peut calculer son risque de développer des MCV sur 10 ans, en intégrant ses propres paramètres dans le modèle mathématique afin d'obtenir le score de risque de Framingham (SRF, traduit de « *Framingham Risk Score* »).

Le risque obtenu est classifié en faible, intermédiaire ou élevé (Tableau 1). Cette stratification du risque cardiovasculaire est préconisée dans les Lignes directrices sur la prise en charge de la dyslipidémie pour la prévention de la MCV chez l'adulte, rédigées par la Société canadienne de cardiologie, et celles-ci recommandent fortement l'utilisation du SRF pour le calcul du risque CV.⁴²

- Les individus ayant un risque faible de MCV (SRF inférieur à 10%), sont conseillés d'adopter des habitudes de vie incluant une alimentation saine tout en évitant une vie sédentaire et le tabac.
- Les individus ayant une condition de prévention primaire se classifient en risque intermédiaire (SRF entre 10%-19%) ou élevé (SRF supérieur à 20%) sont invités à débiter des traitements pharmacologiques afin de diminuer le risque des MCV. Ces individus doivent également avoir des niveaux des LDL supérieur ou égal à 3,5 mmol/L; de non-HDL supérieur ou égal à 4,3 mmol/L; d'apoB supérieur ou égal à 1,2 g/L; et de glucose à jeun augmenté ou des HDL bas ainsi que manifester de l'hypertension, consommer du tabac et avoir une augmentation du tour de taille. L'objectif du traitement est de réduire les LDL à 2 mmol/L ou de 50%, ou de réduire les niveaux d'ApoB ou des molécules non-HDL.
- Pour les individus prenant des statines mais dont le risque cardiovasculaire persiste élevé, car leurs niveaux des LDL sont restés supérieurs à 2 mmol/L, il est recommandé d'ajouter des thérapies complémentaires. Notamment, l'ézétimibe et les iPCSK9. L'objectif est d'atteindre un niveau des LDL inférieur à 2 mmol/L ou de le réduire de 50% ou bien de réduire les niveaux d'ApoB ou des molécules non-HDL chez les individus atteint d'athérosclérose, ou d'autre comorbidités. De plus, il est recommandé de réduire les niveaux des LDL de 50% chez les individus ayant un niveau des LDL supérieur ou égal à 5 mmol/L.

Tableau 1: Stratification de l'évaluation du risque cardiovasculaire

Catégorie	Pas de pharmacothérapie	Conditions de prévention primaire		Conditions où les statines sont indiquées d'emblée [¥]	
Risque	<i>Faible</i>	<i>Intermédiaire</i>	<i>Élevée</i>	<i>Élevée</i>	<i>Élevée</i>
SRF	< 10%	SRF 10-19% et LDL ≥ 3,5 mmol/L ou Non-HDL ≥ 4,3 mmol/L ou ApoB ≥ 1,2 mmol/L ou Hommes ≥50 et femmes ≥ 60 avec d'autres conditions de risque	SRF ≥ 20%	Athérosclérose clinique, Anévrisme de l'aorte abdominal, Diabète, Maladie chronique du rein	LDL ≥ 5 mmol/L
Action	Modifier les habitudes de vie (alimentation, exercice, cesser le tabac)	Modifier les habitudes de vie et initier le traitement avec des statines			
Cible	n/d	Réduction du LDL à < 2,0 mmol/L ou réduction de 50% du LDL ou Apo B < 0,8 g/L ou Non HDL < 2,6 mmol/L			50% dans la réduction du LDL
Thérapie complémentaire*	n/d	Ézétimibe (1 ^{ère} ligne) ou SAB (traitement alternatif)		Ézétimibe (1 ^{ère} ligne) ou SAB ou inhibiteurs de la PSCK9 (2 ^{ème} ligne)	Ézétimibe (ou SAB) ou inhibiteurs de la PSCK9

Adapté d'Anderson et coll. (2016).⁴² n/d : non disponible; LDL : lipoprotéine à base densité ; HDL : lipoprotéine à haute densité; SRF : Score de risque de Framingham; ApoB : apolipoprotéine B; SAB : séquestrant des acides biliaires; PCSK9 : proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9.

‡ L'athérosclérose clinique établit la présence de prévention secondaire.

*Lorsque les niveaux désirés ne sont pas atteints avec des doses maximales tolérées.

2.3.2.2 Grille de SCORE Canada

La Société européenne de cardiologie a développé une évaluation de risque à partir d'un ensemble de données validé soigneusement avec des données européennes provenant de 12 études de cohortes, contenant les données de 250 000 patients et rapportant 7 000 évènements cardiovasculaires fatals.⁶⁶ Ce modèle d'évaluation du risque nommé SCORE (« *Systematic Coronary Risk Evaluation* ») peut être calibré pour être utilisé dans différents pays, dont le Canada. Il suffit d'adapter les statistiques de mortalité de chaque pays. SCORE permet de calculer le risque cardiovasculaire sur 10 ans en détaillant l'âge, le sexe, la pression artérielle, le cholestérol et la consommation de tabac.

2.3.2.3 Grille d'Équations de cohorte groupées

Aux États-Unis, les lignes directrices de gestion du risque cardiovasculaire recommandent l'utilisation des Équations de cohorte groupées (EDCG, traduction libre de « *Pooled Cohort Equations* ») depuis 2013. L'EDCG est un nouveau modèle multivariable d'évaluation du risque cardiovasculaire sur 10 ans chez des hommes et des femmes afro-américains et caucasiens âgés entre 40 et 79 ans.⁶⁷ L'EDCG, comme son nom l'explique, comprend différentes cohortes groupées provenant de plusieurs larges études diversifiées sur le plan géographique et ethnique.⁶⁸⁻⁷⁰ Ces études ont été combinées avec des données provenant de la cohorte originale et de deuxième génération de Framingham.⁶⁷ Le risque sur 10 ans prédit la survenue d'évènements, fatals ou non-fatals, y compris l'IM, l'ACV ou les maladies coronariennes, parmi des individus qui n'ont pas encore manifesté des MCV. De plus, ce modèle considère les paramètres suivants dans l'évaluation du risque : l'âge, le cholestérol total, les HDL, la pression artérielle, le diabète et le statut tabagique.⁶⁷

2.4 Traitements des maladies cardiovasculaires

Parmi les traitements impliqués dans la prévention des MCV, on distingue les traitements non-médicamenteux et médicamenteux.

2.4.1 Traitements non-médicamenteux

Tout d'abord, la modification des comportements en ce qui a trait à la santé reste la pierre angulaire de la réduction du risque des MCV. Des modifications dans les habitudes de vie sont fortement recommandées afin de réduire le risque de la survenue des MCV, incluant essentiellement

(1) une alimentation équilibrée en adoptant le modèle alimentaire méditerranéen; (2) éviter les gras trans et diminuer la consommation de gras saturés; (3) se garder actif en faisant de l'activité physique, p.ex. 150 minutes par semaine d'intensité modérée à élevée et (4) éviter la consommation de tabac et des drogues ainsi que la consommation excessive d'alcool.⁴²

Malgré ces bonnes habitudes de vie, certaines personnes peuvent être prédisposées génétiquement à certaines maladies, notamment le diabète, l'hypertension, la dyslipidémie, etc. et par conséquent, avoir un risque accru des MCV. Chez ce type d'individus ainsi que ceux à haut risque des MCV, les traitements médicamenteux pourraient être envisagés.

2.4.2 Traitements médicamenteux

Il existe plusieurs traitements médicamenteux disponibles dans la prévention primaire (individus à haut risque cardiovasculaire) ou dans la prévention secondaire (patients ayant eu un ou des événements cardiovasculaires auparavant) des MCV.

2.4.2.1 Statines

Les statines sont considérées comme le traitement de référence dans la prévention cardiovasculaire.⁴² Ces molécules interagissent dans la synthèse du cholestérol en inhibant réversiblement la 3-hydroxy-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase (enzyme qui convertit l'HMG-CoA en acide mevalonique) qui est un précurseur du cholestérol.⁷¹

Les statines vont non seulement compétitionner pour agir comme substrat et se lier au site actif de l'enzyme, mais elles vont altérer la configuration de cette dernière lorsqu'elles sont liées à son site actif.⁷¹ Ce phénomène prévient la formation d'une structure fonctionnelle de l'HMG-CoA réductase rendant les statines des thérapies efficaces et spécifiques. Par ce mécanisme, les statines diminuent les niveaux des LDL sanguins et par conséquent, elles diminuent le risque d'événements coronariens majeurs.⁷² Tel que détaillé par le Tableau 2, une multitude d'études ont montré la réduction significative des concentrations des LDL (allant de 22% à 49%) et de cholestérol total (allant de 20% à 29%) sanguin ainsi que la réduction du risque cardiovasculaire.

Tableau 2 : Études randomisées contrôlées des statines

Étude, année	N	Durée (années)	Historique des patients	Comparateurs	Issue principale	Réduction lipides	Magnitude de l'effet protecteur (IC)	Source
4S 1994	4 444	5,4	Précédents MC	Simvastatine (40mg) vs placebo	Mortalité totale	CT : 25% LDL : 35%	RR : 0,70 (0,58 - 0,85)	73
WOSCOPS 1995	6 595	4,9	Sans précédents MC mais avec HC	Pravastatine (40 mg) vs placebo	IM non-fatal et mortalité	CT : 20% LDL : 26%	RR : 0,69 (0,57 – 0,83)	74
CARE 1996	4 159	5,0	Précédents MC	Pravastatine (40 mg) vs placebo	IM non-fatal et mortalité CV	LDL : 32%	RR : 0,76 (0,64 – 0,91)	75
LIPID 1998	9 014	6,1	Précédents MC	Pravastatine (40 mg) vs placebo	Mortalité CV	n/d	RR : 0,76 (0,65 – 0,88)	76
MIRACL 2001	3 086	2,3	Précédents MC	Atorvastatine (80 mg) vs placebo	Mortalité et événements	LDL : 42%	RR : 0,84 (0,70 – 1,00)	77

Étude, année	N	Durée (années)	Historique des patients	Comparateurs	Issue principale	Réduction lipides	Magnitude de l'effet protecteur (IC)	Source
					ischémiques non-fatal			
A to Z 2004	4 497	3,0	Précédents MC	Simvastatine (40 ou 80 mg) vs placebo	Mortalité CV, IM, MC et ACV	LDL : 44% LDL : 48%	RRI : 0,89 (0,76 – 1,04)	78
PROVE-IT 2004	4 162	2,0	Précédents MC	Pravastatine (40 mg) vs atorvastatine (80 mg)	Mortalité toute cause, IM, AI, RV et ACV	LDL : 35%	RRI : 0,84 (0,74 - 0,95)	79
TNT 2005	10 001	4,9	Précédents MC	Atorvastatine 10 mg vs 80 mg	Évènements CV majeurs	LDL : 35%	RRI : 0,78 (0,69 – 0,89)	80
IDEAL 2005	8 888	4,8	Précédents MC	Atorvastatine 80 mg vs simvastatine 20 mg	Évènements CV majeurs	LDL : 22%	RRI : 0,89 (0,78 – 1,01)	81

Étude, année	N	Durée (années)	Historique des patients	Comparateurs	Issue principale	Réduction lipides	Magnitude de l'effet protecteur (IC)	Source
SPARCL 2006	265	4,9	Précédents ACV ou AIT	Atorvastatine (80 mg) vs placebo	ACV fatal ou non fatal	CT : 29% LDL : 43%	RRI : 0,84 (0,71 – 0,99)	82
JUPITER 2008	17 802	1,9	Sans précédents MC	Rosuvastatine (20 mg) vs placebo	Évènements CV majeurs	LDL : 49%	RRI : 0,56 (0,46 – 0,69)	83
SEARCH 2010	12 064	6,7	Précédents MC	Simvastatine 80 mg vs simvastatine 20 mg	Évènements CV majeurs	LDL : 35%	RR : 0,94 (0,88 – 1,01)	84

ACV : accidents cérébraux-vasculaires; AI : angine instable; AIT : accident ischémique transitoire; CV : cardiovasculaire; CT : cholestérol total; HC : hypercholestérolémie; IC : intervalle de confiance; IM : infarctus du myocarde; LDL : lipoprotéine à base densité; MC : maladies coronariennes; RRI : rapport du risque instantané (traduit de « *hazard ratio* »); RR : risque relatif; RV : revascularisation.

Des effets pléiotropiques sont associés aux statines. Celles-ci empêchent la synthèse de l'acide mevalonique étant le précurseur de la biosynthèse d'autres molécules jouant un rôle dans d'autres fonctions cellulaires. Notamment, l'amélioration de la fonction endothéliale, la stabilité des plaques d'athéroscléreuse, la diminution du stress oxydatif, l'inflammation et l'inhibition de la réponse thrombogène.⁸⁵ Les statines empêchent également la formation de l'ApoB-100, résultant dans la diminution de la synthèse et production des triglycérides.⁸⁶

Les différentes molécules de statines utilisées au Canada sont: rosuvastatine, atorvastatine, lovastatine, simvastatine, pravastatine, et fluvastatine (Tableau 3), et elles sont disponibles en différentes doses variant entre 2,5 mg à 80 mg.⁸⁷ Les statines se différencient entre elles par leur puissance pharmacologique, c'est-à-dire que la puissance de celles-ci réside dans les propriétés pharmacologiques propres à chaque molécule. La puissance est une mesure de la quantité nécessaire d'un médicament pour produire un effet donné. Notamment, la rosuvastatine est considérée comme la statine ayant la plus grande puissance parmi toutes les statines. Un traitement intense correspond à l'utilisation de la dose maximale des statines. Par exemple, un traitement utilisant l'atorvastatine 80 mg ou la rosuvastatine 40 mg sont considérées comme intense.

Tableau 3: Rapport entre intensité et dose des différentes molécules de statines

Intensité	Statine	Dose (mg)
Forte	Rosuvastatine	20 - 40
	Atorvastatine	40 - 80
Modérée	Rosuvastatine	5 - 10
	Atorvastatine	10 - 20
	Simvastatine	20 - 40
	Pravastatine	40 - 80
	Lovastatine	40 - 80
	Fluvastatine	40 - 80
Faible	Rosuvastatine	2,5
	Atorvastatine	5
	Simvastatine	5 - 10
	Pravastatine	10 - 20
	Lovastatine	10 - 20

Adapté d'Allan et coll. (2015)⁸⁷ et Sacks et coll. (2004).⁸⁸

En général, les statines sont bien tolérées. Toutefois, les myopathies sont un des effets secondaires importants des statines. Par conséquent, les patients éprouvant des myopathies peuvent être portés à arrêter leur traitement avec les statines, résultant en un risque accru des MCV.⁸⁹ Dans la pratique clinique, les symptômes musculaires associés à la prise des statines surviennent dans environ 30% des patients canadiens.⁹⁰ La rhabdomyolyse est une forme sévère de myopathie avec une incidence de 2 à 3 cas sur 100 000 patients années.⁹¹

L'intolérance aux statines causée par les douleurs musculaires peut être gérée en réduisant la dose de statine (p.ex. de 40 mg à 20 mg), en changeant de type de statine (p.ex. atorvastatine à rosuvastatine) ou en utilisant des doses intermittentes (p.ex. traitement aux deux jours au lieu d'une fois par jour).⁹² Des lignes directrices canadiennes sur le diagnostic, la prévention et la gestion des effets secondaires associés aux statines sont un outil de consultation présentant des recommandations en matière de la gestion de l'intolérance aux statines.⁹³

Pour qu'un individu soit considéré contrôlé, les lignes directrices canadiennes recommandent d'atteindre des niveaux des LDL spécifiques (c.-à-d. inférieur à 2 mmol/L chez les individus en prévention secondaire) afin de réduire le risque de la survenue d'évènements cardiovasculaires. Néanmoins, atteindre les niveaux désirés des LDL peut être un processus ardu et de longue durée. Au Canada, une étude multicentrique sur 12 semaines incluant 2 016 individus âgés entre 30 et 79 ans avec des niveaux élevés des LDL a été effectuée.⁹⁴ Cette étude a estimé que 86% des individus en prévention primaire et 54% des individus en prévention secondaire ont réussi à atteindre des niveaux des LDL ciblés. De plus, 68,6% des individus à haut risque prenant de l'atorvastatine à 80 mg ont atteint les niveaux ciblés des LDL. Conséquemment, auprès de plus de 30% des patients, malgré le traitement agressif, la réduction du risque était partielle. Comme cette étude a été publiée en 2010 et les lignes directrices en 2016, visant des niveaux des LDL de 2,5 et 2,0 mmol/L respectivement, on pourrait conclure une sous-estimation dans la quantification des gens atteignant les LDL avec les nouvelles recommandations canadiennes.

Les statines font partie des médicaments les plus prescrits au Canada.⁴¹ En 2016, il a été estimé que plus d'un dixième des canadiens ont été traités avec des statines par année, soit 2,8 millions d'individus âgés entre 20 et 79 ans.⁹⁵ L'efficacité des statines à réduire les LDL ainsi que l'effet protecteur contre les MCV est indéniable. Cependant, il semblerait que le traitement avec des statines ne soit pas toujours suffisant pour atteindre les niveaux des LDL ciblés. Par ailleurs, le risque de myopathies augmente avec les hautes doses de statines.⁹⁶ Il y a donc place à des nouvelles thérapies pour traiter certains patients.

2.4.2.2 Ézétimibe

L'ézétimibe est le premier inhibiteur sélectif de l'absorption du cholestérol agissant au niveau de l'intestin grêle, menant à la diminution du cholestérol sanguin circulant.⁹⁷ La dose recommandée d'ézétimibe est de 10 mg par jour. L'ézétimibe est recommandé en tant que thérapie de deuxième ligne

en ajout aux statines dans le traitement de prévention cardiovasculaire.⁴² Puisque le mécanisme d'action de l'ézétimibe est différent de celui des statines, l'ajout de l'ézétimibe agit de façon complémentaire dans la réduction du cholestérol sanguin.⁹⁸ En termes d'efficacité, l'ézétimibe ajouté à une statine à intensité intermédiaire a montré une diminution des LDL de 20,7% et ajouté à une statine de dose élevée, une diminution de 27,5% sur une période de 12 semaines chez des individus atteints d'HFHo.⁹⁷ Dans une autre étude destinée à traiter plus de 600 patients sur 12 semaines, l'ézétimibe ajouté à l'atorvastatine a montré une réduction additionnelle de 12% chez une population atteinte d'hyperlipidémie primaire.⁹⁹ De plus, dans une grande étude randomisée de plus de 18 000 patients en prévention secondaire des MCV, l'ézétimibe a réduit les LDL circulant de 22% ainsi que réduit le risque d'évènements cardiovasculaires de 6% sur une période de 6 ans.¹⁰⁰

2.4.2.3 Fibrates

Les fibrates agissent sur le métabolisme des lipides en diminuant les triglycérides plasmatiques, ce qui est associé à une réduction des LDL.¹⁰¹ Ils ont montré des effets bénéfiques dans la diminution du risque cardiovasculaire en abaissant les niveaux des triglycérides et LDL ainsi qu'en augmentant les niveaux des HDL.¹⁰² De plus, les fibrates sont impliqués dans la réduction de VLDL, considéré comme une particule athérogène.⁷² Les fibrates ont montré une réduction des évènements cardiovasculaires majeurs de 10% et de 13% sur les évènements coronariens et peuvent jouer un rôle important chez certains individus à haut risque atteints de dyslipidémie.¹⁰³

2.4.2.4 Niacine

L'acide nicotinique ou niacine permet de réduire les LDL circulant et les triglycérides tout en augmentant les niveaux des HDL.⁷² L'acide nicotinique inhibe la synthèse des triglycérides entraînant une dégradation de l'apoB hépatique ainsi qu'une réduction de la sécrétion des VLDL et des LDL.¹⁰⁴ Toutefois, l'évidence scientifique ne permet pas de conclure avec certitude l'impact bénéfique de l'acide nicotinique sur les évènements cardiovasculaire dans une population atteinte ou à risque de MCV.^{105,106} En outre, la prise de ce médicament a engendré des effets secondaires considérés significatifs par les patients, notamment la vasodilatation causant de la rougeur (traduit de « *flushing* ») et une sensation de brûlure.^{107,108}

2.4.2.5 Les séquestrants de l'acide biliaire

Les séquestrants de l'acide biliaire (SAB) sont des résines liant les acides biliaires, formés à partir des dérivés du cholestérol, dans le tube digestif. Les SAB vont former un complexe insoluble réduisant la réabsorption intestinale des acides biliaires, et par conséquent diminuer les concentrations des LDL.¹⁰⁹ Malgré le fait que les effets des SAB sur la morbidité et mortalité cardiovasculaire n'ont pas été clairement établis, ils peuvent être considérés comme des agents alternatifs en présence d'intolérance à l'ézétimibe.¹¹⁰ Toutefois, les SAB peuvent provoquer des diarrhées et la flatulence excessive.¹¹¹ De plus, les patients prenant ce médicament ressentait un goût très désagréable et l'observance était très mauvaise.¹¹²

2.4.2.6 Les inhibiteurs des protéines de transfert d'ester du cholestérol

Le gène impliqué dans l'expression des protéines de transfert d'ester du cholestérol (PTEC) est crucial dans le métabolisme des HDL ainsi que dans le métabolisme des particules riches en triglycérides et les LDL.¹¹³ Les inhibiteurs des PTEC ont pour objectif principal d'augmenter les niveaux des HDL et de cette façon diminuer l'athérosclérose.¹¹³ Par contre, les PTEC n'ont pas montré de diminution dans le risque cardiovasculaire à ce jour.¹⁰⁶

2.4.2.7 Mipomersen

Le mipomersen cible spécifiquement l'ApoB-100, apolipoprotéine principale des LDL, en inhibant la formation de la protéine ApoB.¹¹⁰ Chez les individus atteints d'HFHo, le mipomersen ajouté aux statines a montré une réduction des LDL de 25%. Toutefois, ses effets sur la morbidité et mortalité cardiovasculaire n'ont pas été déterminés.¹¹⁰

2.4.2.8 Lomitapide

Le lomitapide empêche l'assemblage des lipoprotéines ApoB dans l'intestin et le foie, inhibant la synthèse des chylomicrons et des VLDL diminuant ainsi les niveaux des LDL.¹¹⁰ Ce mécanisme d'action réduit les LDL de 40%, mais les effets sur la morbidité et mortalité cardiovasculaire n'ont pas encore été déterminés.¹¹⁰

2.4.2.9 Inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9

Les proprotéines convertases sont impliquées dans l'activation d'autres protéines en scindant des chaînes d'acides aminés les rendant inactives.¹¹⁴ La famille des proprotéines convertases est

constituée de 9 protéinases, comprenant la PCSK9 caractérisée en 2003 par des groupes de recherche canadiens et est exprimée surtout dans le foie, les reins et l'intestin.¹¹⁵ La PCSK9 est une enzyme qui est sécrétée dans le foie et son rôle est de dégrader les récepteurs des LDL, empêchant ainsi l'internalisation des LDL dans la cellule pour leur dégradation.¹¹⁶ Cette dégradation résulte en plus de récepteurs des LDL dans la membrane cellulaire et moins de LDL circulant. Le potentiel des iPCSK9 en combinaison avec des statines dans le traitement de la dyslipidémie a été étudié.^{117,118} En effet, plusieurs études cliniques randomisées contrôlées de phase 3 ont réussi à montrer non seulement l'efficacité et l'innocuité des iPCSK9 comme traitement dans la diminution des LDL circulant, mais également leur potentiel en termes de traitement réduisant le risque cardiovasculaire chez des individus atteints d'hypercholestérolémie. Le Tableau 4 détaille les études de phase 3 des deux anticorps monoclonaux dirigés contre la PCSK9, evolocumab et alirocumab. L'evolocumab et l'alirocumab offrent une diminution des LDL atteignant jusqu'à 75% et 55% ainsi qu'une protection cardiovasculaire de 20% et 15% respectivement.

Les études cliniques initiales étaient exploratoires pour déterminer si les iPCSK9 étaient plus efficaces en association avec l'ézétimibe ou avec les statines. L'issue de ces études était la diminution des LDL. Une fois que les résultats avec les statines ont démontré une plus grande efficacité à réduire les LDL, il a été décidé de faire les études avec les issues cliniques en comparant les iPCSK9 plus statines avec les iPCSK9 plus placebo.

Tableau 4 : Principales études de phase 3 sur l'efficacité des iPCSK9

Étude, année	N	Durée	Historique des patients	Comparateurs	Issue principale	Réduction lipides	Magnitude de l'efficacité du traitement	Source
<i>Evolocumab</i>								
MENDEL-2, 2014	614	12 semaines	Haut risque CV et intolérants aux statines	Evolocumab vs ézétimibe et evolocumab vs placebo	Réduction des LDL	LDL : 40% LDL : 57%	n/d	12
GAUSS-2, 2014	307	12 semaines	Haut risque CV et intolérants aux statines	Evolocumab vs ézétimibe et evolocumab vs placebo	Réduction des LDL	LDL : 39% LDL : 56%	n/d	13
LAPLACE-2, 2014	2 067	12 semaines	Haut risque CV	Evolocumab + placebo vs ézétimibe + placebo (avec statines)	Réduction des LDL	Dose élevée statine LDL : 66% Dose modérée	n/d	14

Étude, année	N	Durée	Historique des patients	Comparateurs	Issue principale	Réduction lipides	Magnitude de l'efficacité du traitement	Source
						statine LDL : 75%		
DESCARTES, 2014	901	52 semaines	Haut risque CV	Evolocumab + statines vs placebo + statines	Réduction des LDL	LDL : 57%	n/d	119
RUTHERFROD-2, 2015	331	12 semaines	HFHe	Evolocumab + statines vs placebo + statines	Réduction des LDL	LDL : 59%	n/d	120
GAUSS-3, 2016	491	24 semaines	Haut risque CV et intolérants aux statines	Evolocumab + statines vs placebo + statines	Réduction des LDL	LDL: 36%	n/d	121
FOURIER, 2017	27 564	2,2 années	Haut risque CV	Evolocumab + statine vs placebo + statine	Mortalité CV, IM, AI, RV et ACV	LDL : 55%	RRI : 0,80 p<0,001	10

Étude, année	N	Durée	Historique des patients	Comparateurs	Issue principale	Réduction lipides	Magnitude de l'efficacité du traitement	Source
<i>Alirocumab</i>								
ODYSEY ALTERNATIVE, 2015	314	12 semaines	Haut risque CV et intolérants aux statines	Alirocumab vs ézétimibe	Réduction des LDL	LDL : 30%	n/d	20
ODYSSEY MONO, 2015	103	24 semaines	Haut risque CV	Alirocumab vs ézétimibe	Réduction des LDL	LDL : 32%	n/d	21
ODYSSEY COMBO II, 2015	720	12 semaines	Haut risque CV	Alirocumab + statine vs placebo + statine	Réduction des LDL	LDL : 30%	n/d	18
ODYSSEY FH, 2015	249	24 semaines	HFHe	Alirocumab + statine vs placebo + statine	Réduction des LDL	LDL : 49%	n/d	19

Étude, année	N	Durée	Historique des patients	Comparateurs	Issue principale	Réduction lipides	Magnitude de l'efficacité du traitement	Source
ODYSSEY LONG TERM, 2015	2 341	78 semaines	Haut risque CV et HFHe	Alirocumab + statine vs placebo + statine	Réduction des LDL	LDL : 53%	n/d	22
ODYSSEY CHOICE II, 2016	233	24 semaines	Haut risque CV et HFHe	Alirocumab vs placebo	Réduction des LDL	LDL : 52%	n/d	17
ODYSSEY OUTCOMES, 2018	18 924	2.8 années	Haut risque CV	Alirocumab + statine vs placebo + statine	Mortalité CV, IM, AI, RV et ACV	LDL : 55%	RRI : 0,85 p<0,001	23

ACV : accident cérébraux-vasculaire; AI : angine instable; AIT : accident ischémique transitoire; CV : cardiovasculaire; CT : cholestérol total; HC : hypercholestérolémie; HFHe : hypercholestérolémie familiale hétérozygote; IM : infarctus du myocarde; LDL : lipoprotéine à base densité; MC : maladies coronariennes; n/d : non disponible; RRI : rapport du risque instantané (traduit de « *hazard ratio* ») ; RV : revascularisation.

Les lignes directrices canadiennes recommandent les iPCSK9 chez les patients atteints d'HFHe et HFHo ainsi que chez les gens à haut risque cardiovasculaire qui malgré des doses maximales tolérées des statines n'atteignent pas les niveaux des LDL ciblés.⁴² Ces recommandations ont été faites sur la base des essais montrant la réduction des LDL sanguin malgré le fait que les études randomisées contrôlées sur l'effet au niveau des événements cardiovasculaires (FOURIER et ODSSEY OUTCOMES) n'étaient pas encore publiées.⁴² Éventuellement, ces études randomisées contrôlées ont démontré que l'ajout des iPCSK9 aux statines permet de réduire le risque de la survenue d'évènements cardiovasculaires chez des patients dont les niveaux cibles des LDL ne sont pas atteints.

Chapitre 3. Évaluations pharmacoéconomiques

Les payeurs du système de la santé ainsi que les professionnels de la santé sont confrontés face au défi de donner le meilleur traitement aux patients tout en assurant l'utilisation efficiente des ressources en santé. L'efficience (traduction de « *efficiency* ») est le concept clé des évaluations économiques et fait référence à l'obtention du plus grand bénéfice pour une ressource donnée. L'augmentation des coûts des thérapies accessibles aux patients et la constante pression de vouloir contrôler les dépenses en santé forcent à déterminer la valeur des thérapies. Les évaluations pharmacoéconomiques permettent de quantifier la valeur des produits et services fournis.

En sachant que les ressources en santé sont limitées, les évaluations pharmacoéconomiques permettent la comparaison des produits, des thérapies ou des stratégies de traitement.¹²² Les premières juridictions à implanter les évaluations pharmacoéconomiques comme outil décisionnel dans le remboursement d'une nouvelle thérapie par le système de la santé furent l'Australie en 1992 suivi par le Ministère de la Santé de l'Ontario en 1994.¹²³ Ces évaluations pharmacoéconomiques ont deux composantes principales, les coûts et les conséquences, et lorsque combinés, résultent en une mesure quantitative.¹²⁴ Il existe différents types d'analyses pharmacoéconomiques : analyse de coût (d'une maladie, d'une procédure, etc.), analyse coût-conséquence, analyse coût-minimisation, analyse coût-efficacité, analyse coût-utilité et analyse coût-bénéfice. Avant de détailler les différents types d'évaluations pharmacoéconomiques, j'aborderai des points importants lors de la conception de ces évaluations, notamment les coûts, conséquences et perspectives.

3.1 Coûts

Les coûts pouvant faire partie d'une évaluation pharmacoéconomique se classifient en coûts directs, indirects et intangibles. Ces coûts sont présentés dans le Tableau 5.

3.1.1 Coûts directs

Les coûts directs se divisent en coût direct médical et coût direct non-médical. D'un côté, les coûts directs médicaux englobent les frais associés aux produits et services médicaux utilisés

dans la prévention, détection ou traitement d'une maladie¹²⁵ et correspondent au coût des médicaments, des hospitalisations, des honoraires des médecins, etc. D'un autre côté, les coûts directs non médicaux incluent des services non médicaux résultant d'une maladie sans impliquer les dépenses de services médicaux.¹²⁵ Ces coûts comprennent les ressources déboursées par les patients, incluant le transport vers les établissements de soins de santé ou au service d'urgence, les frais de garde d'enfant ou de la famille, etc.

3.1.2 Coûts indirects

Les coûts indirects se définissent par les coûts d'une productivité réduite, tels les coûts associés à la qualité de vie (p.ex. perte de productivité au travail) et à la mortalité (années perdues suite à un décès prématuré).¹²⁵ Du point de vue du patient, ces coûts constituent une source importante de consommation de ressources.

3.1.3 Coûts intangibles

Les coûts intangibles comprennent des coûts où l'attribution d'une valeur financière est complexe, car il est difficile de les quantifier. Ces coûts sont représentés par le coût de la douleur, de la souffrance, les inconvénients et le chagrin.¹²⁶ Toutefois, malgré le fait que la douleur puisse être quantifiable par certaines échelles de mesure, la douleur reste compliquée à quantifier puisqu'elle est intrinsèque à chaque individu.

Tableau 5: Types de coûts utilisés dans les analyses pharmacoéconomiques

Catégorie	Coûts
Coût médical direct	Médicaments, test de laboratoire, honoraires des professionnels de la santé, hospitalisation
Coût non-médical direct	Transport, nourriture, aide à domicile
Coût indirects	Salaires perdus par perte de productivité Revenu perdu pour décès prématuré
Coût intangibles	Douleur, souffrance, inconvenance, chagrin

Adapté de Trask et coll. (2011).¹²⁶

3.1.4 Coût d'opportunité

Une autre notion importante en pharmacoéconomie est le coût d'opportunité. Ce dernier correspond à la valeur économique de la thérapie à laquelle on renonce au lieu d'une meilleure thérapie alternative¹²⁷; c'est-à-dire la valeur de la solution de remplacement abandonnée. Par exemple, si une ressource est utilisée dans un traitement, la possibilité d'utiliser cette même ressource à d'autres fins est perdue. Le coût d'opportunité est alors estimé par des évaluations pharmacoéconomiques visant à évaluer ce à quoi l'on décide de renoncer lorsqu'un choix est fait.

3.1.5 Considérations de coûts

Certaines considérations doivent être prises en compte concernant les coûts inclus dans une évaluation pharmacoéconomique. Il est important d'appliquer l'actualisation et l'inflation sur les coûts utilisés.

3.1.5.1 Actualisation

L'actualisation est un terme qui implique essentiellement les préférences sur le temps; c'est-à-dire que les dollars dépensés ou économisés dans le futur ne devraient pas peser autant dans les décisions du programme que les dollars dépensés ou économisés aujourd'hui.¹²⁸ L'actualisation doit être appliqué sur les coûts et conséquences évalués sur une période allant

au-delà d'un an, et ce, sur toute la durée de l'analyse pharmacoéconomique. Au Canada, le taux d'actualisation appliqué sur les coûts et conséquences est de 1,5% à chaque année.¹²⁹

3.1.5.2 Inflation

L'inflation est un élément important à implémenter lorsque des coûts sont comparés. L'ajustement temporel pour l'inflation doit être effectué sur les coûts historiques et le taux d'inflation est obtenu à partir de l'indice des prix à la consommation et il est rapporté à chaque année au Canada.¹³⁰ Cet indice est un indicateur de la fluctuation des prix à la consommation déboursés par les Canadiens.¹³¹ Il est primordial de comparer les coûts de la même année lors des évaluations pharmacoéconomiques.

3.2 Conséquences

Les conséquences d'une maladie sont tout aussi importantes que les coûts en tant qu'intrants dans les analyses pharmacoéconomiques. Leur quantification représente une distinction essentielle parmi les différentes méthodes d'évaluation pharmacoéconomiques.¹²⁶ Les conséquences peuvent être catégorisées en classifiant les résultats en : économique, clinique et humaniste.

Les résultats économiques incluent le coût par année de vie gagné, le coût par jour sans symptômes, entre autres.

Les résultats cliniques rassemblent les événements médicaux se manifestant suite à une maladie ou à un traitement, par exemple au niveau de l'innocuité ou l'efficacité.

Les résultats humanistes réunissent les conséquences de la maladie, du traitement au niveau de l'état fonctionnel ou de la qualité de vie (en termes de fonction physique, fonction sociale, la santé et le bien-être général) du patient.¹³²

3.3 Perspectives

La valeur d'une thérapie peut être déterminée selon un ou plusieurs points de vue lors d'une évaluation pharmacoéconomique. C'est pour cette raison qu'il est essentiel de clarifier la perspective, car les résultats d'une évaluation pharmacoéconomique dépendront fortement de la perspective adoptée.¹²⁶ Les perspectives les plus connues sont celles du patient, du payeur (système de la santé ou assurances privées) et de la société. Le diagramme de Venn, présenté par la Figure 3, illustre la relation entre les différentes perspectives.

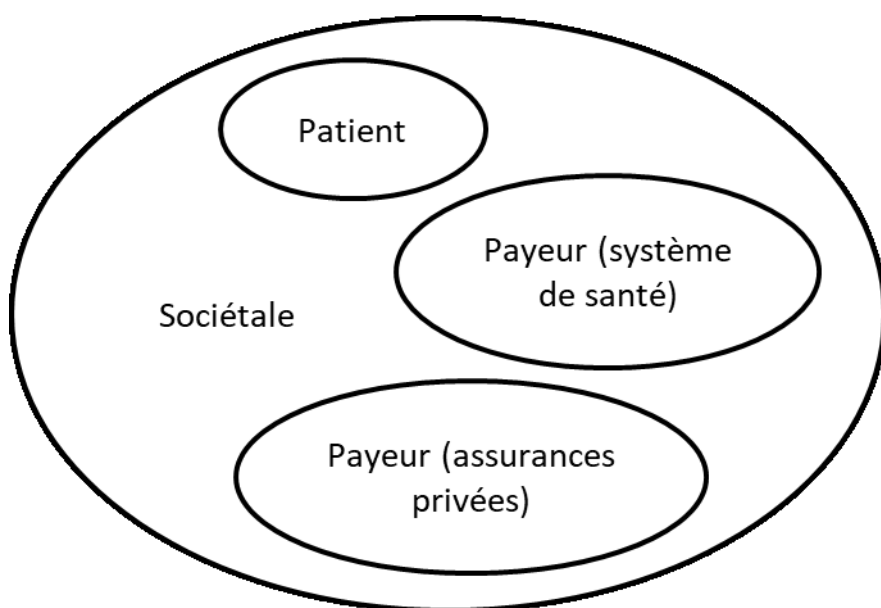


Figure 3 : Diagramme de Venn comprenant les différentes perspectives des évaluations pharmacoéconomiques

3.3.1 Perspective du patient

La perspective du patient considère les consommateurs comme ultimes utilisateurs des services de santé. Les coûts associés à cette perspective correspondent à ceux que les patients paient pour un produit (p.ex. une thérapie, un médicament) ou un service. Les divers coûts associés peuvent inclure les coassurances, les coûts des médicaments et les coûts indirects. Les conséquences selon le point de vue du patient sont les effets cliniques, soit positifs ou négatifs,

d'un traitement. Cette perspective devrait être employée quand on évalue l'impact d'un traitement médicamenteux sur la qualité de vie.

La volonté du patient à vouloir payer pour un service ou produit de santé est connue sous le nom de propension à payer (traduction du terme « *willingness to pay* »). Cette notion s'applique également dans les autres perspectives, celle du payeur et de la société.

3.3.2 Perspective du payeur

La perspective du payeur examine le point de vue des compagnies d'assurance, les employeurs ou le gouvernement (soit celui du système de santé public).¹²⁶ Dans ce cas-ci, les coûts correspondent aux coûts des produits ou services de santé remboursés par le payeur. Les coûts directs, indirects incluant l'absentéisme (journées de travail perdues) et le présentéisme (productivité inférieure au travail) contribuent au coût total pour le payeur. L'évaluation des interventions en santé fait par l'ACMTS recommandent la perspective du payeur, plus précisément celle du système de santé publique.¹²⁹

3.3.3 Perspective sociétale

La perspective sociétale tient compte des avantages pour la société dans son ensemble. Par conséquent, les coûts directs (reliés aux soins médicaux dispensés) et indirects (reliés à la morbidité et la mortalité) sont considérés dans une évaluation pharmacoéconomique effectuée selon cette perspective. Les conséquences incluent toutes celles qu'une personne pourrait éprouver. D'ailleurs, la perspective sociétale est prédominante dans les pays où les traitements médicaux sont nationalisés, p.ex. payés par le gouvernement, dont le Canada.¹²⁶ L'évaluation des interventions en santé fait par l'INESSS priorise surtout la perspective sociétale mais considère aussi celle du payeur.¹³³

3.4 Types d'évaluations pharmacoéconomiques

Le Tableau 6 résume les différents types d'études pharmacoéconomiques permettant de mesurer les coûts et les conséquences. Ces études seront détaillées dans les sections subséquentes.

Tableau 6 : Différents types d'études en pharmacoeconomie

Type d'analyse	Mesure de coûts	Identification des conséquences	Mesure de conséquences	Unités décisionnels
Coût de la maladie	Unité monétaire (\$)	Aucune	Aucune	\$
Coût-minimisation	Unité monétaire (\$)	Équivalentes entre les options	Unité monétaire (\$)	\$
Coût-efficacité	Unité monétaire (\$)	Un seul effet mesuré	Unités naturelles (p.ex. années de vie gagnées, journées d'invalidité sauvées, etc.)	\$ / unité naturelle
Coût-conséquence	Unité monétaire (\$)	Un ou multiples effets	Unités naturelles	\$ et unité naturelle [‡]
Coût-bénéfice	Unité monétaire (\$)	Un ou multiples effets	Unité monétaire (\$)	Ratio B/C
Coût –utilité	Unité monétaire (\$)	Un ou multiples effets	Années en santé (années de vie ajustées en fonction de la qualité)	\$ / AVAQ

Adapté de Drummond et coll. (2005).¹²⁸ AVAQ : années de vie ajustées pour la qualité; B/C : bénéfice/coût. [‡]Habituellement, une analyse de coût-conséquence n'a pas d'unité décisionnelle, mais elle permet de montrer les coûts et les conséquences analysés.

3.4.1 Analyse de coût

L'analyse de coût permet de comparer et d'estimer le coût total d'une maladie en particulier, par exemple, chez une population déterminée. Cette analyse permet d'estimer le fardeau financier de la maladie en mesurant les coûts directs et indirects (Tableau 5) attribuables à une maladie en particulier.¹²⁶ En identifiant correctement les coûts directs et indirects d'une maladie, il est possible de déterminer la valeur relative d'un traitement ou d'une stratégie de

prévention. Notamment, l'avantage de mise en place d'une stratégie à l'échelle nationale peut être obtenue en déterminant le coût d'une maladie donnée et soustraire à ceci le coût de la stratégie de prévention.¹²⁶ L'analyse de coût de la maladie peut être considérée comme une analyse pharmacoéconomique partielle, car elle inclut seulement la composante économique, définie par les coûts, mais elle omet la composante d'efficacité.

Les analyses discutées dans les sections suivantes sont des analyses pharmacoéconomiques complètes, c'est-à-dire qu'elles incluent les composantes économiques et d'efficacité des interventions.

3.4.2 Analyse de coût-conséquence

L'analyse de coût-conséquence examine les conséquences en termes de coûts directs et indirects ainsi qu'un répertoire de résultats différents pour toutes les solutions de remplacement qui sont énumérées séparément.¹³⁴ Dans cette analyse, il n'y a pas de préférences spécifiques en ce qui a trait aux coûts ou à la mesure des conséquences (comme c'est le cas pour l'analyse de coût-efficacité, voir section 3.4.4). Par conséquent, le résultat obtenu présente les coûts et les conséquences obtenus. Cependant, les résultats seront laissés aux décideurs d'élaborer leur propre opinion sur l'importance relative des coûts et des conséquences.¹³⁴

3.4.3 Analyse de coût-minimisation

L'analyse de coût-minimisation est une analyse pharmacoéconomique complète décrivant une situation où les conséquences de deux ou plusieurs thérapies sont équivalentes, faisant en sorte que la différence entre les thérapies réside dans la comparaison des coûts uniquement.¹²⁸ Par conséquent, cette analyse favorise la thérapie la moins coûteuse. À part le coût d'acquisition de la thérapie, les coûts inclus dans cette évaluation englobent des coûts directs, notamment, le coût d'administration de la thérapie, les honoraires du médecin et les hospitalisations, entre autres.

Le problème essentiel de l'analyse de coût-minimisation est qu'elle ne tient pas compte de l'incertitude quant à savoir s'il existe des différences entre les thérapies en termes de résultats importants, y compris les événements indésirables. En d'autres termes, pour que l'analyse de coût-minimisation soit considérée valide, elle présume que les traitements comparés soient

équivalents en termes d'efficacité, ce qui est rarement le cas. Une façon de considérer l'incertitude est de faire une analyse de coût-utilité (analyse discutée à la section 3.4.5).¹²⁸

L'utilisation de cette analyse devient attirante lors de l'évaluation pharmacoéconomique des biosimilaires (thérapies similaires aux biologiques), uniquement si leur l'efficacité est considérée équivalente entre la molécule originale et la molécule générique ainsi qu'entre le biosimilaire et le biologique respectivement.¹³⁵ Au Canada, la biosimilarité d'une molécule est déterminé par Santé Canada à partir des données d'innocuité et efficacité.¹³⁶

3.4.4 Analyse de coût-efficacité

L'analyse de coût-efficacité est une forme d'évaluation pharmacoéconomique complète où les coûts et les conséquences d'une thérapie sont examinés.¹²⁸ Cette analyse compare des programmes ou des traitements selon leurs profils d'innocuité et d'efficacité. Le coût est mesuré en unités monétaires (c.-à-d. dollars) et les conséquences sont typiquement exprimées en unités physiques, naturelles ou non-monétaires (p.ex. années de vie gagnées, vies sauvés, diminution de la pression artérielle, réduction du cholestérol sanguin ou nombre de cas guéris).^{126,137}

Le résultat de l'analyse de coût efficacité est exprimé en ratio de coût-efficacité incrémental (RCEI traduction du terme « *incremental cost-effectiveness ratio* » [ICER]) représentant la différence des coûts totaux divisés par la différence des conséquences cliniques des interventions comparées.¹²⁸ Le RCEI est calculé selon l'équation suivante :

$$\text{RCEI} = \frac{\Delta \text{ coût } (\$)}{\Delta \text{ conséquence clinique}}$$

L'analyse de coût-efficacité permet d'équilibrer les coûts et les conséquences afin de déterminer les alternatives de traitements représentant le meilleur résultat pour la santé par dollar dépensé.¹²⁶ L'analyse de coût-efficacité est de grande utilité car le RCEI peut être calculé pour toutes les interventions en santé, rendant le RCEI une unité de comparaison entre ces interventions. D'ailleurs, il existe des tables de classement (traduction libre du terme « *league tables* ») permettant cette comparaison entre les différentes interventions en santé en fonction de leur coût-efficacité relatif.¹²⁸ Ces tables de classement sont devenues populaires dans les

années 1980 et 1990.¹³⁸ Il est alors possible de comparer le RCEI des interventions impliquant une transplantation de cœur avec un remplacement de hanche ou avec le traitement du cholestérol.

Tel que montré par la Figure 4, le plan de coût-efficacité montre la différence d'efficacité entre le nouveau traitement et le comparateur (sur l'axe des x) et la différence de coût (sur l'axe des y). Le quadrant sud-est montre que la nouvelle intervention est moins coûteuse et plus efficace. Pour ces raisons, cette intervention devrait être adoptée. Le nord-ouest représente une intervention moins efficace et plus coûteuse, et donc l'intervention sera facilement rejetée. D'ailleurs, une intervention peut être plus efficace et plus coûteuse, situation représentée par le quadrant nord-est, ou elle peut être moins efficace et moins coûteuse, tel que représenté par le quadrant sud-ouest. Lorsqu'on se retrouve dans une de ces deux dernières situations, un compromis entre l'efficacité et le coût doit avoir lieu, c'est-à-dire que des bénéfices additionnels en santé peuvent être obtenues mais reliées à un coût plus élevé ou des coûts peuvent être sauvés en renonçant à des bénéfices en santé.¹³⁹ Le « X » au centre de l'axe représente le traitement existant que l'on veut comparer à des nouveaux traitements. La pente de la ligne pointillée de la Figure 4 est représentée par le RCEI maximal acceptable, autrement dit la propension à payer d'une intervention. Par exemple, ce seuil peut être fixé à 50 000 \$ ou à 100 000 \$ par issue étudiée.

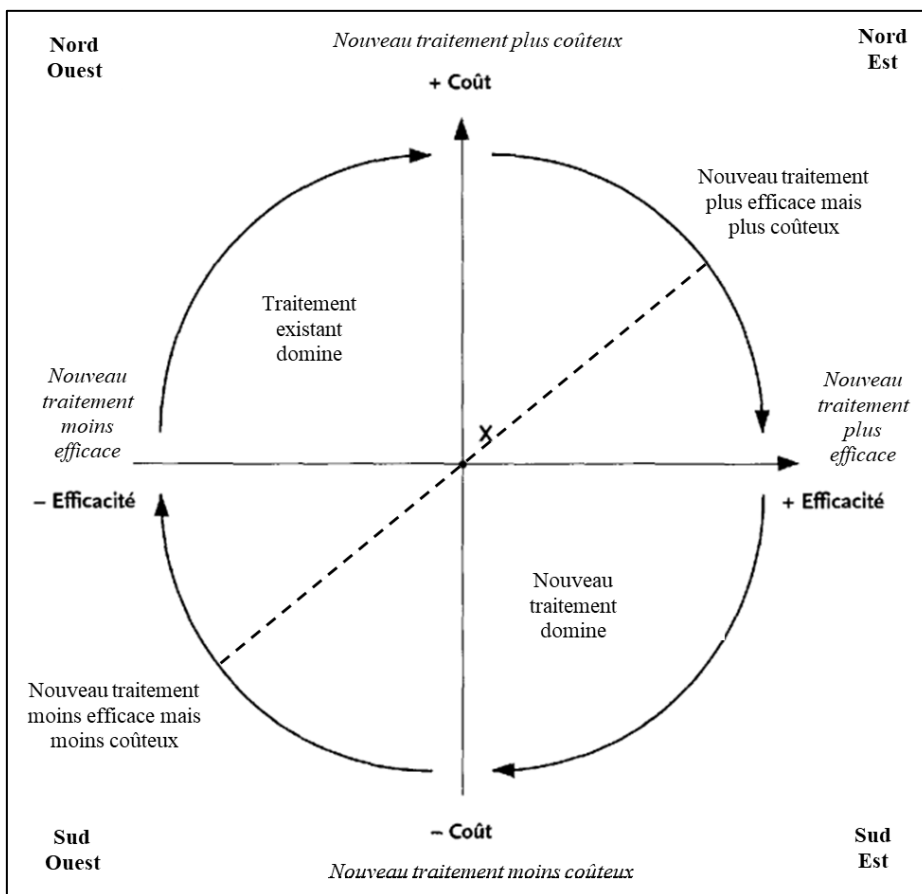


Figure 4: Le plan coût-efficacité

Adapté avec permission de Crochard-Lacour et LeLorier (2000).²

3.4.5 Analyse de coût-utilité

Le terme « analyse de coût-utilité » a été utilisé pour la première fois en 1981.¹⁴⁰ L'analyse de coût-utilité englobe la qualité de vie reliée à la santé ainsi que la quantité de vie (mortalité). Les coûts se mesurent en unités monétaires et les conséquences en années de vie ajustées pour la qualité (AVAQ traduction de « *quality-adjusted life years* » [QALY]). Les AVAQ comparent différentes approches d'un même problème et comparent des traitements pour des nombreux problèmes de santé.¹⁴¹ Les AVAQ englobent la quantité et la qualité de vie d'un individu, et cette-dernière est calculée à partir des préférences individuelles, portant le nom d'utilités. Les utilités et la qualité de vie seront détaillées dans les sections suivantes.

3.4.5.1 Utilités

La notion de préférence d'un état de santé par opposition à un autre état est fondamentale dans la mesure de la qualité de vie. L'utilité est une approche qui permet de refléter la qualité de vie liée à la santé d'un individu à un moment dans le temps.¹⁴² L'utilité se définit comme une mesure de préférence, ou de désirabilité, pour un état de santé attendu d'une intervention de santé. Les utilités sont généralement exprimées sur une mesure d'échelle numérique allant de 0 à 1, attribuant le chiffre 0 à l'état de la mort et le chiffre 1 correspondant à une santé parfaite.^{IV} Le concept d'utilité a été développé par une théorie complexe basée sur le théorème de Neumann-Morgenstern en 1944.¹⁴³ Ce théorème, basé sur le comportement rationnel, montre que lorsqu'un décideur est confronté à des résultats risqués, il sera enclin à maximiser la valeur attendue. Il existe des méthodes directes et indirectes permettant de mesurer les préférences ou utilités d'un individu.

3.4.5.1.1 Méthodes directes

Il existe trois méthodes pour calculer l'utilité de façon directe, notamment le pari ordinaire, l'arbitrage temporel et l'échelle visuelle analogue.

3.4.5.1.1.1 Pari ordinaire

Le pari ordinaire consiste à choisir entre (1) l'état de santé actuel ou (2) un pari entre le décès instantané ou la parfaite santé pour le restant de la vie. La Figure 5 explique cette approche.

^{IV} Théoriquement, il est possible d'obtenir une utilité inférieure à 0. Cette utilité négative représente un état de santé étant considéré comme moins préférable que la mort.

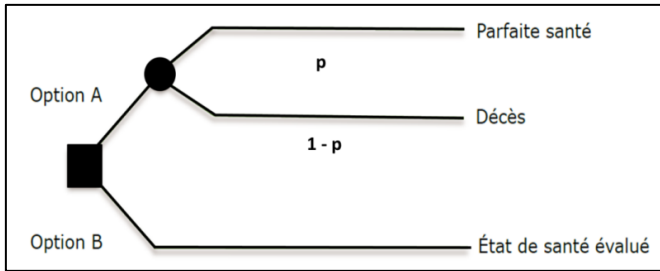


Figure 5: Mesure de l'utilité par l'approche du pari ordinaire

Adapté de Drummond et coll. (2005).¹²⁸ P : probabilité.

L'option A est le pari entre les deux états de santé. La probabilité (p) est variée jusqu'à trouver un p tel que l'individu soit indifférent entre les options A et B. Le score de préférence pour l'état de santé évaluée sera obtenu par la valeur de p .

3.4.5.1.1.2 Arbitrage temporel

Dans la mesure de l'arbitrage temporel, le temps est pris en considération. Tel que représenté par la Figure 6, un patient souffrant d'une maladie chronique avec un état de santé « h_i » va vivre une quantité de temps « t », correspondant à l'option A. Ensuite, une thérapie lui est offerte lui donnant un état de santé optimale correspondant à 1, par contre, sa survie ne serait que de « x », correspondant à l'option B.

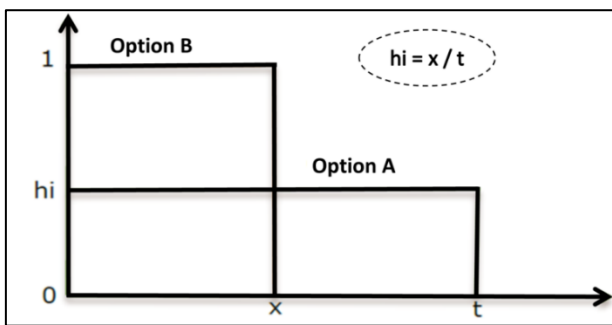


Figure 6: Mesure de l'utilité par l'approche de l'arbitrage temporel

Adapté de Drummond et coll. (2005).¹²⁸ h_i : l'état de santé; t : temps de l'option B; x : temps de l'option A.

Le temps x est donc varié jusqu'à ce que l'individu soit indifférent entre les deux options, « A » et « B ». Le score de préférence pour l'état de santé évalué sera obtenu par la valeur de « h_i ».

3.4.5.1.1.3 Échelle visuelle analogue

L'échelle visuelle analogue permet à l'individu de classer les états de santé du plus désirable au moins désirable. Cette échelle classe la mort à 0 et la parfaite santé à 100, tel que présenté par la Figure 7.

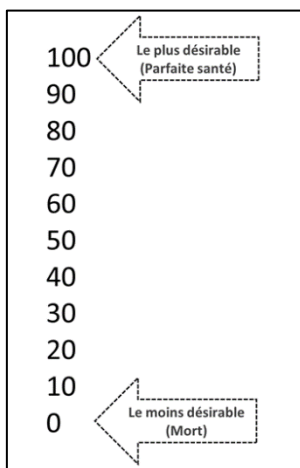


Figure 7: Mesure de l'utilité par l'approche de l'échelle visuelle analogue

Adapté de Drummond et coll.(2005).¹²⁸

Il est crucial d'être attentif au niveau des intervalles de l'échelle et à leurs comparaisons. Bien que cette mesure soit simple et conviviale, elle présente des biais de mesure.^{144,145} Le biais d'extrémité d'échelle se produit lorsque les participants ont tendance à ne pas utiliser les extrémités de l'échelle. Le biais d'étendue peut également se produire et a lieu lorsque les individus utilisent toute l'échelle quels que soient les états de santé évalués.

3.4.5.1.2 Méthodes indirectes

Les méthodes indirectes comprennent des questionnaires détaillant les diverses dimensions de la santé. Une fois le questionnaire rempli par un groupe d'individus identifiés,

un algorithme accordera un score d'utilité à chacun des états de santé.¹⁴⁶ Il existe deux types de questionnaires, les génériques et les spécifiques.

3.4.5.1.2.1 Questionnaires génériques

Les questionnaires génériques (QG) sont utilisés pour évaluer la qualité de vie associée à divers types de maladies et différentes sévérités. Ils sont souvent utilisés pour comparer deux interventions différentes dans un champ thérapeutique différent.¹⁴⁷

Parmi les différents QG, une panoplie d'options est disponible, notamment : « McMaster Health Index Questionnaire » (MHIQ) ; « Health Utility Index » (HUI) ; « MOS Short Form-12 Items » (SF-12) ; « MOS Short Form-36 Items » (SF-36) ; « World Health Organization Quality of Life assessment instrument » (WHOQOL) et Euroqol EQ-5D.

Les QG mentionnés ci-dessus contiennent différentes sous-branches afin de mesurer la qualité de vie des patients. À titre d'exemple, le SF-36 est issu de deux dimensions (santé physique et mentale) se divisant en 36 questions.¹⁴⁸ Il est disponible dans plus de 40 langues et dans plusieurs pays.¹⁴⁹

D'un côté, ces types d'instruments se caractérisent par le fait qu'ils englobent un large éventail de dimensions. Ils peuvent être appliqués à différentes populations pour différents champs thérapeutiques et ils sont connus et répandus. De l'autre côté, les QG sont moins sensibles aux changements induits par un traitement et ils sont trop généraux pour une population spécifique.

3.4.5.1.2.2 Questionnaires spécifiques

Les questionnaires spécifiques (QS) sont souvent utilisés pour comparer deux interventions différentes dans un même champ thérapeutique. Le « European Organisation for Research and Treatment of Cancer » (EORTC) a développé un questionnaire pouvant mesurer la qualité de vie chez les patients atteints de cancer. Ce dernier offre la possibilité d'ajouter différents modules spécifiques à la maladie étudiée. Le questionnaire EORTC-QLQ-30 contient des modules pour le cancer : du sein, du poumon, des ovaires, cervical, de myélome multiple, de la prostate, entre autres.¹⁵⁰ Il existe également des QS dans le domaine cardiovasculaire, notamment le « Quality of Life after Myocardial Infarction » (QLMI) et sa version modifiée «

MacNew Heart Disease Health-related Quality of Life » (QLMI), permettant l'évaluation de la qualité de vie des patients après un MI ou après avoir souffert de maladie coronarienne ou d'insuffisance cardiaque.¹⁵¹ De plus, le « Stroke Specific Quality of Life Scale » (SS-QOL) permet de mesurer la qualité de vie chez des patient ayant souffert d'ACV.¹⁵²

Les QS sont plus sensibles que les QG à détecter de petits changements ayant une pertinence clinique. Cependant, les QS sont peu généralisables, moins connus et leur utilisation est restreinte. Par ailleurs, ils ne peuvent pas être utilisés pour comparer la relation coût-efficacité dans différents champs thérapeutiques.¹⁴⁷

Lors de la mesure de la qualité de vie avec ces questionnaires, il est pertinent d'utiliser les deux types, les génériques et les spécifiques, puisqu'ils sont faciles à obtenir et les résultats sont simples à comparer et à interpréter.¹⁵³ De plus, l'utilisation des deux questionnaires représente probablement la meilleure approche à entreprendre. Ils permettront d'améliorer les connaissances et de mieux expliquer la relation entre les changements d'état du patient spécifiques à la maladie, le traitement spécifique de la maladie ainsi que l'état fonctionnel général.¹⁵⁴

3.4.5.2 Années de vie ajustées pour la qualité

Les AVAQ sont calculées en multipliant la valeur de l'utilité associée à un état de santé donnée par les années vécues dans ce même état.¹⁵⁵ Le calcul est détaillé par la fonction ci-dessous :

$$\text{AVAQ} = \text{utilité} \times \text{temps}$$

L'avantage des AVAQ comme conséquence étudiée est la capture simultanée des gains d'une morbidité réduite et d'une mortalité réduite, rendant ainsi l'analyse de coût-utilité la seule analyse combinant la morbidité et mortalité. La Figure 8 montre que dans un scénario sans intervention donnée, la qualité de vie associée à la santé pourrait se détériorer et la mort aurait lieu au temps « Mort 1 ». Dans un scénario avec l'intervention, la qualité de vie pourrait se détériorer plutôt lentement, la durée de vie serait plus grande et la mort arriverait au temps « Mort 2 ». L'aire délimitée entre les deux courbes représente le nombre d'AVAQ gagnées par

l'intervention. Cette aire est divisée en deux sections, « A » et « B ». La section « A » illustre les nombres d'AVAQ gagnées en raison de l'amélioration en termes de la qualité de vie, tandis que la section « B » montre le nombre d'AVAQ gagnées en termes de la quantité de vie (exprimées en années).

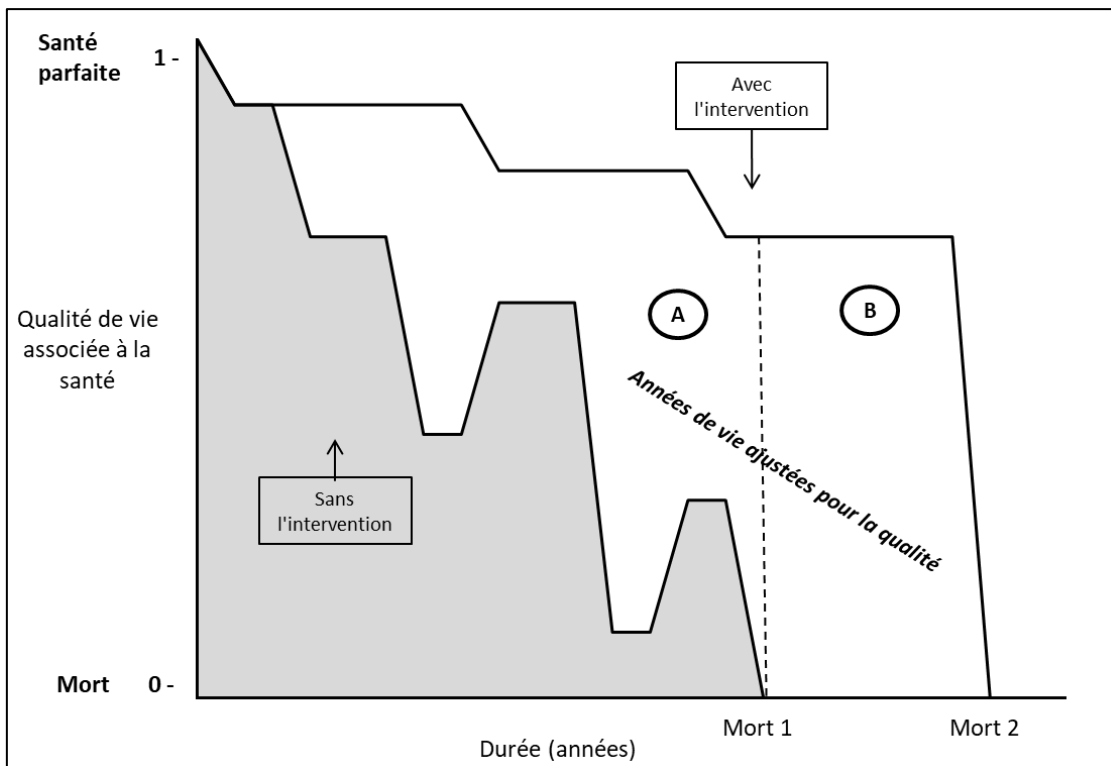


Figure 8: Les AVAQ gagnées avec ou sans une intervention

Adapté de Drummond et coll. (2005).¹²⁸

Un des désavantages des AVAQ est le fait qu'ils présument qu'une année avec une excellente santé ou qualité de vie, c.-à-d. utilité de 1, correspondant à 1 AVAQ (1 année multiplié par l'utilité de 1) est l'équivalent à deux années avec une qualité de vie moyenne, c.-à-d. utilité de 0,5, obtenant 1 AVAQ (2 années multipliées par l'utilité de 0,5).^{156,157}

$$1 \text{ année de vie } \times \text{ utilité de } 1 = 2 \text{ années de vie } \times \text{ utilité de } 0,5 = 1$$

Dans les deux cas, l'utilité est la même. Cependant, dans le premier cas, l'utilité maximale est attribuée sur une année seulement et dans le deuxième cas, l'utilité est réduite de moitié sur une période de temps deux fois plus grand.

Alternatives aux AVAQ

Les années de vie corrigées sur l'incapacité (AVCI) traduction libre du terme « *Disability-adjusted Life Years* » [DALY] et les années saines équivalentes (ASE traduction libre du terme « *Healthy Years Equivalent* » [HYE]) sont des alternatives aux AVAQ.¹⁵⁸

Les AVCI sont un outil quantifiant la morbidité. Les AVCI correspondent à la somme des années de vie perdues par mortalité prématurée et des années de vie en bonne santé perdues en raison d'une incapacité ou maladie. La mesure des AVCI est obtenue sur une échelle mesurant l'état de santé inversée, où 0 représente la parfaite santé et 1 la mort. Les AVCI et les AVAQ ne sont pas interchangeables puisque ces méthodes reposent sur des hypothèses et méthodologies différentes, c'est-à-dire, dans l'obtention des scores d'incapacité ainsi que des scores de qualité de vie respectivement.¹⁵⁹ Tandis que les AVAQ reflètent les préférences individuelles pour des états de santé, les AVCI reflètent le degré auquel la santé est réduite par une maladie.¹⁶⁰ De plus, les AVCI sont communément utilisées pour comparer, au niveau international, le fardeau des maladies et elles sont couramment utilisées par des organisations telles que la Banque mondiale et l'Organisation mondiale de la santé (OMS).¹⁶⁰

Les ASE diffèrent des AVAQ sur deux points. Premièrement, les ASE mesurent les préférences sur tout le trajet des états de santé, au lieu d'un seul état de santé, à travers lequel l'individu passerait. Deuxièmement, les ASE mesurent les préférences en utilisant la mesure de pari standard à deux étapes, permettant de mesurer l'utilité conventionnelle d'abord et ensuite de mesurer le nombre d'années en santé qui donnerait la même utilité.¹²⁸ Malgré le fait que les ASE reflètent l'utilité d'une personne au cours de sa vie et de son état de santé, l'approche des ASE devient compliquée dans son estimation et implémentation.¹⁶⁰ Cette complexité provient lors de l'intégration des ASE dans un modèle de transition : il faudrait évaluer un grand nombre de combinaisons d'états de santé ainsi que leur durée.

3.4.5.3 Le ratio incrémental de coût-utilité

L'analyse de coût-utilité a été adoptée pour la distinguer de l'analyse coût-efficacité, où la mesure de la conséquence peut différer entre chaque analyse (p.ex. vies sauvés, diminution de la pression artérielle, etc.). Il n'est donc pas possible de comparer les différents traitements avec l'analyse de coût-efficacité à travers un large éventail d'interventions, comparativement à l'analyse de coût-utilité où le résultat de toutes les analyses sont rapportées en coût par AVAQ. Le résultat de l'analyse de coût-utilité est exprimé en ratio de coût-utilité incrémental (RCUI traduction de « *incremental cost-utility ratio* » [ICUR]) représentant la différence des coûts totaux divisée par la différence des AVAQ. Le RCUI est calculé selon l'équation suivante:

$$\text{RCUI} = \frac{\Delta \text{ coût (\$)}}{\Delta \text{ années de vie ajustées pour la qualité}}$$

Avantages du RCUI

Les avantages de l'utilisation du RCUI sont (1) de permettre la comparaison de différents programmes entre eux et (2) de considérer plusieurs issues et de les valoriser selon leur désirabilité. De ce fait, les Tables de classements (terme introduit à la section 3.4.4) comparent les différents résultats du RCUI (coût par AVAQ gagnée) des analyses de coût-utilité. Par exemple, un remplacement de la hanche et une transplantation cardiaque pourront être comparés selon leur coût par AVAQ déterminés par ces tableaux.¹⁶¹ Cependant, la méthodologie des études se trouvant dans ces tableaux peut être très différente et l'incertitude associée aux résultats est rarement présentée.

Désavantages du RCUI

Les désavantages du RCUI reposent surtout au niveau des AVAQ, ne rendant pas nécessairement les interventions comparables. Par exemple, le RCUI pourrait être utile et interprétable si des interventions pour des maladies chroniques étaient étudiées, car la qualité de vie peut changer sur une longue période de temps (une ou plusieurs années). Néanmoins, si on les compare avec une intervention consistant à augmenter la qualité de vie pendant une heure seulement, p.ex. l'administration de la lidocaïne pour une extraction dentaire, le RCUI ne serait

pas une mesure appropriée. En outre, les AVAQ, mesurées par l'utilité, représentent des préférences individuelles demeurant subjectives et variables entre chaque individu.

3.4.6 Analyse de coût-bénéfice

L'analyse de coût-bénéfice permet l'identification, la mesure et la comparaison des bénéfices de différents traitements.¹²⁶ Les bénéfices d'un traitement alternatif sont comparés avec les coûts de sa propre utilisation. Les coûts et les bénéfices sont tous les deux mesurés et convertis en unités monétaires de la même année (c.-à-d. tous les coûts sont actualisés).¹³⁷

Le résultat d'une analyse de coût-bénéfice est exprimé en rapport (bénéfice/coût), en bénéfice net ou en coût net, tel que montré par le

Tableau 7. Le traitement présentant le bénéfice net le plus élevée ou le rapport bénéfice/coût plus élevé sera le traitement favorisé.¹⁴¹

Tableau 7 : Interprétation du ratio bénéfice/coût dans l'analyse de coût-bénéfice

Rapport bénéfice/coût	Résultat	Signification
> 1	Le traitement a de la valeur	Les bénéfices obtenus par le traitement surpassent les coûts de son exécution
= 1	Les avantages sont égaux	Les bénéfices réalisés par le traitement équivalent au coût de sa mise à disposition
< 1	Le traitement n'est pas économiquement avantageux	Le coût du traitement dépasse les bénéfices obtenus

Adapté de Trask et coll.(2005).¹²⁶

L'analyse de coût-bénéfice est utilisée lorsqu'on compare des traitements différents, étant donné que tous les bénéfices sont convertis en unité monétaire. Toutefois, le fait d'évaluer les bénéfices en santé en termes monétaires peut être difficile et perçu comme une approche controversée.

C'est donc pour cette raison que si la quantification des conséquences étudiées en unité monétaires n'est pas considérée appropriée ou juste, il est préférable de ne pas utiliser l'analyse de coût-bénéfice.¹⁶² À titre d'exemple, on pourrait considérer qu'un individu dépense 20 \$ (coût) pour se procurer un médicament permettant de soigner ou éviter une maladie. Ceci résulterait en un gain de 50 \$ (bénéfice) obtenus en évitant de s'absenter au travail grâce à la prise du médicament.

3.4.7 Analyse d'impact budgétaire

Un autre type d'analyse en pharmacoeconomie est l'impact budgétaire. L'impact budgétaire est un outil permettant de prédire et de comprendre l'impact financier de l'introduction d'une nouvelle thérapie, et ce, dans un système de remboursement affrontant des ressources limitées.¹⁶³ Il se différencie des évaluations pharmacoeconomiques (voir sections 3.4.1 à 3.4.6), car il ne cherche pas à déterminer la valeur en termes d'efficacité des interventions, mais plutôt à déterminer si une nouvelle thérapie est abordable. L'analyse d'impact budgétaire permet et de répondre à la question suivante : pouvons-nous payer pour cette nouvelle thérapie?

La Figure 9 présente un schéma détaillant le calcul qui permet de déterminer l'impact budgétaire lors de l'introduction d'une nouvelle thérapie selon la perspective des preneurs de décision.

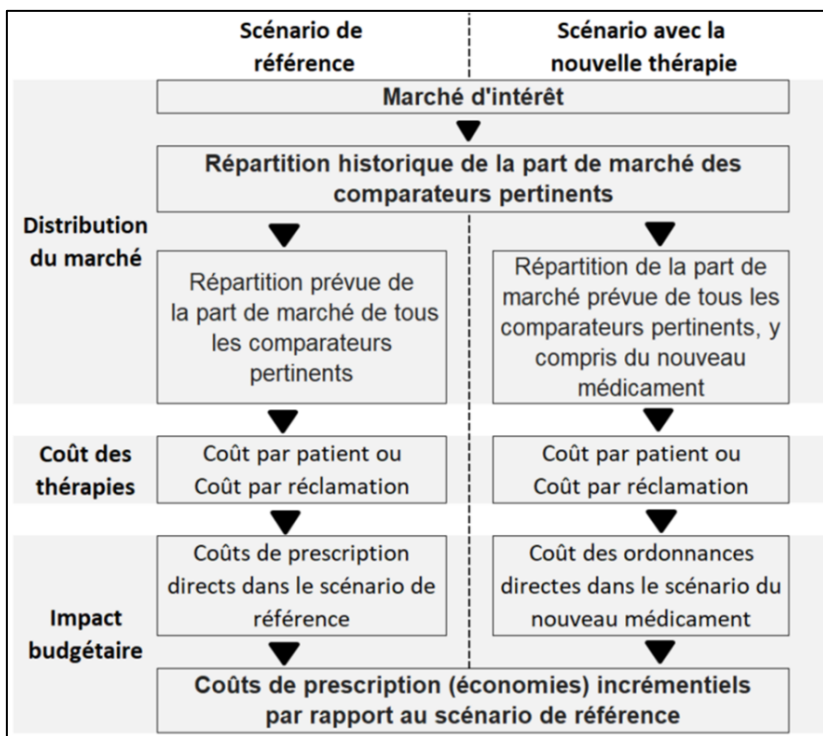


Figure 9: Représentation schématique du calcul du modèle d'impact budgétaire

Adapté des Lignes directrices du Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (2017).¹⁶³

Somme toute, chaque type d'évaluation pharmacoéconomique, excepté pour l'analyse d'impact budgétaire évaluant la capacité à payer, est un outil unique utilisé afin d'évaluer l'efficacité d'une technologie tout en utilisant différents intrants ou conséquences. Cependant, les lignes directrices canadiennes privilégient l'analyse de coût-utilité et considèrent cette analyse comme l'évaluation pharmacoéconomique standard et la plus complète.¹⁶⁴ Les analyses pharmacoéconomiques restent toutefois des modèles pouvant faciliter la prise de décision. Par ce fait, la responsabilité de déterminer si une thérapie ou intervention est considérée coût-efficace repose sur les épaules des preneurs de décisions.

3.5 Prise de décision

Une fois que les analyses pharmacoéconomiques se trouvent entre les mains des décideurs, ils ont la responsabilité de déterminer si l'intervention à l'étude sera considérée

comme coût-efficace, c'est-à-dire que les bénéfices ou conséquences apportées par l'intervention justifient les coûts.

Le ratio de coût-efficacité ou de coût-utilité représentent la quantité de santé supplémentaire gagnée pour chaque unité supplémentaire de ressources dépensée. Ces ratios permettent également de guider les décisions dans l'allocation des ressources et de comparer les efficacités entre les interventions.¹⁶⁵ Cependant, l'utilisation de ces rapports dans la prise de décision reste encore un domaine sans consensus.¹⁶⁶

La prise de décision concernant une intervention est extrêmement importante, car celle-ci déterminera les options présentées à un individu lorsqu'il sera malade. Dans les sections suivantes, j'aborderai les concepts de propension à payer, le produit intérieur brut et l'analyse de décision multicritère comme principales approches dans la prise de décision.

3.5.1 Propension à payer

La propension à payer se définit comme la quantité maximale d'argent qu'une personne serait prête à verser afin de compenser le changement de bien-être, aussi connu sous le nom d'utilité, ou de recevoir un service ou traitement supplémentaire ou alternatif.¹⁶⁷ La propension à payer est fondée sur la théorie économique du bien-être et est considérée comme la méthode la plus largement acceptée pour mesurer les avantages en termes monétaires. Cette technique est basée sur le principe que le montant monétaire maximal qu'un individu est prêt à payer pour un produit est l'indicateur de la valeur du produit en question. La propension à payer peut être considérée comme un outil décisionnel informatif.

3.5.2 Produit intérieur brut

Le produit intérieur brut (PIB) par habitant d'un pays est une autre mesure pouvant servir de seuil de coût-efficacité. L'OMS a suggéré en 2001 l'utilisation des seuils de coût-efficacité basés sur le PIB afin de déterminer la rentabilité des interventions. Les interventions coûtant moins de trois fois le revenu moyen par habitant par AVCI évité étaient considérés coût-efficace.¹⁶⁸

Subséquentement, en 2016, l'OMS a conclu que l'utilisation des seuils basés sur le PIB dans le processus de prise de décision pourrait être erronée à cause : (1) du manque de spécificité pour

chaque pays et (2) de l'incertitude dans les ratios de coût-efficacité.¹⁶⁵ Ces deux arguments mènent à conclure que l'utilisation de ces seuils pourrait conduire à la mauvaise décision en ce qui concerne les dépenses de ressources en soins de santé. L'OMS recommande de ne plus se fier sur la valeur d'un seuil exclusivement, mais d'utiliser en parallèle d'autres considérations, notamment l'analyse d'impact budgétaire.¹⁶⁵

Toutefois, une étude de revue systématique a conclu que la plupart des seuils de coût-efficacité (\$/AVAQ) relèvent de la recommandation de l'OMS; d'un à trois fois le PIB par habitant.¹⁶⁹

Lors de l'évaluation de la rentabilité d'une intervention en santé, le PIB devrait être utilisé en tant qu'indicateur : dans un contexte donné, une intervention peut présenter un rapport qualité-prix médiocre, bon ou très bon.¹⁶⁵ Par exemple, une étude performée au Pérou a analysé les traitements du cancer du sein et a conclu que l'ajout de trastuzumab à un ensemble d'interventions serait considéré rentable, si le coût par AVCI s'avérait à être inférieur à trois fois le PIB, tel que préalablement défini par l'OMS. Néanmoins, l'ajout de trastuzumab coûterait plus que le budget total du Pérou pour le traitement du cancer du sein.^{165,170} Par conséquent, l'utilisation unique du PIB pour prendre de décision en santé n'est pas une approche convenable pour tous les pays.

Au Canada, le PIB par habitant est estimé à 58 498 \$¹⁷¹ (43 811 \$ au Québec et 62 794 \$ à Montréal)¹⁷² et selon cette méthode, des interventions résultant en moins de 175 494 \$ par AVAQ seraient considérées coût-efficace.

3.5.3 Analyse de décision multicritère

Les modèles pharmacoéconomiques sont des éléments primordiaux et ils ont été développés dans le but de soutenir la prise de décision en intégrant, dans des métriques unifiées, une partie des éléments clés considérés importants.¹⁷³ Cependant, cette méthode pourrait être perçue heuristique ou intuitive, car elle simplifie la complexité et ignore des informations importantes, lorsqu'un décideur s'apprête à choisir des interventions qui peuvent maximiser la santé d'une population tout en respectant les contraintes budgétaires.¹⁷⁴

L'analyse de décision multicritère (traduction libre du terme « *multicriteria decision analysis* » [MCDA]) est une autre approche concernant la prise de décision face à des nouvelles

interventions en santé. Cette analyse est proposée en tant qu'étape pragmatique allant au-delà du modèle d'analyse de coût-efficacité couramment utilisé.¹⁷³

Dans le but de combler l'évaluation des technologies en santé avec l'approche multicritère, le cadre Preuve et valeur: impact sur la prise de décision (traduction libre de « *Evidence and Value: Impact on DEcision Making* » [EVIDEM]) a été développé.¹⁷⁵ Également, ce cadre a été conçu pour soutenir la prise de décision en promouvant un processus raisonnable et légitime. EVIDEM comprend 15 composantes quantifiables qui elles sont à leur tour regroupées en 4 domaines, incluant aussi des composantes reliées à l'éthique et au système de santé.¹⁷³ Toutes ces composantes sont intégrées dans la matrice de qualité et chaque composante possède des échelles de notation, tel que présenté par le Tableau 8. Des poids et des scores sont attribués à chaque composante de la matrice par les différents membres participants pour ensuite attribuer des scores de performance à chaque médicament. Les estimations de la valeur perçue par l'analyse multicritère sont calculées en combinant les poids et les scores normalisés.

Tableau 8 : Matrice de qualité présentant les composantes et l'échelle de notation

Groupe	Composantes	Échelle de notation
<i>Qualité de l'évidence</i>		
Q1	Respect des exigences du pouvoir décisionnel	Adhérence : faible → élevée
Q2	Complétude et cohérence des preuves rapportées	Inconsistante → Consistante
Q3	Pertinence et validité des preuves	Validité : faible → élevée
<i>Impact de la maladie</i>		
M1	Gravité de la maladie	Sévérité : faible → élevée
M2	Taille de la population touchée par la maladie	Maladie : rare → commune
<i>Interventions</i>		
I1	Lignes directrices médicales courantes	Recommandation : aucune → forte
I2	Limites des interventions actuelles	Limitations : mineures → majeures
I3	Amélioration de l'efficacité	Efficacité : faible vs comparateurs → amélioration majeure
I4	Amélioration de la sécurité et de la tolérabilité	Sécurité et tolérabilité : faible vs comparateurs → amélioration majeure
I5	Amélioration des résultats, de la commodité et de l'observance rapportés par les patients	Amélioration : faible → majeure
I6	Intérêt de la santé publique	Réduction du risque : aucun → majeur
I7	Type de service médical	Service : mineur → majeur
<i>Économie</i>		
E1	Impact budgétaire sur le plan de santé	Dépenses supplémentaires substantielles → économies substantielles pour le régime de santé

Groupe	Composantes	Échelle de notation
E2	Analyse de coût-efficacité de l'intervention	Pas coût-efficace → très rentable (coût-efficace)
E3	Impact sur d'autres dépenses	Dépenses additionnelles substantielles → économies substantielles

Adapté de Goetghebeur et coll. (2008).¹⁷⁵ Q : qualité; M : maladie; I : intervention; E : économie.

L'analyse décisionnelle multicritère devrait être vue comme un outil supplémentaire dans la prise de décision, et non comme une approche stéréotypée, caractérisée par le fait de définir des priorités de façon transparente et systématique en tenant compte de tous les critères pertinents simultanément.¹⁷⁴ Malgré le fait que le cadre d'EVIDEM nécessite d'être validé davantage, des experts canadiens explorent ses avantages.¹⁷⁶ Il demeure important de remarquer que les échelles de qualité et la pondération des divers facteurs est nécessairement arbitraire.

Somme toute, tous ces outils décisionnels peuvent aider considérablement à éclaircir la prise de décision dans le domaine de la santé. Il est à noter, cependant, que ces outils utilisent des données pour peupler leurs hypothèses et la qualité de ces données demeurent leur plus grande limitation. Au Canada, l'ACMTS exige des analyses de coût-utilité comme analyse de référence pour déterminer l'efficacité relative des nouvelles interventions.¹²⁹ Ce type d'évaluation pharmacoéconomique est préconisé par rapport aux autres types d'analyse, car elle permet de tenir en compte la mortalité ainsi que la morbidité de la population à l'étude. De plus, les autres types d'analyse joueraient un rôle complémentaire. Toutefois, l'INESSS juge que le type d'analyse pharmacoéconomique est choisi selon l'environnement clinique et économique de l'intervention en question.¹³³

Chapitre 4. Méthodes de simulation en pharmacoéconomie

Les études cliniques randomisées contrôlées nous informent sur l'efficacité et l'innocuité d'une intervention en comparant celles-ci avec une ou plusieurs autres interventions dans une population donnée sur un temps fixe. Ces études sont essentielles dans l'évaluation prospective des effets d'une nouvelle intervention, permettant la collecte des données spécifiques à chaque patient.¹⁷⁷ Toutefois, ces études ont des limites : (1) l'omission potentielle des interventions à comparer telle que présentée dans la réalité clinique; (2) le manque d'information nécessaire pour compléter ou mieux représenter la problématique à l'étude (nécessité de combiner des études cliniques); (3) la durée de l'étude clinique n'est peut-être pas appropriée pour réaliser l'étude pharmacoéconomique et pour atteindre les résultats voulus; (4) le manque de renseignements sur un groupe spécifique de patients ou sur un scénario précis; et (5) l'incertitude sur l'efficacité réelle de l'intervention en dehors du cadre d'une étude randomisée contrôlée (validité externe).¹⁷⁷ Pour ces raisons, nous faisons appel à la modélisation.

Il existe deux types d'efficacité dans le contexte pharmacoéconomique qui sont indispensables de différencier : l'efficacité clinique et l'efficacité opérationnelle (traduction de « *effectiveness* »).² L'efficacité clinique évaluée dans les études cliniques randomisées contrôlées fait référence aux bienfaits de l'intervention dans des conditions optimales. Tandis que l'efficacité opérationnelle évalue les bienfaits de l'intervention dans des conditions réelles, reflétant la réalité médicale du point de vue des intervenants de la santé et des patients. Il existe également un autre type d'efficacité sous le nom de « *efficiency* », intégrant le coût comme variable additionnelle et par conséquent, le concept de rendement étant d'intérêt majeur en pharmacoéconomie.²

Comme détaillée dans le Chapitre 3, les évaluations pharmacoéconomiques jouent un rôle fondamental dans l'évaluation des technologies en santé au niveau de l'allocation des ressources, ces dernières étant limitées dans le domaine de la santé. En fait, il est primordial d'utiliser des méthodes de simulation permettant d'examiner explicitement les conséquences (ou bénéfiques) et les coûts de toute décision possible. D'ailleurs, les simulations permettent de représenter du mieux possible la réalité d'une situation spécifique. Toutefois, l'incertitude dans la prise de décisions en santé est fort présente. Elle peut être définie par l'absence des données, le manque de connaissances à propos de la maladie ou l'arrivée d'effets secondaires causés par l'intervention.

Les simulations éclairent les décideurs pour la prise de décision en santé. Ce chapitre détaille les méthodes de simulations les plus courantes dans le domaine de la pharmacoeconomie, notamment celle de l'arbre décisionnel, de Markov, de Simulation à événements discrets (SED) et de Conditions et événements intégrés discrètement (CEDI). Il existe aussi des modèles de transmission dynamique (traduction libre de « *dynamic transmission models* ») et des modèles à base d'agents (traduction libre des « *agent-based models* »), mais ceux-ci ne seront pas détaillés dans cette thèse.

4.1 Les simulations en pharmacoeconomie

4.1.1 Définition

Les simulations se définissent par des cadres mathématiques informatisés représentant une problématique spécifique (c.-à-d. le parcours d'une maladie) tout en résumant les coûts et les avantages thérapeutiques et en examinant les interventions alternatives.¹⁷⁸ La construction d'un modèle de simulation en pharmacoeconomie permet d'incorporer l'ensemble de l'évidence, provenant des multiples sources reflétant la meilleure compréhension de la problématique étudiée dans le but d'éclaircir la prise de décision.²⁹ De plus, la modélisation tente de résoudre les difficultés inhérentes à prendre des décisions face à des conditions d'incertitude ainsi que lorsque confrontées aux données manquantes ou non disponibles.³⁰ Le modèle de simulation offre la possibilité de contourner les incertitudes en faisant des hypothèses.

4.1.2 Objectif

Le but ultime de la simulation dans le cadre d'une étude pharmacoeconomique est d'attribuer des coûts et des conséquences (p.ex. des utilités, des années de vie gagnées, des hospitalisations évitées, etc.) à chaque stratégie considérée permettant de calculer le RCEI ou le RCUI lors de la comparaison des interventions en santé.

4.1.3 Notions à considérer

Avant d'entreprendre la description des modèles de simulations, quelques notions doivent être bien définies¹⁷⁸ :

1. Premièrement, la conception du modèle doit représenter le processus de la maladie et adresser le problème décisionnel adéquatement. La conception du modèle englobe la

perspective, la population à l'étude, les comparateurs et les conséquences ou bénéfices. Il est à noter que la simplicité du modèle est recommandée, car la simplicité favorise la transparence du modèle. Les différentes méthodes de simulations seront décrites dans les sections 4.3 à 4.6.

2. Deuxièmement, les estimations des paramètres peuplant le modèle sont un élément clé dans la modélisation, c'est-à-dire que toutes les preuves pertinentes doivent être systématiquement choisies afin d'éviter des biais potentiels. L'incertitude peut être éclairée par les analyses de sensibilité permettant de déterminer la sensibilité du modèle face aux variations d'un ou plusieurs paramètres. Ces analyses se classifient en déterministes ou probabilistes. Les analyses déterministes sont réalisées à partir d'une estimation ponctuelle tout en considérant un intervalle de données possibles (p.ex. intervalle de confiance [IC]^V). Les analyses probabilistes sont réalisées avec des estimations contenant des distributions paramétrées. Notamment, les distributions gamma (allant de zéro à l'infini positif représentant l'incertitude asymétriques des coûts), beta (allant de zéro à un) et normale (distribution symétrique). Ces distributions sont habituellement utilisées pour mieux représenter certains paramètres dont les coûts, les utilités et efficacité respectivement.¹²³
3. Troisièmement, la transparence et la validation devront être abordées. Il est recommandé de vérifier la validité de construit, permettant d'assurer que le modèle mesure vraiment ce qu'il devrait et ce, de façon adéquate. La validité de construit d'un modèle est effectuée en s'assurant que les intrants du modèle soient adaptés à la problématique analysée. Également, elle se fait en s'assurant que la structure et le fonctionnement du modèle soient justement représentés.

^V L'IC est une mesure statistique descriptive et s'obtient comme suit :

$$IC = x \pm z \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

où (x) représente la moyenne de l'échantillon, (z) la valeur critique, (σ) l'écart type et (n) la taille de l'échantillon. La valeur critique se définit comme un degré de confiance. Par exemple, si l'on choisit une valeur critique de 95%, ceci implique que si le processus d'estimation d'une variable devrait être répété plusieurs fois avec des échantillons aléatoires appartenant à la même population, 95% des intervalles calculés devraient contenir la vraie valeur. Plus l'IC se trouve près de la valeur ponctuelle, plus l'estimation du paramètre est fiable.¹⁷⁹

4.1.4 Incertitude, variabilité et hétérogénéité des données

La modélisation est une simplification de la réalité. Il est impossible de représenter celle-ci parfaitement en tenant compte de toutes les possibilités. Par conséquent, des choix doivent être faits au niveau de la structure du modèle ainsi qu'au niveau des paramètres considérés.¹²³

Afin de peupler le modèle, l'incertitude, la variabilité et l'hétérogénéité des données sont des éléments qui existent dans toutes les évaluations pharmacoéconomiques et qui devraient être pris en compte¹²³ :

- L'incertitude fait référence à la précision dans laquelle un paramètre est estimé. L'incertitude est présente lorsque les paramètres sont estimés à partir des données populationnelles puisque l'information individuelle n'est pas disponible. La probabilité d'un événement et le coût moyen de ce dernier sont des exemples de paramètres incertains. L'incertitude peut être réduite en augmentant la quantité des données.
- La variabilité représente la différence entre les individus, que ce soit relatif à des événements cliniques éprouvés ou à la qualité de vie liée à la santé. Cette variabilité est inévitable dans un groupe d'individus et elle ne peut pas être réduite en augmentant le nombre de données supplémentaires. La variabilité entre individus est tout simplement due au hasard.
- L'hétérogénéité fait allusion aux différences entre individus pouvant être expliquées, et n'étant pas dues au hasard. Notamment, le taux de mortalité des individus varie selon l'âge et le sexe. Il est connu qu'en général, les hommes ont un taux de mortalité plus élevé que les femmes. Toutefois, malgré le fait que l'âge et le sexe sont déterminés, il pourrait quand même avoir de l'incertitude dans le taux de mortalité.

4.2 Population à modéliser

Il est fondamental de définir quelle population sera à l'étude tout en considérant l'objectif de la simulation et en tenant compte de la maladie étudiée et de sa gestion. La population à l'étude peut être modélisée en cohorte ou en microsimulation.

Le terme cohorte est obtenue à partir d'une population source et elle représente un groupe d'individus partageant des caractéristiques communes. Lors de la modélisation, tous les patients possèdent les mêmes caractéristiques : il s'agit donc d'une population homogène qui suivra ensemble le parcours du modèle. La cohorte permet de simplifier la modélisation. Cependant, dans certains cas, elle peut être trop simpliste dans la représentation de la problématique étudiée. La cohorte est souvent utilisée dans les modèles d'arbre décisionnel ainsi que celui de Markov. Ce type de population a été utilisé dans mon deuxième article de thèse, présenté dans le Chapitre 7.

La microsimulation permet de capturer les données de chaque patient dans le modèle, rendant cette méthode plus personnalisée et flexible. Mais elle nécessite plus de données pour peupler le modèle et le temps de modélisation est souvent plus grand que pour celui de la cohorte. La microsimulation a été utilisée dans mon troisième article de thèse, présenté dans le Chapitre 8.

Les données utilisées dans les modèles de simulation en pharmacoéconomie pour estimer les intrants tels l'efficacité des traitements, les utilités associées à des états de santé, entre autres peuvent provenir de différentes sources. Notamment, elles peuvent provenir (1) des études randomisées contrôlées; (2) des données populationnelles; (3) des bases de données médico-administratives; ou (4) des études de coût et de qualité de vie.

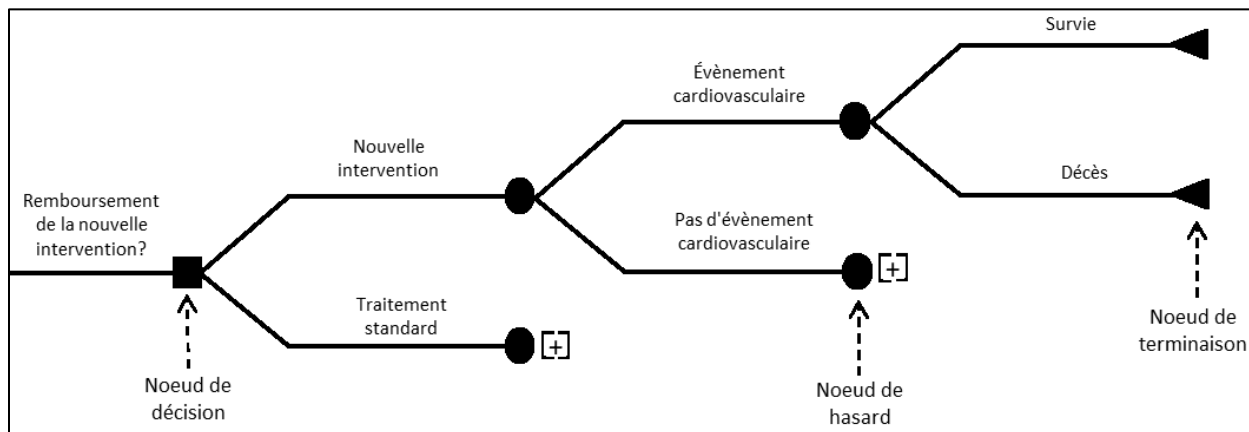
- Les études randomisées contrôlées donnent des données valides en ce qui a trait à l'efficacité d'un produit. Le désavantage de cette source est l'environnement contrôlé, la courte durée de l'étude, et les traitements et visites médicales sont imposées aux patients, ce qui ne représente pas la réalité.
- Les données populationnelles permettent de capturer les effets des médicaments dans la vie réelle, c.à.d. l'efficacité opérationnelle, en menant des études observationnelles permettant d'obtenir des données de vie réelle (« *real world data* »). Elles sont plus inclusives et elles ne sont pas limitées dans le temps en comparaison avec les études randomisées contrôlées. Toutefois, il faut tenir compte de la présence potentielle de différents types de biais et essayer de les contrôler.
- Les bases des données médico-administratives dérivent des systèmes de facturation des assureurs. Elles capturent une multitude d'informations sur les patients, notamment les caractéristiques démographiques, les services facturés (p. ex. les actes médicaux), les soins

facturés (p.ex. les médicaments réclamés) ainsi que les coûts et diagnostics associés.¹⁸⁰ Cependant, ces bases des données ne capturent pas les profils cliniques des patients. Au Canada, il existe diverses banques de données médico-administratives propres à chaque province.

4.3 Modèle d'arbre décisionnel

L'arbre décisionnel est une représentation de l'analyse décisionnelle et consiste en une structure contenant des « branches », tel que montré par la Figure 10. Chaque branche représente un évènement pouvant avoir lieu dans le futur.¹⁷⁷ Ce modèle est considéré comme la technique la plus simple de simulation en pharmacoéconomie.

Figure 10: Modèle d'arbre décisionnel fictif



Adapté de Gray et coll. (2010).¹⁷⁷ Le symbole [+] signifie que le noeud de hasard contient d'autres branches.

4.3.1 Composantes

L'arbre décisionnel est composé de trois éléments graphiques : les noeuds décisionnels, les noeuds de hasard (traduction libre de « *chance node* ») et les noeuds de terminaison.

Le noeud décisionnel se trouve au début de l'arbre décisionnel et représente la décision à prendre. Les noeuds de hasard représentent l'éventail de voies possibles caractérisant les effets des

interventions. Des probabilités sont associées à chaque branche déterminant la possibilité d'expérimenter l'évènement durant ce moment précis. Les nœuds de terminaisons indiquent la fin du passage dans l'arbre décisionnel ainsi que les résultats (p.ex. les coûts totaux et l'efficacité) des stratégies analysées.

4.3.2 Avantages et limites

Parmi les avantages du modèle d'arbre décisionnel, on retrouve sa simplicité et sa transparence. Ce modèle est adapté pour simuler des maladies ayant des évènements se produisant sur une courte période de temps. Les limitations du modèle incluent la rigidité de sa structure, ne représentant pas toujours la problématique médicale et le fait que les états de santé soient exclusifs.¹⁸¹

En outre, ce modèle n'est pas utile lorsqu'on étudie des maladies chroniques; de longue durée ou avec un long pronostic. La structure du modèle peut devenir très complexe avec l'ajout des nombreuses branches. Également, la structure de ce modèle permet seulement la progression du patient vers une seule direction à travers le modèle, il ne permet pas les allers-retours entre les états de santé.¹⁷⁷

4.4 Modèle de Markov

Le modèle de Markov a été créé par le mathématicien russe Andreï Andreïevitch Markov et il a introduit le concept en 1906.¹⁸² De nos jours, la méthode de Markov est considérée comme l'approche la plus communément utilisée en pharmacoéconomie.¹⁷⁸ Cette méthode est préconisée par rapport à celle de l'arbre décisionnel lorsque cette dernière devient encombrante, surtout lorsque des évènements à long terme sont étudiés.¹²⁸

La différence entre le modèle d'arbre décisionnel et celui de Markov réside dans le fait que l'arbre décisionnel est moins maniable; il devient rapidement compliqué lorsque des évènements (3 évènements ponctuels - en santé, malade et mort - comparés à des évènements récurrents) sont ajoutés ou lorsque le temps de simulation (quelques mois comparé à toute la vie) est augmenté.¹²³

La méthode de Markov a été utilisée dans mon deuxième article de thèse (Chapitre 7) dans le but d'estimer l'efficacité d'une nouvelle thérapie en fixant des propensions à payer à deux seuils distincts.²⁷

4.4.1 Composantes

4.4.1.1 États de santé

Le modèle de Markov est composé d'états de santé discrets mutuellement exclusifs. Tout d'abord, le facteur temps est explicitement associé avec la probabilité de la survenue de l'évènement. De plus, le temps se caractérise d'être discret car un individu se promènera d'un état vers un autre sur des périodes discrètes du temps (c.-à-d. des cycles).¹⁸³ Les cycles représentent une période de temps prédéfinie (p.ex. mois, années) et ils dépendent du parcours de la maladie ainsi que des interventions étudiés. Ensuite, ils se caractérisent par le fait d'être mutuellement exclusifs, c'est-à-dire qu'un individu peut se retrouver dans un seul état de santé à la fois sur une période de temps donnée.¹⁷⁷

Les états de santé du modèle de Markov vont représenter tous les états possibles de la maladie étudiée. Par exemple, si l'on considère l'étude d'une maladie en particulier dans une population donnée, les états de santé pourraient être représentés par les états suivants : en santé, malade et mort. La Figure 11 montre un modèle fictif contenant ces trois états de santé. Chaque état de santé est représenté par une bulle dans la Figure 11 et à chaque cycle, il y a une probabilité de rester dans le même état ou de migrer vers un autre. Les flèches droites unidirectionnelles représentent la probabilité d'aller ou de revenir vers l'état de santé « en santé » et « malade » (P1 et P2). La flèche droite unidirectionnelle est représentée par la « mort », soit la probabilité de mortalité toute cause (P3) ou la probabilité de mortalité causée par la maladie (P4). La « mort », est considérée comme un état absorbant (traduction de « *absorbing state* »), car il constitue le seul état que les individus ne peuvent pas quitter, raison pour laquelle des flèches unidirectionnelles (P3 et P4) vers cet état ainsi qu'une flèche vers l'état absorbant lui-même sont tracées.¹⁸⁴ Les flèches allant vers le même état (P5 et P6) représentent la probabilité que l'individu ou la cohorte (tout dépendant de la population choisie) restera dans ce même état dans le cycle suivant.

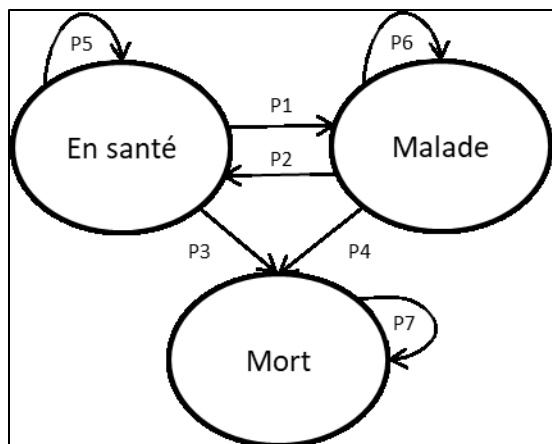


Figure 11 : Diagramme des états de Markov fictif

Inspiré de Dittus et coll. (1989).¹⁸⁵ P1 à P7: probabilité de transition 1 à 7 respectivement.

4.4.1.2 Probabilités de transition

Les transitions entre les états santé ont lieu selon une probabilité prédéterminée. Ces probabilités de transition déterminent le moment de passage d'un état de santé à un autre.¹²⁸ En d'autres mots, elles représentent la vitesse à laquelle un individu progressera d'un état de santé vers un autre.¹²⁸

L'hypothèse Markovienne (traduction de « *Markovian assumption* ») assume que les probabilités de transition (P1 à P4 de la Figure 11) ne dépendent pas des événements passés.¹⁸⁴ En d'autres mots, cette méthode n'a pas de mémoire sur ce qui est arrivé au cours des cycles passés. Cette hypothèse est considérée comme le principal désavantage de la méthode de Markov.

Une façon de contourner la problématique d'absence de mémoire est de créer des « *tracker variables* », permettant de garder la mémoire des événements passés et ce, sans augmenter le nombre d'états de santé.¹⁸⁶ Cependant, l'inconvénient principal demeure dans le nombre de simulations nécessaires, souvent de millions d'individus, afin d'obtenir des valeurs stables.¹⁸⁷

4.4.1.3 La chaîne et le processus de Markov

La méthode de Markov est classifiée en deux types : chaîne de Markov et processus de Markov. La différence entre ces deux types de modèles réside dans le fait que les probabilités de transition soient constantes (p.ex. des maladies de courte durée) dans la chaîne de Markov tandis

que dans le processus de Markov les probabilités de transition sont dépendantes du temps (p.ex. des maladies chroniques).¹⁸⁸ Le processus de Markov permettrait d'individualiser les probabilités de transition grâce à l'intégration de la simulation de Monte Carlo. Cette simulation est une approche où les patients traversent le processus de Markov individuellement tout en possédant une probabilité de transition aléatoire qui est calculée pour chaque patient et pour chaque cycle.¹⁸⁸ Grâce à l'intégration de cette simulation, la méthode de Markov permettrait de simuler des patients individuellement.

4.4.1.4 Le facteur de correction de demi-cycle

La correction du demi-cycle est appliquée dans la méthode de Markov pour combler l'incertitude de l'arrivée exacte de l'évènement. En d'autres termes, l'évènement en question pourrait avoir lieu au début ou à la fin du cycle sur un temps donné. Une façon de standardiser l'arrivée des évènements est de conclure qu'ils arrivent à la moitié de la durée du cycle. C'est pour cette raison que ce facteur de correction doit s'appliquer aux coûts et conséquences évalués dans la simulation.

4.4.2 Avantages et limites

La méthode d'arbre décisionnel et de Markov sont caractérisées par leur simplicité et la familiarité de celles-ci auprès de la communauté scientifique. Cependant, ces deux méthodes manquent de flexibilité pour représenter de façon appropriée la réalité clinique.¹⁸¹ En plus, la méthode de Markov, la méthode préconisée dans l'évaluation des interventions en santé, possède de grandes limitations au niveau de ses hypothèses. Notamment, l'établissement des états mutuellement exclusifs, le manque de mémoire ainsi que la fixation des cycles.¹⁸¹

4.5 Modèle de Simulation à évènements discret

Les Simulations à évènements discrets (SED traduction de « *Discrete Event Simulations* » [DES]) offrent une simulation plus appropriée et naturelle de la maladie. La SED a été développé en 1960 pour être utilisée dans l'analyse et l'amélioration des procédés dans le domaine de l'ingénierie industrielle.¹⁸⁹ De nos jours, c'est une méthode qui est explorée de plus

en plus dans le domaine de la santé grâce à sa flexibilité et son efficacité à gérer des problèmes complexes.¹⁸⁹

En comparaison avec le modèle de Markov et celle de l'arbre décisionnel, la SED est plus flexible pour mieux représenter la maladie. Il n'y a pas des restrictions sur l'exclusivité mutuelle ou la fixation des cycles, états et branches.¹⁸¹

4.5.1 Composantes

La SED est unique dans sa structure et ses principales composantes regroupent les entités, les attributs, les événements et les ressources. Le temps est également une composante de la SED et il est continu, dans le sens où les événements peuvent arriver à n'importe quel moment durant la simulation.¹⁹⁰ Le type de chaque composante est déterminé par la problématique étudiée.

4.5.1.1 Les entités

L'élément primordial de la SED est appelé entité, représentée par l'objet principal qui sera simulé et qui sera affecté par les événements. Habituellement, dans le contexte de la simulation clinique des maladies, les entités sont symbolisées par les patients.¹⁸¹ Toutefois, elles peuvent diverger de ceux-ci et peuvent être représentées par des professionnelles de la santé, des techniciens ou des parents.

4.5.1.2 Les attributs

Les attributs vont représenter les caractéristiques des entités et sont définis au début de la simulation. L'âge, le sexe, le poids, les comorbidités, les traitements antérieurs et la qualité de vie en sont des exemples. Les attributs subiront des mises à jour durant la simulation, notamment, si l'âge est important dans la simulation, elle augmentera au fur et à mesure que la simulation progresse.

4.5.1.3 Les événements

Les événements sont des éléments importants dans la SED et sont définis comme n'importe quelle action survenant durant la simulation.¹⁸¹ Ils peuvent être décrits comme des événements indésirables, admission à l'hôpital, entre autres. Durant la simulation les événements arriveront selon une suite logique et représentent la situation étudiée au meilleur de nos connaissances.

Comparativement au modèle de Markov, les événements dans la SED peuvent arriver à tout moment et n'ont pas de restriction au niveau du manque de mémoire. C'est-à-dire qu'un attribut (p.ex. le poids d'un individu) peut dépendre d'un attribut passé (p.ex. augmentation de poids) et peut être influencé par la changement du type de médicament.¹⁸¹ Un autre avantage de la SED se décrit par l'utilisation des fonctions de survie pour mieux représenter les événements, au lieu d'utiliser des probabilités ponctuelles. Les fonctions de survie seront allouées selon les caractéristiques de l'évènement à l'étude afin de mieux représenter celui-ci. Malgré le fait que la méthode de Markov puisse contourner cet obstacle en utilisant la simulation de Monte Carlo, technique permettant d'utiliser des distributions au lieu des valeurs ponctuelles, cette dernière n'enlève pas les limitations fondamentales de la méthode.¹⁸¹

4.5.1.4 Les ressources

Les ressources fournissent des services aux entités et sont aptes à fournir un certain nombre de services simultanément. Elles peuvent être définies par le nombre de lits dans un hôpital, le nombre maximal de patients pouvant consulter un médecin durant une journée de travail ou le nombre des salles d'opération disponibles.¹⁹⁰

À titre d'exemple, pour savoir s'il est avantageux d'ajouter une nouvelle intervention dans la prévention d'évènements cardiovasculaires chez une population à risque (prévention secondaire), les entités seraient représentées par les patients, les attributs à considérer seraient l'âge, le sexe et les comorbidités (Figure 12). Dans le but de simplifier l'exemple, les événements sont définis par l'infarctus du myocarde, la mort cardiovasculaire et la mort toute cause. Telles qu'illustrées par la Figure 12, les entités sont dupliquées pour qu'une portion prenne le traitement de référence (des statines) et l'autre portion le traitement de référence avec la nouvelle intervention. Ensuite, le temps à l'évènement est calculé, puis s'ensuit une mise à jour des données étudiées, dans ce cas-ci les coûts et les AVAQ. Subséquemment, il y a trois options : (1) mortalité ou (2) fin de la simulation, tous les deux suivis de la sortie de la simulation, et (3) mise à jour du temps à l'évènement. À la fin de la simulation, il sera possible d'obtenir le résultat incrémental des coûts et des AVAQ permettant le calcul du RCUI.

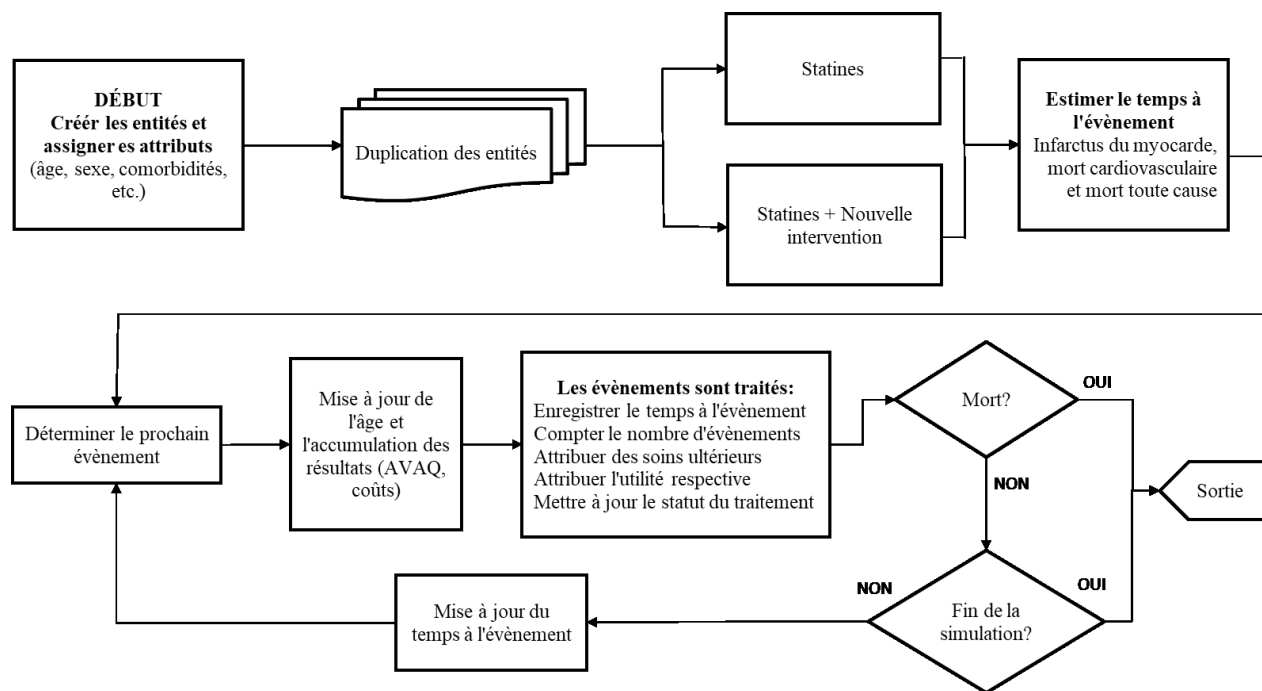


Figure 12 : Simulation d'évènements discrets d'une nouvelle intervention dans le milieu cardiovasculaire

Inspiré de Caro et coll. (2016).¹⁹⁰ AVAQ : années de vie ajustées pour la qualité.

4.5.2 Avantages et limites

Toutes les méthodes de simulations présentées jusqu'à maintenant peuvent être construites et fonctionnelles sur une plateforme connue et gratuite, Microsoft Excel, excepté pour la SED. Cette dernière nécessite des logiciels plus sophistiqués et souvent très dispendieux pour bâtir et faire fonctionner la simulation. Le logiciel le plus utilisé est Arena (Rockwell Automation, Warrendale, PA). Néanmoins, cet outil n'a pas été développé pour résoudre des problèmes en économie de la santé. C'est donc à l'analyste de s'adapter aux outils et concepts d'autres domaines afin de bien représenter la problématique à l'étude.¹⁹¹

Les avantages de la SED sont nombreux. À part la flexibilité à représenter une réalité clinique sans forcer des hypothèses superflues, la SED tient compte du temps à l'évènement en utilisant des courbes de distribution. Ces courbes permettent d'octroyer aléatoirement les attributs et les évènements aux entités (p.ex. patients).

La plus grande limitation de la SED est une conséquence de son avantage. Puisque la SED est une méthode pouvant mieux représenter la réalité que les autres méthodes, sa limitation réside dans le manque des données pouvant peupler le modèle, soit par l'inexistence ou l'inaccessibilité de celles-ci. Une autre limitation attribuée à la SED est le manque de transparence au niveau du calcul des résultats. Pour certains, cette méthode est considérée comme une « boîte noire », car les calculs ne sont pas détaillés autant que dans les méthodes de Markov et de l'arbre décisionnel.¹⁸¹

4.6 Modèle de Conditions et évènements discrètement intégrés

Une nouvelle approche a été proposée dans la simulation des analyses pharmacoéconomiques. Cette approche porte le nom de Conditions et évènements discrètement intégrés (CEDI, traduction libre de « *Discretely Integrated Condition Event* » [DICE]).

La méthode CEDI est une approche récemment développée par Dr Jaime Caro en 2016 dans le but de construire une simulation transparente, flexible et contenant peu de restrictions.²⁸ Le parcours et la gestion d'une maladie par la méthode de CEDI se font par les conditions qui contiennent l'information dans le modèle (notamment, les caractéristiques des patients et les états de santé dans lesquelles ils vont se retrouver). La méthode CEDI permet l'intégration de ces conditions avec des évènements que les patients pourraient manifester.²⁸

4.6.1 Composantes

Le modèle de CEDI est composé de deux éléments primordiaux : les conditions et les évènements. Parmi les conditions, il existe aussi d'autres composantes importantes faisant partie du modèle. Celles-ci sont représentées par (1) les « *valuations* » correspondant aux coûts unitaires et aux utilités (ou autre conséquence étudiée) intégrés dans le modèle; (2) les conditions caractérisant le contexte des analyses incluant la perspective et le taux d'actualisation; (3) les sorties comme les coûts totaux accumulés et les AVAQ et (4) le profil de chacun des patients.²⁸

4.6.1.1 Conditions

Les conditions sont définies comme l'information traitée par le modèle et sont des aspects qui vont persister pendant la simulation.²⁸ L'âge, le sexe, les comorbidités et le niveau d'un biomarqueur en sont des exemples. Par conséquent, plusieurs conditions peuvent être présentes en

même temps. Les conditions peuvent aussi être caractérisées par des niveaux pouvant évoluer dans le temps et affecter les évènements.

4.6.1.2 Évènements

Les évènements arrivent à un moment précis dans le temps, tels que les hospitalisations, une modification de la dose du médicament à l'étude ou la mort. L'arrivée des évènements dans le temps peut dépendre de leur probabilité ou leur fréquence, ou d'autres aspects (par exemple, si un effet indésirable survient, ce-dernier peut déclencher l'évènement « changer traitement »).²⁸

4.6.2 Intégration des composantes

À défaut de ne pas connaître comment les conditions évoluent continuellement dans le temps ainsi que comment les changements des conditions affectent d'autres conditions et les évènements, l'approche de CEDI propose que les conditions soient discrètement intégrées aux évènements à des moments discrets (ou ponctuels) dans le temps.²⁸ Pour ce faire, les évènements et les conditions doivent être correctement coordonnés pour représenter le problème à l'étude, car les évènements peuvent initier, modifier ou terminer une condition et inversement. Les conditions peuvent également modifier les chances de l'arrivée d'un évènement.²⁸

Le concept de temps à l'évènement peut se distinguer en discret et en continu. Le temps discret fait allusion à l'arrivée de l'évènement à une valeur précise dans le temps (p.ex. probabilités de transition du modèle de Markov), contrairement au temps continu où les valeurs changent continuellement (p.ex. distributions attribués dans les modèles de DES et CEDI).¹⁹²

Le fonctionnement de la simulation de CEDI sur le logiciel de Microsoft Excel se fait par l'intermédiaire de tableaux, définissant les conditions (incluant les « *valuations* », le contexte et les sorties qui seront ajoutés à la fin de la simulation) et les évènements. Une fois que tous les tableaux sont bien définis, il suffit d'exécuter la simulation pour obtenir nos résultats. L'exécution se déroule à l'aide d'une macro préétablie ayant comme fonction d'ajouter le signe égal devant chaque expression détaillée dans chaque rangée de chaque tableau d'évènements, ce qui convertit l'expression dans une formule de Microsoft Excel.¹⁹³ La Figure 13 présente un diagramme simplifié de cette méthode.

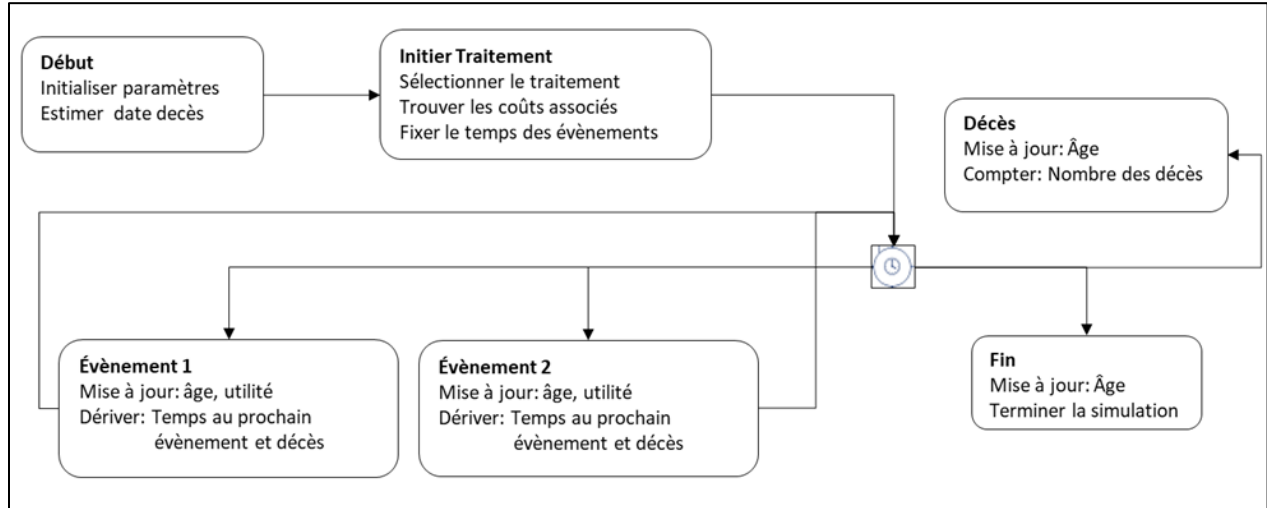


Figure 13 : Diagramme simplifiée de simulation selon la méthode Conditions et événements discrètement intégrés

Le diagramme englobe l'évènement « Début » où les valeurs initiales sont définies, correspondant aux conditions (p.ex. âge, sexe), le temps à l'évènement des « Évènements 1 et 2 » et le temps au « Décès » sont estimés à partir des distributions respectives. Ensuite, les traitements à l'étude sont sélectionnés dans « Initier Traitement ». L'icône de plaque tournante de la Figure 13 symbolise le calcul réalisé par le modèle afin de déterminer le temps le plus court à l'évènement, soit celui à l'« Évènement 1 », à l'« Évènement 2 » ou au « Décès » et exécute les expressions dans les tableaux correspondants. Les « Évènements 1 et 2 » ont des structures similaires comprenant des mises à jour de l'âge, l'utilité et tout autre élément pouvant être étudié. De plus, l'enregistrement du temps à l'évènement sera effectué ainsi que la comptabilisation intermédiaire des coûts et conséquences. Dans l'évènement « Décès » représentant la mortalité causée par un évènement ou par toute autre cause, il est possible d'enregistrer l'âge du décès et de compter le nombre de décès. L'évènement « Fin » désigne la terminaison de la simulation et la comptabilisation finale des coûts et des conséquences (p.ex. AVAQ) analysées.

4.6.3 Avantages et limites

La méthode de CEDI a été spécifiquement conceptualisée pour répondre aux besoins de l'économie de la santé, plus précisément au niveau de l'évaluation des technologies en santé et ce,

sans l'ajout des composantes inadaptées (p.ex. logiciel sophistiqué et dispendieux de la SED) et sans imposer des restrictions injustifiées (p.ex. manque de mémoire, états explicitement exclusifs et correction de demi-cycle du Markov). Or, le CEDI considère les avantages de simplicité et transparence du Markov et la flexibilité de la SED.

Un autre avantage de la simulation de CEDI est que la simulation peut marcher sur Microsoft Excel et ne requiert pas, mais cela serait possible si nécessaire, l'utilisation des logiciels complexes et dispendieux comme c'est le cas avec la SED. Cependant, les modèles intégrés sur la plateforme de Microsoft Excel peuvent nécessiter beaucoup de temps pour réaliser la simulation en comparaison avec d'autres logiciels plus puissants et rapides.

Malgré le fait qu'il s'agisse d'une nouvelle méthode, plusieurs articles ont été publiés dans la littérature scientifique montrant son utilité. Une étude a reflété l'expansion de la méthode de Markov en incluant explicitement divers événements pouvant arriver à plusieurs moments dans le temps en utilisant la méthode CEDI.¹⁹³ Une autre étude a validé les résultats issus d'un modèle préalablement publié utilisant la méthode de SED avec un nouveau modèle construit à l'aide de la méthode CEDI. Cette étude a conclu que les résultats ne divergeaient pas entre les deux méthodes.¹⁹⁴

En résumé, le Tableau 9 décrit les différences entre les quatre principales méthodes de simulation en pharmacoeconomie décrites dans cette thèse. Il faut savoir que la meilleure façon de choisir parmi ces méthodes est d'opter pour celle représentant le mieux le parcours de la maladie. Malgré le fait que tous les modèles sont une simplification de la réalité, ils permettent de guider la prise de décision dans un milieu de grande incertitude comme celui de l'évaluation des interventions en santé.

Tableau 9 : Caractéristiques des méthodes de simulation en pharmacoéconomie

	Arbre décisionnel	Markov	SED	CEDI
Simulation	Branches	Cycles	Temps continu	Temps continu
Population	Cohorte	Cohorte ou individu	Cohorte ou individu	Cohorte ou individu
Mémoire	Sans mémoire	Sans mémoire	Avec mémoire	Avec mémoire
Flexibilité	Non	Non	Oui	Oui
Logiciel	Excel/TreeAge	Excel/TreeAge	Logiciel spécialisé (Fortran, SIMAN, Arena)	Excel
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • Simple et transparente[¥] 	<ul style="list-style-type: none"> • Le développement, les calculs et l'analyse sont relativement simples 	<ul style="list-style-type: none"> • Considère des individus avec plusieurs caractéristiques pouvant varier avec le temps • Les évènements peuvent arriver à n'importe quel moment • La limitation des ressources peut être incluse (p.ex. nombre de lits dans un hôpital) 	<ul style="list-style-type: none"> • Considère des individus avec plusieurs caractéristiques pouvant varier avec le temps • Les évènements peuvent arriver à n'importe quel moment
Limites	<ul style="list-style-type: none"> • Ne considère pas le temps ni des évènements récurrents • Ne différencie pas les caractéristiques individuelles 	<ul style="list-style-type: none"> • La durée du cycle est constante dans le temps[¶] • Le nombre d'états de santé est limité • Habituellement, les individus ont des caractéristiques similaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessite une simulation avec plusieurs individus pour avoir un modèle stable • Nécessite d'une connaissance avancée en statistiques et programmation • Besoin de calibrer le modèle 	<ul style="list-style-type: none"> • Nouvelle méthode

‡ L'Arbre décisionnel peut être une méthode transparente pour analyser des problématiques simples, tant et aussi longtemps que le modèle possède peu des branches. ¶ Traditionnellement, la plupart des analyses utilisant la méthode de Markov vont fixer la durée du cycle sur toute la durée de la simulation. Adapté de da Silva et coll. (2016).¹⁹⁵ SED : simulation à événements discrets, CEDI : conditions et événements discrètement intégrés.

Chapitre 5. Objectifs et méthodologie des articles

Les sections suivantes visent à détailler les objectifs et la méthodologie employée dans chacun des articles inclus dans cette thèse, soit les Articles I, II et III. En effet, certains points méthodologiques qui nous paraissent importants n'ont pas pu être inclus dans les articles à cause de restrictions d'espace.

5.1 Article I

5.1.1 Objectif de l'Article I

L'objectif de l'Article I était d'estimer le bénéfice clinique maximal que l'on peut raisonnablement attendre d'une thérapie hypocholestérolémiante. Avec l'arrivée des iPCSK9 et leurs résultats favorables dans la diminution des LDL, nous nous sommes intéressés à estimer leur efficacité, inconnue à l'époque, dans la réduction d'évènements cardiovasculaires.

5.1.2 Méthodologie de l'Article I

Nous avons utilisé une des premières publications des données de Framingham datant de 1973, considérant des individus en prévention primaire seulement.¹⁹⁶ Cette étude a analysé la survenue de cinq issues cardiovasculaires majeures, dont les MCV, en fonction de quelques caractéristiques mesurées avant l'arrivée de l'évènement, définies par la pression systolique, le cholestérol sanguin, le tabagisme, l'intolérance au glucose et la présence d'hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme. Donc, nous avons étudié une population hypothétique à haut risque cardiovasculaire composée d'hommes âgés de 55 ans, diabétiques, fumeurs, avec un taux faible des HDL et faisant de l'hypertension. Ceci a permis de décrire une population de patients à haut risque et de les répartir en deux sous-groupes : ceux avec un cholestérol faible (4,14 mmol/L) et ceux avec un cholestérol élevé (8,60 mmol/L).

Trois modèles de risque, celui de Framingham⁶⁵, SCORE Canada¹⁹⁷ et EDCG⁶⁷ (voir section 2.3.2) ont été utilisés pour calculer la probabilité de la survenue d'un évènement cardiovasculaire pour ensuite estimer le risque relatif et le nombre nécessaire à traiter (traduit de « *number needed to treat* ») de ces deux populations.

5.1.2.1 Risque relatif

Le rapport du risque relatif (traduit de « *risk ratio* ») permet de comparer le rapport entre deux groupes. Il se définit par le rapport de la probabilité de l'arrivée d'un évènement dans un groupe exposé à une thérapie et la probabilité de l'évènement dans le groupe non-exposé, c'est-à-dire en divisant l'incidence des malades exposés par l'incidence des non-exposés. Le Tableau 10 illustre le tableau de contingence deux par deux de l'exposition à une thérapie ou à une intervention et la survenue d'une maladie.

Tableau 10 : Tableau de contingence entre l'exposition et la maladie

		Maladie	
		<i>oui</i>	<i>non</i>
Exposition	<i>oui</i>	a	b
	<i>non</i>	c	d

Adapté de Last et Wilson (2004).¹⁹⁸

Les formules suivantes détaillent le calcul du rapport de risque relatif :

$$\text{Incidence parmi les malades exposés} = \frac{a}{a + b}$$

$$\text{Incidence parmi les malades non - exposés} = \frac{c}{c + d}$$

$$\text{Risque relatif} = \left(\frac{a}{a + b} \right) / \left(\frac{c}{c + d} \right)$$

Le résultat obtenu du risque relatif est interprété selon :

- Rapport du risque relatif < 1 : le risque de l'apparition de la maladie est diminué par l'exposition
- Rapport du risque relatif = 1 : l'exposition à la thérapie étudiée n'affecte pas la maladie
- Rapport du risque relatif > 1 : le risque de l'apparition de la maladie est augmenté par l'exposition

Le Tableau 10 peut également nous renseigner sur la réduction du risque absolu :

$$\text{Risque absolu} = \left(\frac{a}{a+b} \right) - \left(\frac{c}{c+d} \right)$$

Dans l'Article I, le risque relatif d'apparition des MCV a été calculé en divisant la probabilité des individus avec un faible taux de cholestérol par la probabilité des individus avec un niveau élevé de cholestérol (p.ex. 56 / 85 = 0,66).

5.1.2.2 Nombre nécessaire à traiter

Le nombre nécessaire à traiter (NNT) est une autre façon de comprendre la magnitude des résultats.¹⁹⁹ De plus, le NNT permet d'évaluer de façon globale l'efficacité d'une intervention en fonction des ressources nécessaires afin d'obtenir un résultat. Le NNT permet de quantifier le nombre de patients ayant besoin du traitement afin d'éviter un événement ou une maladie sur une période de temps.²⁰⁰ Par exemple, dans une méta-analyse incluant des études en prévention primaire et secondaire, les statines ont montré des NNT de 28 dans la prévention d'événements coronaires majeurs et de 75 dans la prévention de mortalité coronarienne.²⁰¹

Le NNT est obtenu en divisant le chiffre 1 par la réduction du risque absolu (RRA traduit de « *absolute risk reduction* »). Ceci dit, la RRA se calcule en soustrayant la probabilité du groupe contrôle par la probabilité du groupe expérimental.

$$\text{RRA} = \% \text{ groupe contrôle} - \% \text{ groupe expérimental}$$

Dans l'Article II, le calcul du NNT d'une population fictive a été effectué en divisant 1 par la RRA, c'est-à-dire en soustrayant la probabilité du groupe avec haut cholestérol par ceux ayant un cholestérol faible:

$$NNT \text{ provenant de la grille de Framingham} = \frac{1}{(0,85 - 0,56)} = 3,47$$

Dans le calcul ci-dessus, nous supposons que le groupe contrôle est représenté par le sous-groupe ayant un cholestérol élevé tandis que le groupe expérimental est représenté par le sous-groupe ayant un cholestérol faible. Cette hypothèse découle du fait que l'efficacité du traitement amènerait une réduction significative du cholestérol dans le groupe expérimental. Celle-ci permet d'estimer le bénéfice clinique maximal que l'on peut raisonnablement attendre d'une thérapie hypocholestérolémiante.

5.2 Article II

5.2.1 Objectif de l'Article II

Au moment de la rédaction de l'Article II, les données sur l'efficacité des iPCSK9 relatives à la réduction des MCV n'étaient pas encore disponibles. Conséquemment, l'objectif de l'Article II était d'estimer le seuil du risque relatif associé à l'ajout d'un nouveau traitement hypocholestérolémiant au traitement de référence dans une population en prévention secondaire intolérante à des doses élevées des statines en utilisant une analyse de coût-efficacité selon la perspective du payeur.

5.2.2 Méthodologie de l'Article II

Un modèle de cohorte Markov (voir section 4.4) a été développé en utilisant le logiciel TreeAge Pro^{VI} afin de comparer le traitement de référence, défini par des statines à faible dose et le nouveau traitement hypothétique ajouté au traitement de référence.

Traditionnellement, le résultat attendu d'un modèle pharmacoéconomique, que ce soit en utilisant un modèle de Markov ou de SED, est l'obtention du RCEI ou RCUI en fixant tous les autres paramètres (coûts, efficacité des traitements, utilités associées aux différents états de santé, etc.). Néanmoins, puisque nous voulions estimer l'efficacité cardiovasculaire du nouveau

^{VI} Disponible sur : <https://www.treecage.com/>

traitement (données cliniques inconnues, car elles n'étaient pas encore publiées), le modèle de simulation utilisé dans cet article est plutôt particulier. Le modèle de Markov cherche normalement à trouver le RCUI en fixant toutes les autres données impliquées. Toutefois, nous avons estimé l'efficacité d'un nouveau traitement en fixant le RCUI selon deux seuils : 50 000 \$/AVAQ et à 100 000 \$/AVAQ.

5.3 Article III

5.3.1 Objectif de l'Article III

L'objectif de l'Article III était d'estimer le RCUI d'une intervention coûteuse et efficace chez une population en prévention secondaire des MCV en utilisant l'approche de CEDI.

5.3.2 Méthodologie de l'Article III

Dans le cadre méthodologique, nous avons choisi de nous intéresser à une nouvelle méthode de modélisation, soit celle de CEDI (voir section 4.6).

5.3.2.1 Méthode de CEDI

Initialement, mes superviseurs et moi avons prévu de modéliser la problématique de l'Article III en utilisant l'approche de SED, puisque cette technique de modélisation permet de tenir compte du temps à l'évènement. Cependant, une des limitations était la nécessité d'utiliser le logiciel Arena, qui est couramment requis pour effectuer la SED. Ce logiciel est surtout utilisé en ingénierie. Malgré cela, il pourrait être adapté afin d'adresser les problématiques de l'économie de la santé.

La difficulté rencontrée lors de l'utilisation du logiciel Arena était principalement la gestion d'évènements multiples retrouvés dans le milieu de la santé. De plus, l'utilisation du logiciel Arena ne permettait pas d'avoir une approche transparente, comparée à celle du logiciel Microsoft Excel. Or, nous avons opté pour une approche comblant les limites de Markov et celle de SED. Nous avons alors décidé d'explorer l'approche CEDI, car elle a été récemment révisée et acceptée par la communauté scientifique en 2016. Les raisons principales pour lesquelles cette méthode a été utilisée se résument dans son approche innovante puisqu'elle permet

l'intégration de la mémoire^{VII} et du temps à l'évènement^{VIII}. En outre, cette méthode peut être intégrée dans Microsoft Excel.

5.3.2.2 Temps à l'évènement

Les modèles pharmacoéconomiques peuvent représenter le temps à l'évènement en considérant le temps discret ou continu. D'un côté, le temps discret, ou fixe, peut être représenté par des cycles calculant des probabilités de transition entre les états de santé, propres au modèle de Markov. La difficulté rencontrée en modélisant de la sorte, repose sur le fait que les conditions médicales ne suivent pas des états de santé discrets.¹⁹¹ Autrement dit, il faudrait considérer un nombre important d'états de santé dans l'approche de Markov rendant le modèle rapidement encombrant. De plus, une seule transition est possible entre les états de santé menant à une simplification et probablement à une inexactitude de la problématique étudiée. D'un autre côté, on retrouve le temps continu dans les distributions mathématiques pouvant être facilement ajoutées dans le modèle de SED ou CEDI. Ceci permet de conceptualiser les évènements de façon plus transparente et condensée.¹⁹¹

La Figure 14 illustre une courbe de risque, représentant la proportion d'individus sans l'évènement en fonction du temps. Une valeur entre 0% et 100% sera pigée aléatoirement afin de déterminer le temps à l'évènement. Dans la courbe, le chiffre 16% a été pigé au hasard correspondant à un temps spécifique de 37 mois dans lequel l'évènement aura lieu.

^{VII} L'intégration de la mémoire dans un modèle de simulation pharmacoéconomique permet de tenir compte de la survenue d'évènements de chaque patient durant la simulation. Ceci est très utile lorsque plusieurs évènements peuvent survenir pour un même patient sur une période de temps, notamment un ou plusieurs IM ainsi qu'un ou plusieurs ACV.

^{VIII} L'intégration du temps à l'évènement dans un modèle pharmacoéconomique détermine de façon continue dans le temps l'arrivée d'un évènement, et ce pour chaque patient.

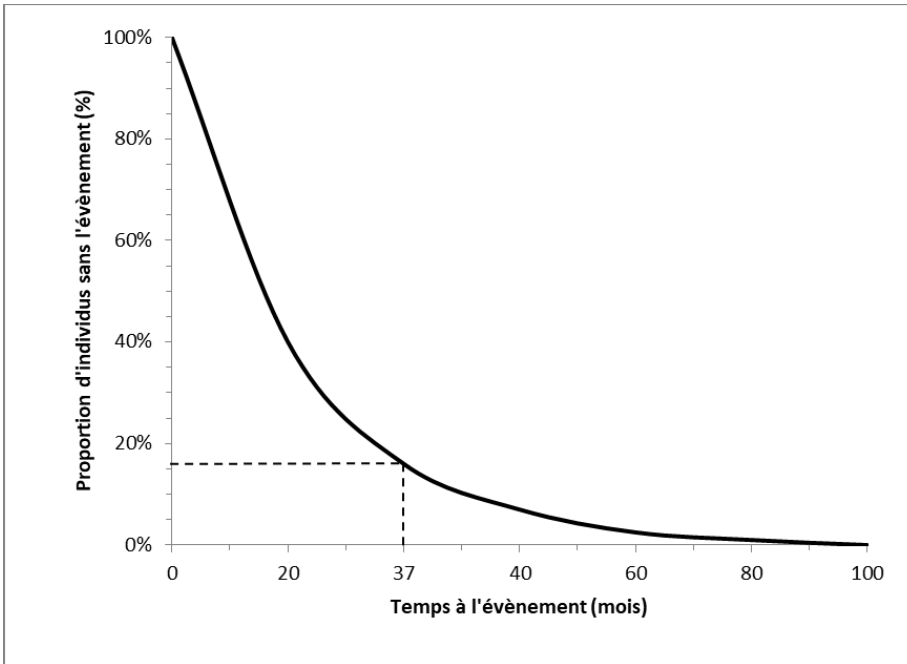


Figure 14 : Échantillonnage du temps à partir d'une courbe de temps à l'évènement

Adapté de Caro et coll. (2016).¹⁹⁰

Somme toute, l'inclusion du temps à l'évènement continu dans les modèles pharmacoéconomiques, selon la méthode de SED ou CEDI, permet de mieux représenter la réalité.

5.3.2.3 Extrapolation des données

Les études cliniques randomisées contrôlées permettent d'obtenir les données spécifiques à chaque patient ayant participé. Cependant, ces données restent confidentielles et ne sont pas accessibles aux chercheurs. De plus, ces études présentent des limites détaillées dans le Chapitre 4. Une des limites fait référence à la durée des études n'étant pas assez longue afin d'obtenir les résultats voulus (p. ex. l'efficacité d'un traitement sur une période de 40 ans). Nonobstant, il est possible de reproduire les données, p. ex. la reproduction des données de survie à partir des courbes de survie d'une étude clinique, à l'aide de plusieurs outils informatiques afin de les extrapoler et pouvoir les utiliser dans les modèles pharmacoéconomiques.

Le calcul du temps à l'évènement, pour l'IM, l'ACV et la mortalité, de l'Article III a été estimé à partir des courbes de survie ou de risque publiées dans diverses études cliniques.²⁰² Normalement, ces distributions étudient l'évènement sur une période d'environ 5 ans. Cependant, nous voulons bâtir un modèle calculant la survie d'individus sur la durée de leur vie, correspondant à environ 40 ans. Compte tenu de la disponibilité des fonctions extrapolées de mortalité et d'évènements cardiovasculaires (IM et ACV) dans la littérature lors de la conception de cet article, nous avons utilisé les équations publiées par un de membres de notre équipe Mitchell et coll.²⁰² Malgré le fait que l'extrapolation des fonctions de risque n'a pas été exécutée dans cet article, j'aimerais tout de même détailler cette approche, car l'extrapolation des données à partir des courbes publiées est un processus ardu et minutieux :

- Tout d'abord, il est important d'identifier des études cliniques comprenant les courbes de survie ou de risque.
- Ensuite, il est essentiel d'éditer l'image afin d'en obtenir une de très bonne résolution, car l'étape suivante nécessite une image dessinant une courbe nette, sans bruit de fond. Le logiciel GIMP^{IX} (*GNU Image Manipulation Program*) peut être utilisé à ces fins.
- L'extraction des données du graphique est effectuée en fixant les axes de la courbe, correspondant à la probabilité de survie sur l'axe vertical et le temps sur l'axe horizontal. Digitize-It^X est un logiciel permettant ceci. De cette façon, le logiciel identifiera chaque point de la courbe permettant de la recréer dans Microsoft Excel.
- Les données doivent ensuite être nettoyées pour obtenir une courbe lisse, semblable à l'original.
- Avec l'aide d'un logiciel statistique (p.ex. SAS), il est possible d'obtenir l'équation de la distribution caractérisant le mieux la courbe de survie. Mitchell et coll. ont conclu que les fonctions représentant le mieux la probabilité de survie ou d'évènement en fonction du temps étaient les distributions Log Logistique (pour l'IM et l'ACV), et la distribution Weibull (pour la mortalité).²⁰²

^{IX} Disponible sur : <https://www.gimp.org/>

^X Disponible sur : <https://www.digitizeit.de/>

- Le choix parmi les différentes distributions pouvant représenter le temps à l'évènement se fait en les distinguant par leur « *Akaike information criterion* »²⁰³ (AIC) et « *Bayesian information criterion* »²⁰⁴ (BIC). Ces deux mesures distinguent la distribution ayant la meilleure représentation de la courbe avec le moins de paramètres possibles.²⁰⁵ Donc, la distribution ayant le plus petit chiffre d'AIC ou de BIC sera la distribution qui représente le mieux la courbe.

Chapitre 6. Article I: Maximal expected benefits from lowering cholesterol in primary prevention for a high-risk population

Co-auteurs: Fiorella Fanton-Aita, Alexis Matteau, Ange Christelle Iliza, Dominic Mitchell, Jason R. Guertin, Anick Dubois, Marie-Pierre Aubé, Jean-Claude Tardif, Jacques LeLorier

Cet article présente l'évaluation du bénéfice maximale clinique hypothétique d'un nouveau traitement diminuant le cholestérol total que l'on peut raisonnablement prévoir d'une intervention dans une population à très haut risque des maladies cardiovasculaires, c'est-à-dire, des individus atteints de diabète, faisant de l'hypertension et fumeurs. Cet article a été soumis au journal *Current Medical Research and Opinion*, et il a été publié le 14 octobre 2016.

**Maximal expected benefits from lowering cholesterol in primary prevention
for a high-risk Population**

Fiorella Fanton-Aita^{a,b}, Alexis Matteau^{a,b,c}, Ange Christelle Iliza^{a,b}, Dominic Mitchell^{a,b}, Jason R. Guertin^{d,e}, Anick Dubois^f, Marie-Pierre Dubé^{a,f}, Jean-Claude Tardif^{a,f} and Jacques LeLorier^{a,b}

^aFaculté de Médecine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada; ^bCentre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada; ^cCardiology Division, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada; ^dMcMaster University, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Hamilton, ON, Canada; ^ePrograms for Assessment of Technology in Health, St. Joseph's Healthcare Hamilton, Hamilton, ON, Canada; ^fBeaulieu-Saucier Pharmacogenomics Centre, Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2016.1222514>

Article history: Received 11 May 2016, Revised 21 July 2016, Accepted 5 August 2016, Published online 20 September 2016.

Keywords: Cardiovascular disease; Cholesterol; High-risk; Maximal clinical benefit; Primary prevention; Risk assessment.

Declaration of financial/other relationships: F.F.-A., A.C.I. and D.M. have disclosed that they each received a PhD grant from Genome Quebec and Genome Canada. A.M. has disclosed that he has received speaker fees from AstraZeneca, Bayer and Pfizer. D.M. has disclosed that he is a consultant for Amgen Canada, Pfizer Canada, Triton, Dymaxium, Pharmascience, JAMP, Leo Pharm, Athena Research, Baxter, AbbVie, Gilead, Roche, Sanofi, and Bristol-Myers Squib. J.R.G.

has disclosed that he has received a Pfizer Canada Inc. Post- Doctoral Mentoree Award and the 2015–2016 Bernie O’Brien Post- Doctoral Fellowship Award for work unrelated to this paper. He has also received honoraria from Sanofi-Aventis and Bio-K_{ip} International Inc. A.D. and M.-P.D. have disclosed that they have no significant relationships with or financial interests in any commercial companies related to this study or article. J.-C.T. has disclosed that he has received research grants and honoraria from Servier. J.L.L. has disclosed that he has acted as a consultant and is involved in research projects. He has also received remuneration or is expecting it from the following companies: AstraZeneca, Bio-K_{ip} International Inc., Campbell Alliance Group Inc., CUBIST Pharma Inc., GSK, Lundbeck Canada Inc., Merck Canada Inc., Novartis Canada Inc., Pfizer Canada Inc., Sanofi, and ZS Associates.

CMRO peer reviewers on this manuscript have no relevant financial or other relationships to disclose.

Declaration of funding: This study was funded by Genome Quebec and Genome Canada through the large-scale genomics applied research project “Personalized medicine strategies for molecular diagnostics and targeted therapeutics of cardiovascular diseases”.

Abstract

Aims: The objective of this study was to estimate the maximal clinical benefit that could be reasonably expected from a cholesterol-lowering intervention.

Materials and methods: We used a hypothetical population at high risk of cardiovascular disease events from three risk assessment models including the Framingham risk function, the Score Canada and the Pooled Cohort Risk Assessment Equations. Our source population were all 55-year-old smoking men with diabetes, hypertension and low HDL. From this population, we identified two different subpopulations named “high” and “low”, referring to their cholesterol levels which were set at 8.60 and 4.14mmol/L respectively. Both subpopulations were identified for each risk assessment model in order to estimate the maximal impact of lowering cholesterol on cardiovascular disease events.

Results: Our extrapolations estimated that the maximal theoretical efficacy of a cholesterol-lowering intervention corresponds to a risk ratio ranging between 0.46 and 0.66 over a 10-year period. The number of events prevented during this period were between 21 and 29 per 100 patients which corresponds to a number needed to treat varying from 3.47 to 4.76.

Conclusions: Our estimation showed the maximal clinical benefit that could be reasonably expected by an intervention that would lower total cholesterol in high-risk patients.

INTRODUCTION

In 2012, approximately 66,600 Canadians died from major cardiovascular diseases (CVD)¹. Diseases of the heart and cerebrovascular diseases alone accounted for 19.7% and 5.34% of deaths respectively from all cause Canadian deaths in the same year¹. Moreover, coronary disease and stroke are an important burden for society, costing more than CAD\$11.7 billion per year, including the cost of drugs, physician care and hospital care². In 2015, a report from the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network database states that one in every five patients is suffering from mixed dyslipidemia in Canadian primary care settings³.

Nowadays, statins are the first-line treatment for elevated cholesterol, more specifically low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)⁴. Statins have shown a significant reduction in mortality and cardiac morbidity in various randomized controlled trials⁵. However, several drugs are being developed in order to further reduce LDL-C blood concentration via different mechanisms of action. For example, drugs that act by inhibiting very-low density lipoprotein formation⁶ or fully human monoclonal antibodies acting against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)^{7,8}. They have shown impressive reductions in LDL-C and, thus, might be able to produce outstanding results in the prevention of coronary heart disease (CHD). Studies to answer this question are ongoing and will be available in a few years.

The aim of this paper is to estimate the maximal clinical benefit of lowering total cholesterol that can be reasonably expected from a cholesterol-lowering intervention in individuals at high risk of CVD events.

METHODS

Risk assessment models selection

The risk assessment model selection was carried out by delving into the cardiovascular guidelines from Canada and the United States. One of the models was selected from the Canadian Cardiovascular Society (CCS) guidelines⁴ and the other one from the American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) Task Force on Practice Guidelines⁹.

Additionally, a discussion with experts in the cardiovascular field approved our choice of models and suggested the addition of another risk assessment model, Score Canada¹⁰. Therefore, three risk assessment models were selected in order to obtain a population representative of the North American population with similar characteristics. The three risk assessment models chosen to take into consideration similar risk factors, with only a few exceptions. The first model is recommended by the CCS guidelines and included data from the Framingham study¹¹ and HDL-C levels. The second model was the Score Canada risk chart¹⁰ giving only the ratio of total cholesterol over HDL-C. The third model considered in this report is recommended by the ACC/AHA guidelines, the Pooled Cohort Equations¹², and it included the possibility of treatment for hypertension and HDL-C levels.

Cardiovascular definition from the risk assessment models

The definition of CVD according to the Framingham Heart Study is a composite of (1) coronary heart disease, including coronary death, myocardial infarction, coronary insufficiency, and angina; (2) cerebrovascular events, including ischemic stroke, hemorrhagic stroke, and transient ischemic attack; (3) peripheral artery disease including intermittent claudication; and (4) heart failure¹³. The Score Canada risk assessment predicts fatal atherosclerotic CVD events. Fatal CVD definition has been detailed elsewhere¹⁴. According to the Pooled Cohort Equations, an atherosclerotic CVD event, the main outcome of this model is defined as a nonfatal myocardial infarction, coronary heart disease, or stroke¹². These definitions may differ between the models; however, the purpose here is to compare the relative risk between the models and not to compare the absolute risk.

Study population characteristics from the risk assessment models

We selected a population of 55-year-old males without clinical evidence of CVD for each of the three risk assessment models. They were smokers, diabetics, hypertensive, and had low HDL-C levels (set at 0.90 mmol/L) as shown in Table 1. We selected two subpopulations, named “high” and “low” for high and low total cholesterol levels, who at baseline were both at high risk of developing a CVD event. Subpopulation “high” had a total cholesterol level of 8.60 mmol/L and sub-population “low” had a total cholesterol level of 4.14 mmol/L. Essentially, the two subpopulations differ only in their cholesterol level.

Maximal efficacy estimation of a cholesterol-lowering intervention

Given that the subpopulations only differed in total cholesterol levels, it could be reasonable to hypothesize that, in a very high-risk population, the maximal benefit in the reduction of the incidence of CVD events that could be expected from lowering total cholesterol (from 8.60 to 4.14 mmol/L) corresponds to the difference between the risk observed by the three different risk assessment models in each of the two subpopulations.

Probabilities and calculations

We compared the three risk assessment model tables that present the probability of developing a CVD event over a 10- year period. From each risk assessment model, we calculated the risk ratio, the number of CVD events prevented per 10 years and the number needed to treat (NNT) to prevent one CVD event.

RESULTS

In Table 1, the characteristics of the selected subpopulations are presented. Table 2 shows the risk of developing a CVD event over 10 years in the different subpopulations. The likelihood of developing a CVD event for each of the three risk assessment models would be 85%, 39% and 60% for the high cholesterol subpopulation, and 56%, 18% and 34% for the low cholesterol subpopulation. Hence, the maximal theoretical efficacy in the prevention of CVD events, or the risk ratio, of a cholesterol-lowering intervention would be 0.66 for Framingham cohort, 0.46 for Score Canada and 0.56 for Pooled Cohort Equations over 10 years. The number of CVD events prevented in 100 patients would be 29, 21 and 27 for each model over 10 years, which corresponds to a NNT of 3.47, 4.76 and 3.73 respectively.

DISCUSSION

Our results show that the risk ratio of developing a CVD event between subpopulations with the highest and lowest total cholesterol ranged between 0.46 and 0.66. We used this number to hypothesize that it could correspond to the maximal benefit that could be reasonably expected by

lowering total cholesterol in primary prevention of patients at high risk of CVD events. It is important to consider that the difference in total cholesterol between the two subpopulations was present during the whole lifetime of the patients, while a therapeutic intervention applied at age 55 would not change the damage accumulated in all these years. This is the reason why we consider that we have evaluated the maximal expected benefit of an intervention that lowers total cholesterol. We have estimated that an intervention having such efficacy on lowering cholesterol will prevent between 21 and 29 events over 10 years. The NNT was also estimated, and the values ranged from 3.47 to 4.76, meaning that approximately 4 to 5 individuals will need to be treated in order to prevent one CVD event. The range of NNT obtained is extremely low but it represents a hypothetical scenario showing the most extreme benefit that could be offered by such intervention. It is of interest to compare our hypothetical results to the NNT from a randomized controlled study in primary prevention, such as the WOSCOPS Study: the NNT estimated is at least 100¹⁶. Given the above results, we could speculate that, if a cholesterol-lowering intervention shows superior efficacy in the prevention of CVD events to the ones calculated in this paper, this intervention might have different mechanisms of action other than acting only on lowering total cholesterol.

It would be interesting to compare the results obtained in the present publication with the results from a study that has developed a 30-year risk assessment tool¹⁷. We have entered the same characteristics as in our model (Table 1) into the 30-year risk assessment tool. The main outcome for this model was full CVD, including coronary death, myocardial infarction, fatal or non-fatal stroke, angina pectoris, transient ischemic attack, intermittent claudication or congestive heart failure. The probabilities of developing a full CVD with high and low cholesterol levels were 0.91 and 0.81 respectively. We obtained the following results over a period of 30 years: a risk ratio of 0.89, a NNT of 10.0 and 10 CVD events prevented per 100 treated patients. However, comparing these results is difficult due to the methodological challenges of integrating the competing risk of death into multivariate risk equations¹⁷.

One of the strengths of our study is that we used the well-established Framingham Risk Score which is recommended by the CCS⁴. Another Canadian risk assessment tool was considered in this report, Score Canada. We have also used the newer CVD risk equations recommended by

the ACC/AHA prevention guidelines defined as the Pooled Cohort Equations⁹. Another strength is the consistency of the results regarding the use of various CVD risk assessment models. The main limitation is the use of hypothetical data in order to study the maximum expected benefits from lowering cholesterol and extrapolating the results to approach reality.

CONCLUSIONS

Theoretical studies could be useful to frame the discussion about novel expensive interventions in high-risk populations. High-quality cost-effectiveness studies would be required to further define the place of new interventions.

REFERENCES

1. Statistics Canada. Table 1020551. Deaths and mortality rate, by selected grouped causes, age group and sex, Canada annual, 2016. Available at: <http://www5.statcan.gc.ca/cansim/a47> [Last accessed 21 January 2016]
2. Public Health Agency of Canada. Economic burden of illness in Canada (2005–2008), 2014. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ebic-femc/2005-2008/index-eng.php> [Last accessed 10 January 2016]
3. Asghari S, Aref-Eshghi E, Godwin M, et al. Single and mixed dyslipidaemia in Canadian primary care settings: findings from the Canadian primary care sentinel surveillance network database. *BMJ Open* 2015;5:e007954
4. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013;29:151-67
5. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-6
6. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)* 2013;381:40-6
7. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36:1186-94
8. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99
9. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S49-S73

10. SCORE Systematic Cerebrovascular and Coronary Risk Evaluation Canada. Methods on how to use the score table, 2011. Available at: <http://www.score-canada.ca/en/professionnal/method> [Last accessed 1 March 2016]
11. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53
12. ClinCalc. Evidence-based clinical decision support tools and calculators for medical professionals, 2016. Available at: <http://clincalc.com/Cardiology/ASCVD/PooledCohort.aspx> [Last accessed 1 March 2016]
13. Cupples LA, D'Agostino RB. Section 34: some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death in pooled repeated biennial measurements. In: Kannel WB, Wolf PA, Garrison RJ, eds. *Framingham Heart Study: 30 Year Follow-Up*. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, 1987
14. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003
15. Europe Society of Cardiology. SCORE Risk Charts. The European cardiovascular disease risk assessment model. Available at: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts> [Last accessed 20 March 2016]
16. Thompson A, Temple NJ. The case for statins: has it really been made? *J Roy Soc Med* 2004;97
17. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, et al. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;119:3078-84

Table 1: Subpopulation characteristics for the risk assessment for high versus low total cholesterol over 10 years

Subpop	Age (55 y.o.)	Sex (Male)	SBP (180 mmHg)	Diabetes	Smoking status	Treated for HTN	HDL-C (0.90 mmol/L)	Cholesterol (mmol/L)	Outcome	Study Cohort, year, reference
<i>Framingham Risk</i> ¥										
High	+	+	+	+	+	NA	+	8.60	CVD	Framingham cohort, 2008 ¹¹
Low	+	+	+	+	+	NA	+	4.14		
<i>Score Canada</i> §										
High	+	+	+	+	+	-	NA	7*	CVD	12 European cohort studies adjusted for mortality statistics in Canada ^{10,15}
Low	+	+	+	+	+	-	NA	3*		
<i>Pooled Cohort Equation</i> £										
High	+	+	+	+	+	NA	+	8.60	First atherosclerotic CVD	ARIC (1989), Cardiovascular Health (1991), CARDIA (1988), Framingham Original (1963) and Offspring (1979) ⁹
Low	+	+	+	+	+	NA	+	4.14		

Subpop, subpopulation; y.o., years old; SBP, systolic blood pressure; HTN, hypertension; CVD, cardiovascular disease. Characteristics were present (+), absent (-) or not available (NA).

*Score Canada risk assessment only considers the ratio between total cholesterol and HDL-C; 7 is the maximum and 3 the minimum.

¥Online calculator: <https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php#>.

§Online calculator: <http://www.score-canada.ca/en/professionnal/table>.

£Online calculator: <http://clincalc.com/Cardiology/ASCVD/PooledCohort.aspx>.

Table 2: Estimation of the risk ratio, number of events prevented and the NNT over 10 years for high and low total cholesterol subpopulations

Subpopulation	Probability of CVD event	Risk ratio	Number of events prevented/100 patients	NNT
<i>Framingham</i>				
High	85	0.66	29	3.47
Low	56			
<i>Score Canada</i>				
High	39	0.46	21	4.76
Low	18			
<i>Pooled Cohort Equations</i>				
High	60	0.56	27	3.73
Low	34			

CVD, cardiovascular disease; NNT, number needed to treat.

Chapitre 7. Article II: Framework for the cost-effectiveness of secondary prevention strategies in cardiovascular diseases: A Canadian theoretical model-based analysis

Co-auteurs: Fiorella Fanton-Aita, Alexis Matteau, Brian J. Potter, Jason R. Guertin, Dominic Mitchell, Ange Christelle Iliza, Anick Dubois, Marie-Pierre Aubé, Jean-Claude Tardif, Jacques LeLorier

Cet article présente une évaluation pharmacoéconomique d'un nouveau médicament dans la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires selon la perspective canadienne du Ministère de la Santé ayant pour but d'évaluer l'efficacité des nouveaux traitements hypolipémiantes dispendieux. Cet article a été soumis au *Journal of Pharmacology Research* et il a été publié le premier septembre 2017.

Framework for the cost-effectiveness of secondary prevention strategies in cardiovascular diseases: A Canadian theoretical model-based analysis

Fiorella Fanton-Aita^{1,2,3}, MSc, Alexis Matteau^{1,2,4}, MD, MSc, Brian J. Potter^{2,4}, MD, MSc, Jason R. Guertin^{5,6}, PhD, Dominic Mitchell^{1,2}, MSc, AngeChristelle Iliza^{1,2}, MSc, Anick Dubois⁷, PhD, Marie-Pierre Dubé^{1,7}, PhD, Jean-Claude Tardif^{1,7}, MD, Jacques LeLorier^{1,2}, MD, PhD

¹Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada, ²Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada, ³Pfizer Canada Inc., Kirkland, QC, Canada, ⁴Division of Cardiology, Department of Medicine, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada ⁵Department of Social and Preventive Medicine, Université Laval, Quebec City, QC, Canada, ⁶Centre de Recherche du CHU de Québec, Université Laval, Axe Santé des Populations et Pratiques Optimales en Santé, Hôpital du St-Sacrement, Quebec City, QC, Canada, ⁷Beaulieu-Saucier Pharmacogenomics Centre, Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

Received: August 22, 2017, Accepted: August 31, 2017, Published: September 07, 2017

Key Words: Pharmacoeconomic evaluation; Theoretical model; Cardiovascular diseases; Secondary prevention; Lipid-lowering therapy.

Disclosures: F.F.-A., A.C.I. and D.M. have disclosed that they each received a PhD grant from Genome Quebec and Genome Canada. F.F.-A. became a Pfizer employee after the completion of this study. Her work does not influence any of the methods, results or interpretation reported in this paper. A.M. has disclosed that he has received speaker fees from AstraZeneca, Bayer and Pfizer. D.M. has disclosed that he is a consultant for Amgen Canada, Pfizer Canada, Triton, Dymaxium, Pharmascience, JAMP, Leo Pharm, Athena Research, Baxter, AbbVie, Gilead, Roche, Sanofi, BristolMyers Squib, and Medicus Economics LLC. B.J.P. has received grants from Medtronic, Edwards Lifesciences and AstraZeneca as well as speaker fees from Pfizer and Bayer. He was an advisory board member for the companies Bayer, Servier and AstraZeneca. J.R.G. has disclosed that he has received a Pfizer Canada Inc. Post-Doctoral Mentoree Award and the 2015–

2016 Bernie O'Brien Post-Doctoral Fellowship Award for work unrelated to this paper. He has also received honoraria from Sanofi-Aventis and Bio-K International Inc. A.D. and M.-P.D. have disclosed that they have no significant relationships with or financial interests in any commercial companies related to this study or article. J.-C.T. has disclosed that he has received research grants and honoraria from Servier. J.L.L. has disclosed that he has acted as a consultant and is involved in research projects. He has also received remuneration or is expecting it from the following companies: AstraZeneca, Bio-K International Inc., Campbell Alliance Group Inc., CUBIST Pharma Inc., GSK, Lundbeck Canada Inc., Merck Canada Inc., Novartis Canada Inc., Pfizer Canada Inc., Sanofi, and ZS Associates.

Funding: This study was funded by Génome Québec and Genome Canada through the large-scale genomics applied research project “Personalized medicine strategies for molecular diagnostics and targeted therapeutics of cardiovascular diseases”. Authors’ contributions: All authors contributed to the design of the study and approved the manuscript.

Abstract

OBJECTIVES: To estimate the relative risk reduction threshold for adding a novel expensive lipid-lowering therapy (NT) to standard therapy, in a secondary prevention population intolerant to high doses of statins, using a cost-effectiveness analysis from the Canadian Provincial Ministries of Health perspective (single-payer system).

METHODS: A lifetime Markov cohort model was developed to compare the reference treatment (RT) alone, a low-dose statin, to a hypothetical NT (cost set at \$7,000) added to the RT. Myocardial infarction and stroke were the clinical events considered in the model. Events probabilities were obtained from randomized controlled studies. Hospitalization costs as well as RT and NT costs were estimated from available Canadian data in Canadian dollars. Health utilities and mortality rates were obtained from the literature. Two incremental cost-effectiveness ratio (ICER) thresholds were considered in this analysis (\$50,000 and \$100,000 per QALY). The main outcome was the relative risk reduction required to remain below each threshold. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were performed.

RESULTS: The relative risk reduction of 0.58 and 0.78 were projected to result in an ICER of \$50,000 and \$100,000 per QALY, respectively. The results were sensitive to NT cost, health state utilities, and the discount rate.

CONCLUSIONS: An expensive and novel secondary prevention therapy based on LDL-C reduction would have to demonstrate moderate to high relative risk reduction to be considered cost-effective. These results and the theoretical model can be used as a framework for the economic evaluation of novel secondary prevention therapies in patients intolerant to high doses of statins.

INTRODUCTION

Despite medical advances, cardiovascular disease (CVD) remains one of the leading causes of death in Canada (1). An estimated 80% of these cardiovascular deaths are caused by heart attacks or stroke (2). Statin lipid-lowering agents are considered the standard of care in both primary and secondary prevention (3-5). Statins decrease low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (6), and each reduction of 1 mmol/L (39 mg/dL) has been associated with a 20-25% reduction of non-fatal myocardial infarction (MI) and cardiovascular death (7). In Canada, CVD carries a large economic burden with an estimated total cost of CAD\$12.1 billion (8). Allocation of limited healthcare resources must be constantly optimized to ensure the sustainability of the system and timely access to cost-effective care. Economic evaluation of health technologies provides “value for money” information that is critical to policy-makers (9).

The efficacy (10) and cost-effectiveness (11) of statins have been well documented. While generally well-tolerated, cases of intolerance due to myalgias may lead to statin discontinuation, nonadherence (12) or suboptimal dosages (13). Approximately 20% of patients treated with the maximal tolerated dose of statins do not reach the recommended LDL-C target (14). Moreover, when patients cannot tolerate high doses of statins necessary to reach target LDL-C levels, lower doses of statins are recommended (3). Other classes of lipid-lowering medication have long been available, either as add-on therapy or as an alternative to statins, such as cholesterol absorption inhibitors (ezetimibe), fibrates, niacin-based preparations, and bile acid sequestrants (15), but they are less effective in reducing LDL-C and do not provide comparable benefit in terms of clinical outcomes (16). Novel classes of medication for the prevention of CVD through LDL-C reduction have been developed and some have recently become commercially available, such as the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, alirocumab and evolocumab. However, the cost-effectiveness of such novel agents in the Canadian context is not well established.

We therefore performed a theoretical pharmacoeconomic evaluation of a novel add-on lipid-lowering therapy (NT) for a secondary prevention population intolerant to high-doses of statins to determine the threshold costs and effectiveness at two different incremental cost-effectiveness

ratios (ICER) that could be considered for reimbursement within the Canadian healthcare context. The objective of this study was to establish a paradigm for the rapid evaluation of the cost-effectiveness of new lipid-lowering therapies recently approved or currently under clinical evaluation.

METHODS

Model structure

A Markov cohort model (Figure 1) was developed using TreeAge Pro software 2016 (TreeAge Software, Williamstown, MA, USA) to assess the relative risk reduction of the NT added to RT compared to the reference treatment (RT) alone when fixing two different cost-effectiveness thresholds from the perspective of a Canadian single-payer provincial health system. The population considered consisted of patients with established CVD (ECVD) intolerant to high doses of statins with a baseline age of 60 years old. The model had a lifetime horizon (up to a maximum of 100 years old) and evaluated the impact of the novel therapy on acute cardiovascular events (CVE): myocardial infarction (MI) and stroke, and death. Post-CVE health states were also created to capture higher cardiovascular risk profiles, higher costs, and reduced quality of life for the patients experiencing adverse outcomes. The model included five health states: ECVD, post-MI, post-stroke, post-MI/stroke and death. The cohort entered the model in the ECVD health state and patients were assumed to stay in their respective health state for the entire 1-year cycle. After each cycle, patients could either stay in the same ECVD state or suffer an acute CVE, MI or stroke, allowing the transition to a post-CVE state on the following cycle. In the post-CVE states, patients could either stay in this state or develop an acute CVE and transition into any other post-acute state. All patients were at risk of all-cause mortality in every cycle.

Reference treatment

The RT chosen for this model was atorvastatin 10 mg (A10), a low-dose, high potency statin proven to be efficacious in reducing CVE (17).

Model inputs

Transition probabilities

The transition probabilities were obtained from the TNT Study (17,18) for the first year. For the subsequent years, annual transition probabilities were obtained from well-known randomized control trials, IMPROVE-IT (19), PEGASUS (20) and SPARCL (21) (Table 1).

Costs and utilities

All costs are presented in Table 2. Acute event costs included the cost of hospitalization for each CVE considered in the model. All costs were obtained from the literature.

The acquisition cost of the RT, defined by generic A10, was obtained from the List of Medications (22) of the *Régie de l'assurance maladie du Québec*. This List provides the acquisition cost of all medications covered by the basic prescription drug insurance plan in the province of Quebec (23). The acquisition cost of the NT was set at \$7,000 per patient per year in the base case analysis. NT cost was established within the same order of magnitude of PCSK9 inhibitors therapies cost (24,25) currently available in Canada, but not reimbursed by the provincial health insurance plans. All costs are presented in Canadian dollars.

Health state-specific utilities were defined based on two studies performed by Ara et al. (26) and Sullivan et al. (27), where a utility of 1 indicates full health and a utility of 0 is assigned to the death health state (Table 2). As all patients in this model began in the ECVD state, the baseline utility upon entering the model was determined at 0.872. As recommended by the 2017 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health guidelines, all costs and utilities were discounted at 1.5% (28).

Novel lipid-lowering therapy relative risk reduction

The NT relative risk reduction was defined as the degree of cardiovascular protection provided by the NT when added to the RT compared to the RT alone for a composite outcome of MI, stroke or death. The NT relative risk reduction ranging from 0.40 to 0.90 was considered.

Mortality

Statistics Canada life tables were used to estimate all-cause mortality rates (29). The mortality rates for patients who did not suffer from an acute CVE in the model, the ECVD state, were calculated based on Canadian general population, minus the MI and stroke mortality. Acute CVE mortality probabilities were obtained from cardiovascular trials. Mortality multipliers were used to reflect the higher probability of death when compared to general population given their past cardiovascular condition (Table 2) (30,31). For post-MI/stroke followed by a MI or a stroke, the mortality probability attributed was the worst-case scenario.

Sensitivity analyses

Both deterministic and probabilistic sensitivity analyses were performed. The deterministic sensitivity analyses included variations in all costs ($\pm 25\%$), utilities ($\pm 15\%$), CVE probabilities ($\pm 10\%$) and mortality multipliers (± 2 SD). In addition, variations were considered in the relative risk reductions and the annual cost of the NT was varied from \$1,000 to \$11,000. The discount rate, set at 1.5% in the base case analysis, was varied from 0% to 3%. The probabilistic sensitivity analyses were addressed through second order analyses using 10,000 iterations, gamma distributions for nontherapy costs and mortality multipliers, RT and NT costs and beta distributions for utilities.

RESULTS

The baseline model results, considering a baseline NT acquisition cost of \$7,000 per patient per year and two willingness to pay (WTP) thresholds, are presented in Figure 2A. The NT minimal relative risk reduction required to satisfy a payer WTP threshold of \$50,000/quality-adjusted life years (QALY) is projected to be 0.58, but 0.78 for a WTP of \$100,000/QALY. The NT relative risk reductions in relation to the ICER show a positive exponential relationship, which approximates a critical minimal relative risk reduction of 0.80 above which the ICER increases dramatically. The NT relative risk reductions as well as the NT costs were varied to establish their relationship by fixing two different ICER thresholds (Figure 2B). There is a clear negative linear relationship between NT relative risk reduction and NT costs at each of the WTP thresholds.

At a WTP of \$50,000/QALY, assuming minimal relative risk reduction of an add-on NT and keeping the acquisition cost fixed a baseline values, the total cost for the RT arm alone is \$8,615 for 6.06 QALY gained and \$77,091 for the NT added to RT for a gain of 7.43 QALY. The equivalent calculations were also made for WTP threshold of \$100,000/QALY, resulting in a total cost of \$71,605 for 6.69 QALY (Table 3). Deterministic sensitivity analyses results are presented in the Tornado Diagram (Figure 3).

This diagram displays the impact on the ICER of the 15 most important parameters at a WTP fixed at \$50,000/QALY. The three most important parameters affecting the model are the NT cost (\$5,250 to \$8,750), the ECVD utility (0.741 to 1.0) and the discount rate (0% to 3%). The probabilistic sensitivity analysis was performed, but the results are not presented, as the scatter plots were all essentially symmetrically distributed around the WTP threshold line due to the nature of the analysis.

DISCUSSION

Our model allowed the estimation of two relative risk ratios that a NT, efficacious in lowering CVE but expensive, would need to have by fixing two different cost-effective WTP thresholds in a population intolerant to high doses of statins in secondary prevention of CVD. The relative risk ratios obtained were 0.58 for an ICER of \$50,000/QALY and 0.78 for an ICER of \$100,000/QALY. Our cost-effectiveness model showed to be sensitive to the cost of the NT, the utility of ECVD and the discount rate.

In a previous study done by our group, we estimated the maximal clinical benefit predicted using cardiovascular risk assessment models (32). The risk ratio of a novel agent was assumed to vary between 0.46 and 0.66. We have estimated a relative risk reduction for a novel efficacious, but costly therapy at 0.58 for a WTP of \$50,000/QALY, which falls within the range previously estimated. Several post-hoc studies showed a reduction on composite cardiovascular endpoints. The Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy (ODYSSEY LONG TERM) trial estimated a hazard ratio of 0.52 (0.31-0.90) when comparing

alirocumab versus placebo (33). The composite endpoint considered was a combination of death from coronary heart disease, nonfatal MI, fatal or nonfatal ischemic stroke, or unstable angina requiring hospitalization. The OSLER trials estimated a hazard ratio of 0.47 (0.28-0.78) when comparing evolocumab versus standard-therapy group (34). This study considered a composite outcome of major adverse CVE, such as death (cardiovascular and noncardiovascular); coronary events (MI, UA and coronary revascularization); cerebrovascular events (stroke, transient ischemic attack) and heart failure requiring hospitalization as cardiovascular endpoint. However, these posthoc studies are now confirmed by the FOURIER study, a long-term phase 3 randomized control trial (35). Evolocumab showed a hazard ratio of 0.85 for the primary endpoint (cardiovascular death, MI, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization) and 0.80 for the secondary end point (cardiovascular death, MI and stroke) when compared to placebo.

We have chosen two different WTP thresholds to label an intervention as cost-effective. It could be argued that a fixed threshold might not represent our reality considering that, a WTP of \$50,000/QALY, for example, is an arbitrary estimate derived from the cost-effectiveness ratio for dialysis in the 1970s (36). Even though it is hard to find a threshold that could represent the WTP of a society, fixing a threshold is a powerful tool when informing decisions (37). Therefore, we chose to set two ICER values at \$50,000/QALY representing the lower bound of a cost-effective threshold value, and \$100,000/QALY representing an intermediate threshold value. According to the American College of Cardiology/American Heart Association (38) and the World Health Organization (39) reports, an ICER set at <US\$ 50,000 (CAD\$ 62,925; Bank of Canada exchange rate of 1.2585 on July 20th 2017) per QALY gained represent a threshold value of an option identified as highly cost-effective.

Our study allowed the estimation of theoretical relative risk reductions for two WTP thresholds, allowing different scenarios to be considered. Our study has several limitations. First, the Markov cohort approach is useful to assess different options for a given scenario in a stochastic manner, but it lacks of memory (phenomenon also referred as Markovian assumption or Markov property) and assumes risk is constant over time. Therefore, our results should be interpreted considering this limitation as well as the following model assumptions. Second, we have supposed that the

maximal tolerate dose of statins was the equivalent of A10. However, statins are nowadays generic, and their cost by type and dosage do not differ significantly in Canada. Third, the NT cost was assumed to approximate the cost of PCSK9 inhibitors, an available costly add-on therapy for patients who do not reach target LDL-C levels recommended by the Canadian Cardiovascular Society Guidelines (3). The NT cost was the parameter influencing the most the model, increasing the ICER considerably in the two fixed-WTP scenarios. Fourth, we chose several studies to populate the probabilities of all cardiovascular events. Nevertheless, the population studied in all the chosen trials were similar. Fifth, we have assumed utilities from an English and US population to be the same as for Canadians. However, sensitivity analyses for all utilities were performed, and the ECVD utility was the second parameter influencing the most the model. Utilities from other health states did not impacted the model significantly. Lastly, we have assumed different mortality multipliers for each event (ECVD, acute MI and stroke). Nonetheless, the mortality multipliers have been used by others in another cost-effectiveness study, and sensitivity analysis were performed for all mortality multipliers (18).

In summary, we have estimated a relative risk reduction of 0.58 and 0.78 for a WTP of \$50,000/QALY and \$100,000/QALY respectively. We assessed a composite outcome of acute MI, stroke and death for a novel efficacious but costly therapy in patients intolerant to high doses of statins in secondary prevention of CVD. Currently, there is an unmet need in lowering LDL-C. Considering the high cost of new available therapies, their cost-effectiveness relies on a high degree of efficacy. Long-term clinical studies as well as economic evaluations are needed for the new arising therapies to draw concise decisions about their efficacies, costs and potential reimbursement by healthcare plans. The present study could be used as a template for further exploratory analyses.

REFERENCES

1. Statistics Canada. CANSIM table 102-0561. Leading causes of death, by sex (Both sexes). Last modified 2015; 12-10. (Accessed October 15, 2016)
2. World Health Organization. Cardiovascular disease. Accessed October 17, 2016.
3. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol* 2016;32:1263-82.
4. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S49-73.
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular. Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81.
6. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152:1490–500.
7. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease. meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.
8. Public Health Agency of Canada. Economic burden of illness in Canada (2005–2008), 2014 (Accessed January 10, 2016).
9. Guidelines for the economic evaluation of health technologies. Canada. 3rd edn. Ottawa: Canadian. Agency for Drugs and Technologies in Health. 2006.
10. Chan DK, O'Rourke F, Shen Q, et al. Meta-analysis of the cardiovascular benefits of intensive lipid lowering with statins. *Acta Neurol Scand* 2011;124:188-95.
11. Deano RC, Pandya A, Jones EC, et al. A look at statin cost-effectiveness in view of the 2013. ACC/AHA cholesterol management guidelines. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16:438.

12. McGinnis B, Olson KL, Magid D, et al. Factors related to adherence to statin therapy. *Ann Pharmacother.* 2007;41:1805-11.
13. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins. the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14:1-10.
14. Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, et al. Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT/TIMI 22 trial. *Eur Heart J.* 2006;27:2323-29.
15. Saxon DR, Eckel RH. Statin Intolerance. A Literature Review and Management Strategies. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;59:153-64.
16. Ara R, Tumor I, Pandor A, et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia. a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2008;12:1-212.
17. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
18. Wagner M, Goetghebeur M, Merikle E, et al. Cost-effectiveness of intensive lipid lowering therapy with 80 mg of atorvastatin, versus 10 mg of atorvastatin, for secondary prevention of cardiovascular disease in Canada. *T Can J Clin Pharmacol.* 2009;16:e331-445.
19. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary. Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387-97.
20. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372:1791-800.
21. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
22. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments. Last update 3 October 2016 (Accessed October 14, 2016).
23. Régie de l'assurance maladie du Québec. List of Medications. (Accessed July 29, 2016).
24. PCSK9 inhibitor monoclonal antibodies for the treatment of hypercholesterolemia. Ottawa: CADTH; 2015 Dec (CADTH issues in emerging health technologies; Issue 145).
25. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Notice of Final Recommendation Alirocumab. July 2016 (Accessed November 24, 2016).

26. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010;13:509-18.
27. Sullivan PW, Lawrence WF, Ghushchyan V. A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. *Med Care* 2005;43:736-49.
28. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. 4rd edn. Ottawa: Canadian. Agency for Drugs and Technologies in Health, 2017.
29. Statistics Canada. CANSIM Table 102-0551. Deaths and mortality rate, by selected grouped causes, age group and sex, Canada (Accessed October 15, 2016).
30. Lampe FC, Whincup PH, Wannamethee SG, et al. The natural history of prevalent ischaemic heart disease in middle-aged men. *Eur Heart J*. 2000;21:1052-62.
31. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, et al. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire. Community Stroke Project. *Stroke*. 1993;24:796-800.
32. Fanton-Aita F, Matteau A, Iliza AC, et al. Maximal expected benefits from lowering cholesterol in primary prevention for a high-risk population. *Curr Med Res Opin*. 2016:1-4.
33. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489-99.
34. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500-9.
35. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22.
36. Grosse SD. Assessing cost-effectiveness in healthcare: history of the \$50,000 per QALY threshold. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2008;8:165-78.
37. Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness—the curious resilience of the \$50,000 per-QALY threshold. *N Engl J Med*. 2014;371:796-97.
38. Anderson JL, Heidenreich PA, Barnett PG, et al. ACC/AHA statement on cost/value methodology in clinical practice guidelines and performance measures. a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2304-22.

39. World Health Organization. Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE) (Accessed November 21, 2016).
40. Cohen D, Manuel DG, Tugwell P, et al. Direct healthcare costs of acute myocardial infarction in Canada's elderly across the continuum of care. *J Econ Ageing*. 2014;3:44-9.
41. Mittmann N, Seung SJ, Hill MD, et al. Impact of disability status on ischemic stroke costs in Canada in the first year. *Can J Neurol Sci*. 2012;39:793-800.
42. Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins spécialistes – Rémunération à l'acte (Accessed April 1, 2017).
43. Johansen H, Nair C, Mao L, et al. Revascularization and heart attack outcomes. *Health Rep*. 2002;13:35-46.
44. Holroyd-Leduc JM, Kapral MK, Austin PC, et al. Sex differences and similarities in the management and outcome of stroke patients. *Stroke*. 2000;31:1833-37.

Table 1. Model input parameters: Annual event probabilities

	Base Case	Range for DSA		Source
		Low	High	
Initial Events (First Year)				
Acute MI	0.012	0.011	0.014	La Rosa, 2005 (17); Wagner, 2009 (18)
Acute stroke	0.006	0.005	0.006	La Rosa, 2005 (17); Wagner, 2009 (18)
Subsequent Events				
Post MI Followed By				
Acute MI	0.026	0.023	0.028	Cannon, 2015 (19)
Acute stroke	0.007	0.006	0.008	Cannon, 2015 (19)
Post Stroke Followed By				
Acute MI	0.007	0.006	0.008	Amarenco, 2006 (21)
Acute stroke	0.024	0.022	0.026	Amarenco, 2006 (21)
Post MI / Stroke Followed By				
Acute MI	0.018	0.016	0.020	Bonaca, 2015 (20)
Acute stroke	0.024	0.022	0.026	Amarenco, 2006 (21)

DSA: Deterministic Sensitivity Analysis; MI: Myocardial Infarction.

Table 2. Model input parameters: Annual costs, utilities, mortality and mortality multipliers

Costs	Base Case	Range for DSA		Standard Deviation	Distribution	Source
		Low	High			
RT (generic A10)	\$115	\$86	\$143	\$17	Gamma	RAMQ (22)
NT	\$7,000	\$5,250	\$8,750	\$1,089	Gamma	Assumption
MI	\$23,400	\$17,550	\$29,250	\$3,510	Gamma	Cohen, 2014 (40)
Stroke	\$62,422	\$46,817	\$78,028	\$9,363	Gamma	Mittman, 2012 (41)
Post-MI	\$1,491	\$1,118	\$1,864	\$224	Gamma	Cohen, 2014 (40); RAMQ (42)
Post stroke	\$2,000	\$1,500	\$2,500	\$300	Gamma	Assumption
Utilities						
ECVD	0.778	0.661	0.895	0.117	Beta	Sullivan, 2005 (27)
MI	0.651	0.553	0.749	0.098	Beta	Sullivan, 2005 (27)
Stroke	0.512	0.435	0.589	0.077	Beta	Sullivan, 2005 (27)
Post-MI	0.685	0.582	0.788	0.024	Beta	Ara, 2010 (26)
Post-stroke	0.641	0.545	0.737	0.037	Beta	Ara, 2010 (26)
Post-MI/stroke	0.612	0.520	0.704	0.092	Beta	Sullivan, 2005 (27)
Mortality Rates						
Non-CV	Non-CV * 2.0	NA	NA	NA	NA	Statistics Canada (29)
1st MI	Age-specific	NA	NA	NA	NA	Johansen, 2002 (43)
Post MI	Non-CV * 3.7	NA	NA	NA	NA	Statistics Canada (29)
1st Stroke	Age-specific	NA	NA	NA	NA	Holroyd-Leduc.2000 (44)
Post Stroke	Non-CV * 2.1	NA	NA	NA	NA	Statistics Canada (29)
Post MI-Stroke	Non-CV * 3.7	NA	NA	NA	NA	Statistics Canada (29)
Mortality Multiplier						
ECVD	2.0	1.39	2.61	0.306	Gamma	Lampe, 2000 (30)
MI	3.7	2.68	4.72	0.250	Gamma	Lampe, 2000 (30)
Stroke	2.1	1.45	2.75	0.326	Gamma	Dennis, 1993 (31)
Discount rate	0.015	0	0.03	NA	NA	CADTH (28)

A10: atorvastatin 10 mg; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; DSA: deterministic sensitivity analysis; ECVD: established cardiovascular disease; MI: myocardial infarction; NA: not applicable; NT: novel therapy; OCCI: Ontario Case Costing Initiative; RAMQ: Régie de l'assurance maladie du Québec; RT: reference treatment.

Table 3. Theoretical costs and benefits of add-on NT based on an acquisition cost of \$7,000 and a minimal relative risk reduction for cost effectiveness at each of three predefined WTP thresholds

Strategy	WTP (\$/QALY)	Relative risk reduction	Total Cost (\$)	Incremental Cost (\$)	Total QALY	Incremental QALY
RT	50,000	0.58	8,615	68,476	6.06	1.37
RT + NT			77,091		7.43	
RT	100,000	0.78	8,615	62,990	6.06	0.63
RT + NT			71,605		6.69	

NT: novel therapy; QALY: quality-adjusted life years; RT: reference treatment; WTP: willingness to pay.

Figure 1. Markov model structure. The cohort starts at ECVD state and patients were assumed to stay in their respective health states for the entire 1-year. After each cycle, patients can stay in the same ECVD state or suffer an acute MI or acute stroke or death. Then, patients may transition into their respective post-CVE state on the following cycle. In the post-CVE state, patients can either stay in this state or develop an acute CVE. If they develop a different CVE, i.e. MI and stroke or stroke and MI, they will transition to the post-MI/stroke state. All patients are at risk of all-cause mortality in every cycle. Arrows pointing towards the same health state represent patients remaining in that particular state. One-way arrows represent the transition only in one direction and two-way arrows represent the possible transition to previous states. The squares represent the acute CVE allowing the transition to other states. ECVD Established Cardiovascular Disease; MI: Myocardial Infarction.

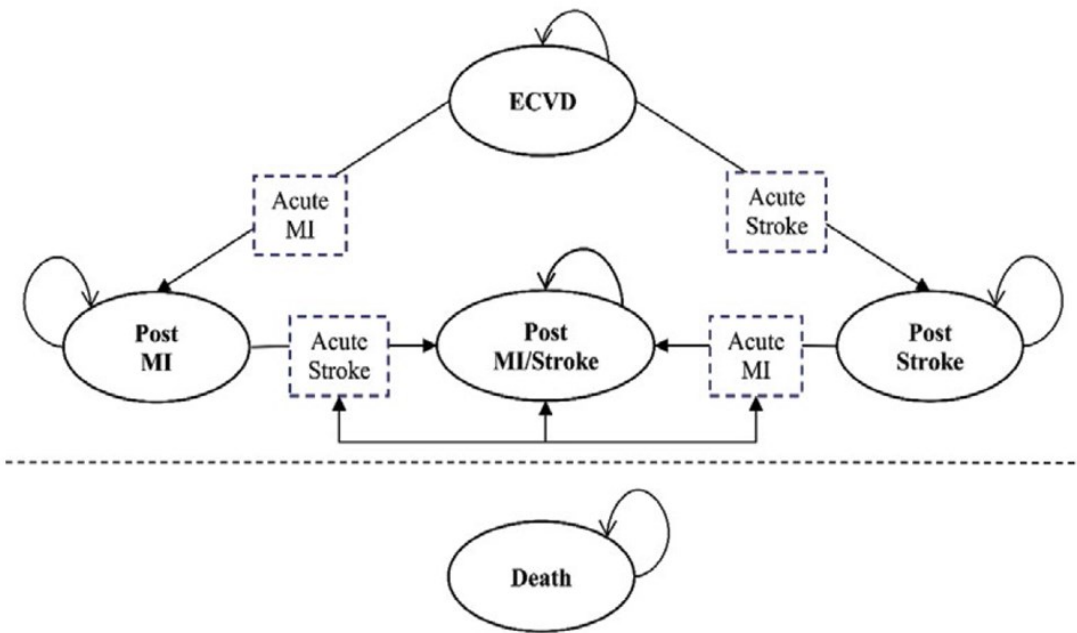


Figure 2. Relationship between the ICER, NT cost and NT relative risk reduction. (A) Different efficacies of the NT were entered in the model (0.40 to 0.90) to assess the corresponding ICER by fixing the NT cost at \$7,000. The rectangles show the NT relative risk reductions for two different ICERs thresholds of \$50,000/QALY, and \$100,000/QALY respectively. (B) NT cost variation from \$1,000 to \$11,000 in relation to their respective relative risk reductions by fixing the two ICERs mentioned above. ICER Incremental Cost-Effectiveness Ratio; QALY Quality-adjusted life years; NT Novel Therapy.

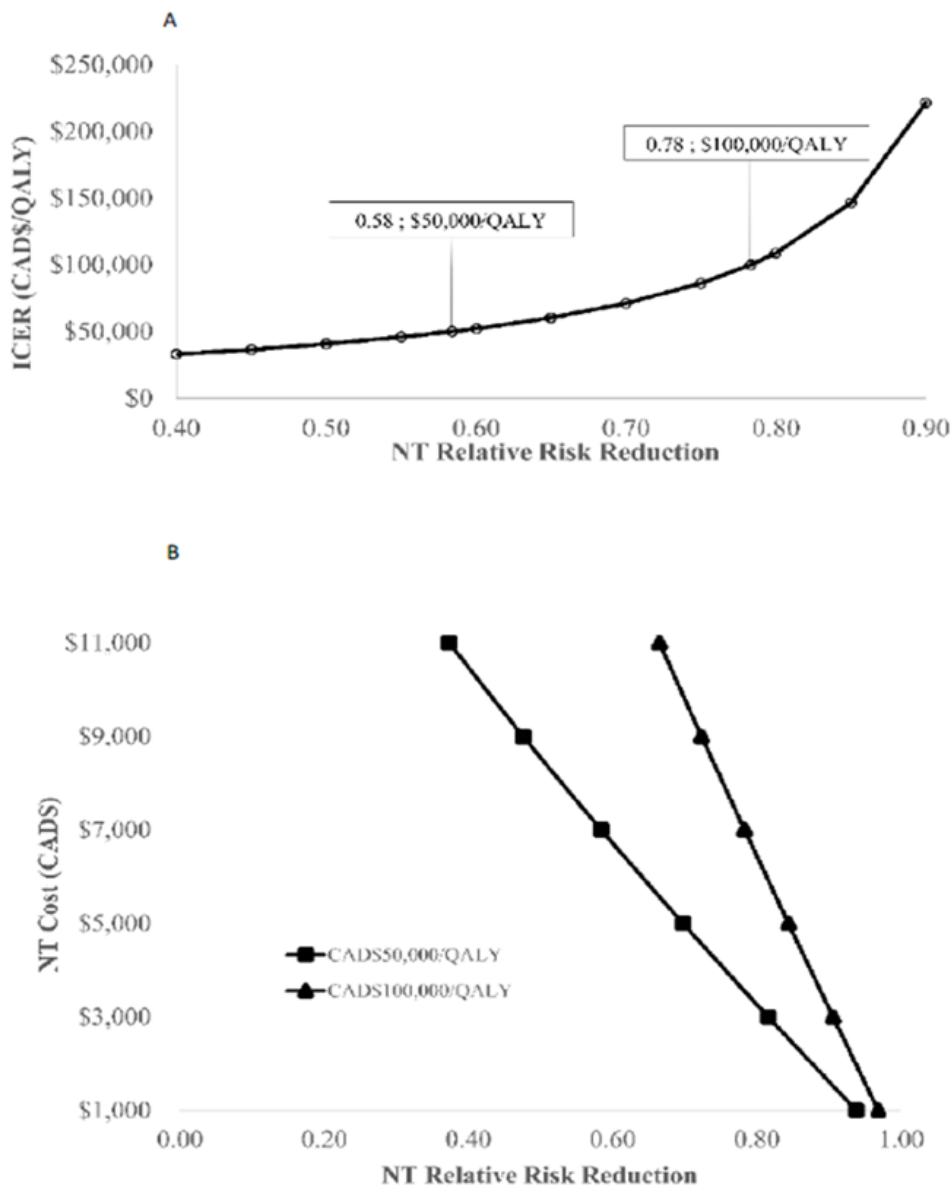
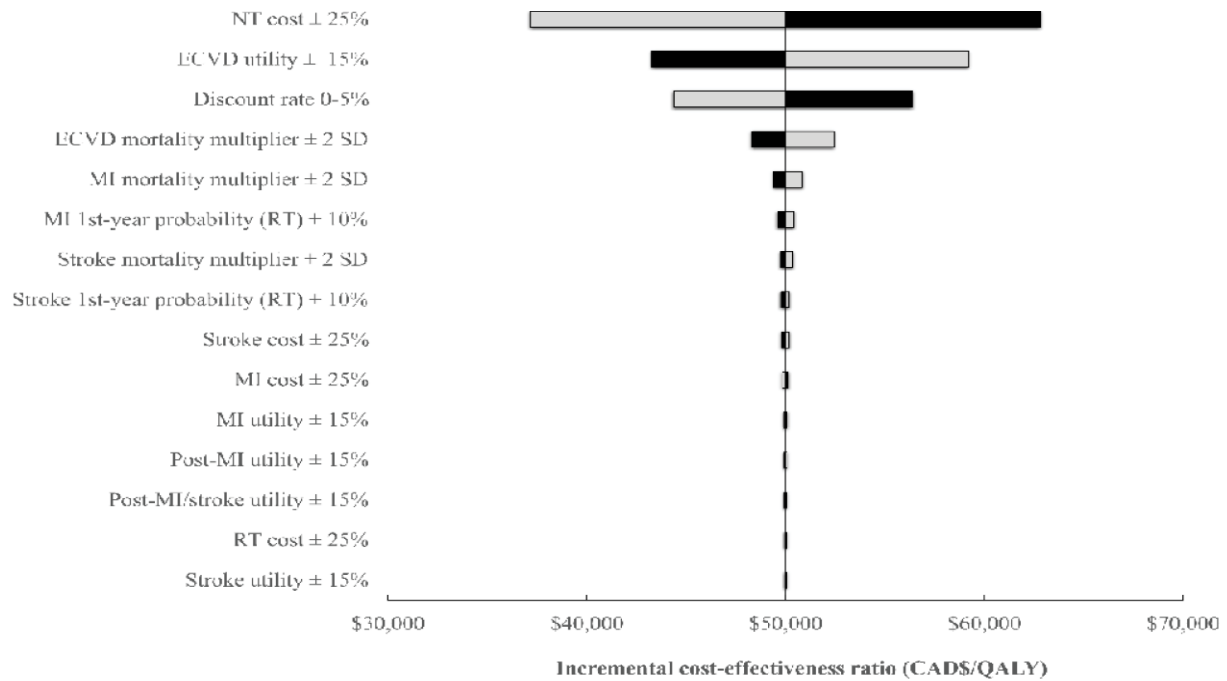


Figure 3. Results from deterministic sensitivity analysis presenting the 15 most influenceable parameters in the model by fixing the ICER at \$50,000/QALY. ECVD Established Cardiovascular Disease; MI Myocardial Infarction; NT Novel Therapy; RT Reference Treatment; SD Standard Deviation. Black rectangles represent an increase (higher cost, discount rate, probabilities, mortality multipliers and better utility), while grey ones a decrease on the parameter value.



Chapitre 8. Article III: Economic evaluation of evolocumab in secondary prevention of cardiovascular disease from a Canadian healthcare perspective

Co-auteurs: Fiorella Fanton-Aita, Alexis Matteau, Dominic Mitchell, Jason R. Guertin, Jacques LeLorier and Jaime J. Caro

Cet article présente une analyse de coût-utilité comparant l'ajout d'un médicament efficace mais dispendieux au traitement de référence, défini par des statines, chez les patients en prévention secondaire de MCV n'atteignant pas les niveaux des LDL visés. Cet article sera soumis au journal *Medical Decision Making*.

Economic evaluation of evolocumab in secondary prevention of cardiovascular disease from a Canadian healthcare perspective

Fiorella Fanton-Aita, MSc^{1,2,3}, Alexis Matteau, MD, MSc^{1,2,4}, Dominic Mitchell, PhD^{1,2,5}, Jason R. Guertin, PhD^{6,7}, Jacques LeLorier, MD, PhD^{1,2} and J. Jaime Caro^{8,9,10}

¹ Faculté de médecine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada. ² Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada. ³ Pfizer Canada, Kirkland, QC, Canada. ⁴ Division of Cardiology, Department of Medicine, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada. ⁵ Logimetrix inc, Repentigny, QC, Canada. ⁶ Department of Social and Preventive Medicine, Université Laval, Quebec City, QC, Canada. ⁷ Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval, Axe Santé des Populations et Pratiques Optimales en Santé, Hôpital du St-Sacrement, Quebec City, QC, Canada. ⁸ Department of Epidemiology and Biostatistics, McGill University, Montreal, QC, Canada. ⁹ Health Policy, London School of Economics, London UK. ¹⁰ Evidera, Waltham, MA, USA.

Keywords: Economic evaluation, cost-utility, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor, evolocumab, cardiovascular diseases, Discretely Events Condition Events (DICE), simulation, myocardial infarction, stroke, secondary prevention, Canada.

Running title: Cost-utility of evolocumab in Canada

Funding: This research was supported by a grant from Genome Canada and Genome Québec. Jason R. Guertin is a junior research scholar from the Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS). Development of the DICE methodology is supported by funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under grant agreement No 779312.

Declaration of authors: Fiorella Fanton-Aita is a current employee at Pfizer Canada but her work has not influenced the methods, results or interpretation of this study. J. Jaime Caro is employed by a consultancy firm that provides modeling services to industry. Alexis Matteau,

Jason R. Guertin, Dominic Mitchell and Jacques LeLorier declare that they have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this manuscript.

Author contributions: Fiorella Fanton-Aita contributed to the conception and design of the study, data acquisition, as well as analysis and interpretation of data. J. Jaime Caro contributed to the conception and design of the DICE model. Dominic Mitchell contributed to data analyses of survival curves. All authors contributed to the drafting of the article and final approval.

Abstract

Background:

Cardiovascular diseases (CVDs) are the second-highest cause of mortality in Canada. CVD and is preventable, in part, by reducing low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the bloodstream. Inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) has been shown to lower LDL-C, and the occurrence of cardiovascular events. Our study aims to evaluate the cost-utility of the PCSK9 inhibitor evolocumab in addition to statins, compared to statins alone, in secondary prevention for patients who are unable to achieve guideline-recommended LDL-C levels.

Methods:

A model was designed and implemented using Discretely Integrated Condition Event simulation, considering CVD events occurring over a patient's lifetime and analyzed from the perspective of a public payer in Canada. Patients characteristics were derived from the FOURIER study. Time-to-event equations and utilities were taken from the published literature. All-cause mortality and costs, including hospitalizations and cardiovascular event management, were obtained from Canadian data.

Results:

When comparing evolocumab added to statins versus statins alone, an incremental cost of \$68,708 and an incremental effectiveness of 0.218 quality-adjusted life years (QALYs) were obtained, yielding an incremental cost effectiveness ratio (ICER) of \$314,828/QALY gained. Deterministic sensitivity analysis showed that stroke hazard ratio, utility of established CVD and discount rate were the most influential parameters. Probabilistic sensitivity analysis demonstrated that, at its current price, the ICER for evolocumab exceeded \$100,000/QALY in all iterations.

Interpretation:

Based on our estimates, evolocumab is not cost-effective. Substantial differences in parameters, namely a significant drop in drug price (>65% reduction), would be required for it to be considered cost-effective at generally accepted thresholds.

INTRODUCTION

Cardiovascular disease (CVD) has a high prevalence and is the main cause of death worldwide.¹ In 2017, it was estimated that over 17 million people died from CVDs, representing 31% of deaths globally. Of these CVD deaths, 85% were caused by heart attacks and strokes.¹ In Canada, CVD is responsible for 33% of deaths and is the second-highest cause of mortality.² Cardiovascular disease is the leading reason for hospitalization in Canada, and its costs exceeds \$20.9 billion yearly for prescription drugs as well as disability expenditures.³ One of the most common risk factors of CVD is elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C).^{4,5} The inhibitors of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, also known as statins, have shown to significantly lower LDL-C and reduce CVD risk.⁶ They are the gold-standard treatment for hypercholesterolemia disorders.⁷ However, it has been estimated that only 54% of statin-treated patients achieve LDL-C targeted levels.⁸

A new class of lipid-lowering drug, monoclonal antibodies against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), has shown to be effective in lowering LDL-C.^{9,10} The Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER) trial randomized 27,564 high-risk patients with CVD and a baseline LDL-C level above 2.30 mmol/L despite receiving moderate- or high-intensity statin therapy to evolocumab or placebo.¹¹ The FOURIER trial showed that evolocumab significantly reduced the combined endpoint of cardiovascular (CV) death, myocardial infarction (MI) or stroke by 20% (hazard ratio 0.80, 95% confidence interval [CI], 0.73 to 0.88) at a median follow-up period of 26 months. Since 2016, PCSK9 inhibitors have been reimbursed by some provincial drug benefit programs in Canada under limited-use and special authorization conditions due to their high prices.¹²

In an era of increasing healthcare expenditures and limited financial resources, pharmacoeconomic evaluations help decision makers confronting choices in regards to accessibility to medicines. The Markov model is the most frequent method used in pharmacoeconomics for health technology assessment. This type of model has major limitations because it fails to consider events (instead, it considers health states) and imposes severe assumptions in terms of homogeneity of the cohort in terms of risk factors.¹³ Discretely Integrated Condition Event (DICE) simulation is a recently introduced method that addresses

modeling requirements in a straightforward way. The DICE simulation avoids Markov assumptions such as considering events as mutually exclusive states, adding a half-cycle correction and having no memory.¹⁴ Methods that handle the lack of memory in a Markov model exist, such as tunnel states or tracker variables, however, they will quickly become a computational burden.¹³ The DICE method has proven its flexibility in expanding a Markov model to include events.¹⁵

This study aimed to evaluate the cost-utility of the PCSK9 inhibitor evolocumab added to statins versus statins alone in preventing CV events in patients with known and stable CVD (i.e. secondary prevention) who are unable to achieve targeted LDL-C levels, from the perspective of a public payer in Canada.

METHODS

A cost-utility analysis was conducted using DICE simulation. It compared evolocumab plus atorvastatin 80 mg (A80) to A80 alone for secondary prevention of CVD in patients not having achieved target LDL-C levels.

Population

A hypothetical patient population mimicking the risk factor profiles observed in the FOURIER trial was created. These patients had LDL-C levels of 2.4 mmol/L on average, levels that suggest a need for add-on therapy based on the Canadian Cardiovascular Society Guidelines, which recommend a LDL-C target level of 2.0 mmol/L for patients in secondary CVD prevention.⁷ This population was on average 62.5 years of age, 57% were male, and 62% had a previous hospitalization due to MI; the remaining 38% had a prior stroke.¹⁶

Model Design

The DICE model was designed to simulate the patients' trajectory in terms of additional CV events (MI, stroke) and all-cause death. Figure 1 shows the possible pathways. The model was implemented in 2010 MS Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). It consists of the events Initiate Treatment, MI, Stroke, Stroke post-MI, MI post-Stroke and Death, as well as the model events Start and End. The time of occurrence of CV events is selected for each patient

from distributions represented by equations derived from the observed survival curves for each event.¹⁷ Event times for MI, Stroke and Stroke post-MI were fitted using a log-logistic distribution while MI post-Stroke and all-cause Death after CV events were fitted using a Weibull distribution. All-cause mortality for the general population was estimated by fitting a Gompertz¹⁸ distribution to Statistics Canada life tables.¹⁹ The earliest time between death after CV events and general all-cause death was considered as the death time. It was assumed that when a patient had a third CV event in the model, death occurred immediately. The distributions were selected because they were the best fit and have been described in depth elsewhere.²⁰

The consequences of each event are tabulated as text expressions, which are converted by the DICE macro into executable formulas. For example, in the event Initiate Treatment, the expression $(\text{vbaRandMI}^{-1}-1)^{1/\text{betaMI}} * (\text{alphaMI}/\text{HRMI}) + \text{Time}$ uses a random number (vbaRandMI) to select a time to MI from the log-logistic distribution given by betaMI and alphaMI, adjusted by the hazard ratio for the treatment (HRMI). The expression is entered as text so that the macro can activate each one in sequence. The DICE macro is freely available to anyone who wants to execute a DICE model (downloadable from <https://www.evidera.com/dice/>).

Information in a DICE model is stored in Conditions. Apart from the patient characteristics in the Profiles, there were Conditions representing CV status, as well as CV management costs, utilities, hazard ratios, cost of treatment, and discount rate (Table 1). Time-to-event distribution parameters, time horizon and random numbers used to select specific values from distributions were also part of the Conditions.

Efficacy

The efficacy of evolocumab was estimated in the FOURIER trial¹¹ as a hazard ratio of 0.73 for MI and 0.79 for stroke. As the trial did not show a statistically significant reduction in mortality, no direct protection against mortality from evolocumab was incorporated in the model.

Costs

All costs are presented in Table 1. As the patients modeled already have established CVD at the Start, a cost for the ongoing management of previous MI²¹ and stroke²² was attributed to each patient's profile at the model initiation. For new CV events, an acute cost taken from the same

sources was assigned.^{21,22} Additionally, it was assumed that a new event would increase management costs. This increase was estimated as 14.4% for a new MI and 83.5% for a new stroke.^{21,22} Annual acquisition costs of both drugs were derived from public sources.²³

Health Utilities

Health utilities for MI, stroke and MI/stroke were obtained from Sullivan et al.²⁴ Considering that patients entering the model had CVD, the baseline utility was estimated to be less than one. It was assumed that this dropped further with a new MI or a new stroke and even more if both occurred; however, second and third events of the same type did not lead to additional decreases.

Analyses

The base case simulated 1,000 patients over a lifetime period (i.e. 40 years), first with A80 alone and then with the addition of evolocumab. In deterministic sensitivity analyses (DSA), parameters were varied through a range of $\pm 20\%$ of their base case value, except for costs, which were varied from 75% to 200% to consider skewness in healthcare costs.²⁵ Evolocumab was only varied to 75% of its base case value. The discount rate was varied from 0% to 3%, per Canadian guidelines.²⁶ The DSA results are presented in a tornado diagram. A probabilistic sensitivity analysis (PSA) was performed by conducting 1,000 replications of the model where parameter values were selected randomly from specified distributions (Table 1). Distributions for MI and stroke hazard ratio were bounded below to twice the standard deviation and to 1 above. Increase in management cost due to suffering an additional CV event was varied between half and double its value, to account for greater uncertainty in these estimates. Uncertainty in parameters for CV event and mortality distributions was not considered because their uncertainty was unknown as the source data were unavailable. Scenario analyses were performed to assess maximum evolocumab price at willingness-to-pay (WTP) of \$50,000 and \$100,000 per QALY.

RESULTS

Base case analysis

Evolocumab prevented 79 CV events over the time horizon: 19 MI, 46 strokes and 14 MI plus stroke (Table 2). This led to an incremental cost of \$68,812 and a gain of 0.230 QALYs, yielding an ICER of \$314,828 per QALY (Table 3), at a discount rate of 1.5%. No direct effect on mortality was assumed as the results from the FOURIER trial were not significant, however, death could be prevented by reducing the occurrence of MI and stroke.

Sensitivity analysis

The inputs influencing the model the most are the hazard ratio for stroke, the established CVD utility, and the discount rate (Figure 2). In the DSA, the values ranged from \$186,982/QALY to \$622,828/QALY, both extremes obtained from varying the hazard ratio of stroke (to 0.63 and to 0.95, respectively). An additional scenario analysis showed that changing the cost of managing an additional MI and stroke made very little difference in the ICER.

In the PSA, the QALYs gained varied from 0.168 to 0.284, while the incremental costs varied much less (between \$65,128 and \$72,968), leading to ICERs between \$240,427 and \$416,669 per QALY gained. At a WTP of \$100,000 per QALY, evolocumab was not cost-effective, as shown in Figure 3. In order to be cost-effective at a WTP of \$100,000/QALY, our model suggests a yearly evolocumab maximal price of \$2,290 per patient; to meet a threshold of \$50,000/QALY, it should not exceed \$1,225.

INTERPRETATION

Our cost-utility analysis shows that, at its current price, evolocumab in addition to statins is not a cost-effective option for secondary prevention of CVD in stable patients unable to achieve LDL-C target levels. Substantial price reductions would be required to attain WTP thresholds commonly used in Canada.

In Canada, Lee et al. estimated the cost per life-year gained for secondary prevention with evolocumab as \$299,482 at an annual treatment cost of \$7,500.²⁷ Despite the fact that they assessed a different outcome, their threshold price estimations for a 75% chance that evolocumab is cost-effective at \$50,000 and \$100,000 per life-year gained respectively were similar to the ones we obtained using a QALY outcome in cost-utility analysis. In the United States, several studies in regards to evolocumab's cost-effectiveness were published before the

final results of the PCSK9 inhibitors efficacy trials were available.²⁸⁻³¹ However, two pharmacoeconomic models were updated with the efficacy data obtained from FOURIER. Kazi et al. estimated an ICER of US\$450,000/QALY with an annual cost of evolocumab set at US\$14,542.³² They also estimated that, in order to attain a threshold of US\$100,000/QALY, the annual cost of evolocumab would need to be reduced by 71%, resulting in a cost lower than US\$4,215. Fonarow et al. incorporated an annual list price reduction for evolocumab of 60% (US\$5,850), which was made in October 2018 across the United States.³³ Consequently, they estimated an ICER of US\$56,655/QALY. When comparing these results to the ones in the present analysis, it can be concluded that the price of evolocumab would need to be reduced by an estimated 60% to 70% in order to be considered cost-effective.

Our study presents some advantages and limitations. The present cost-utility analysis is the first analysis evaluating PCSK9 inhibitors added to statins in comparison with statins alone in Canada. Additionally, we present a new methodology in economic evaluation of health technologies which contributes to explore new approaches in this setting to better represent reality. Indeed, DICE allows the inclusion of time-to-event data instead of fixed probabilities, which are used in the Markov approach. Using the DICE simulation method allowed a complex discrete event simulation to be implemented in a simple spreadsheet. The model permits integration of the FOURIER efficacy data with patients' characteristics and other inputs from a Canadian perspective.

An important limitation is the assumption that preventing CV events does not reduce CV mortality. Although this is consistent with the results of the FOURIER trial (i.e. hazard ratio for cardiovascular death 1.05 [95% CI 0.88-1.25] and death from any cause 1.04 [95% CI 0.91-1.19]), it may be questioned clinically. FOURIER trial was powered for composite outcomes and due to the lack of more robust data for single outcomes, our hypothesis remained consistent with published results. However, evolocumab may have an effect on mortality but this will need to be explored following additional results from subsequent clinical studies. Such limitation also applies to the other subcomponents of the composite outcomes (i.e. MI and stroke). Other limitations in our model include the fact that MI and stroke were the only CV events considered. Moreover, only the combination of MI and stroke had an impact on utility values, although the impact on the ICER was low. Additionally, it was assumed that all patients stayed on therapy

throughout the model's time horizon and for atorvastatin at the maximum dose. Some patients may not tolerate this dose and will use a lower dose; however, this was not considered in the model. If these limitations are addressed, the ICER for evolocumab would decrease. Nonetheless, it is unlikely that it would reach the thresholds at the current evolocumab price. The model also excludes the possibility of switching between therapies. Furthermore, LDL-C levels were not modeled explicitly making it impossible to explore other effects than those obtained in the FOURIER trial. Lastly, sensitivity analyses could not be performed on the parameters defining distributions as we did not possess the source data to obtain the uncertainty. Nevertheless, in a previous study, assumptions were made about this uncertainty but resulted in no major influence.¹⁷ Statins are all generic in Canada, and thus their costs are similar regardless of strength. For instance, in the province of Quebec, atorvastatin acquisition cost per mg varies between \$0.1743 for 10 mg and \$0.2342 for 80 mg.²³

Another therapy of the same class, alirocumab, has shown to cause a major reduction in LDL-C in high-risk CV patients and to significantly reduce CV events (composite of nonfatal MI, fatal or nonfatal stroke, unstable angina needing hospitalization or death from coronary heart disease) over 2.8 years.³⁴ In the ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) study, alirocumab added to statins resulted in a hazard ratio for the primary endpoint of 0.85 (95% CI 0.78 – 0.93). When compared to the FOURIER study results, ODYSSEY OUTCOMES showed a reduction in all-cause and CV mortality. The latter study showed a hazard ratio of 0.88 (95% CI 0.74 – 1.05) for death from CV causes and of 0.85 (95% CI 0.73 – 0.98) for death from any cause. If a reduction in mortality were assumed for evolocumab, then the ICER estimated in our model would improve as noted above. Moreover, alirocumab has shown to reduce death showing a hazard ratio of 0.83 (95% CI 0.71 - 0.97). Further studies using a three-pronged approach are needed to identify the economic value when comparing alirocumab, evolocumab and statins in stable patients like in the FOURIER trial.

In conclusion, evolocumab added to statins for stable patients in secondary prevention was not cost-effective in the Canadian setting at its actual listing price. It is possible that longer-term studies will demonstrate further efficacy that would improve cost-effectiveness. Perhaps this

can be demonstrated using real-world data, as PCSK9 inhibitors are already prescribed in Canada.

REFERENCES

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Available at: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Accessed January 26, 2019.
2. Statistics Canada. Table 13-10-0394-01 Leading causes of death, total population, by age group. Available at: <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tb11/en/tv.action?pid=1310039401>. Accessed June 22, 2019.
3. Heart and Stroke Foundation. Getting to the Heart of the Matter. Solving Cardiovascular Disease Through Research. 2015 Report on the Health of Canadians. Available at: <https://www.heartandstroke.ca/-/media/pdf-files/canada/2017-heart-month/heartandstroke-reportonhealth-2015.ashx?la=en&hash=5814B30179B3D77A960E57E7866D2B645B5BD960>. Accessed January 26, 2019.
4. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *Jama*. 1984;251(3):351-364.
5. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *Jama*. 1984;251(3):365-374.
6. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2016;316(12):1289-1297.
7. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *The Canadian journal of cardiology*. 2016;32(11):1263-1282.
8. Ur E, Langer A, Rabkin SW, Calciu C-D, Leiter LA, on behalf of the Can ASI. Achieving cholesterol targets by individualizing starting doses of statin according to baseline low-density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease risk category: The CANadians Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration (CanACTFAST) study. *The Canadian journal of cardiology*. 2010;26(2):80-86.

9. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC medicine*. 2015;13:123.
10. Nissen SE, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, et al. Comparison of PCSK9 Inhibitor Evolocumab vs Ezetimibe in Statin-Intolerant Patients: Design of the Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin-Intolerant Subjects 3 (GAUSS-3) Trial. *Clinical cardiology*. 2016;39(3):137-144.
11. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722.
12. IQVIA Database. Evolocumab and Alirocumab. Accessed January 26, 2019.
13. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, et al. State-Transition Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. *Value in Health*. 2012;15(6):812-820.
14. Caro JJ. Discretely Integrated Condition Event (DICE) Simulation for Pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(7):665-672.
15. Caro JJ, Moller J. Adding Events to a Markov Model Using DICE Simulation. *Med Decis Making*. 2017:272989x17715636.
16. Public Health Agency of Canada. 2009 Tracking Heart Disease and Stroke in Canada. Ottawa: Minister of Health; 2009.
17. Mitchell D, Guertin JR, Dubois A, et al. A Discrete Event Simulation Model to Assess the Economic Value of a Hypothetical Pharmacogenomics Test for Statin-Induced Myopathy in Patients Initiating a Statin in Secondary Cardiovascular Prevention. *Molecular diagnosis & therapy*. 2018.
18. El-Gohary A, Alshamrani A, Al-Otaibi AN. The generalized Gompertz distribution. *Applied Mathematical Modelling*. 2013;37(1):13-24.
19. Statistics Canada. Table 13-10-0114-01 Life expectancy and other elements of the life table, Canada, all provinces except Prince Edward Island. Available at: https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/en/cv.action?pid=1310011401&request_locale=en. Accessed June 15, 2019.
20. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press; 2006.

21. Cohen D, Manuel DG, Tugwell P, Sanmartin C, Ramsay T. Direct healthcare costs of acute myocardial infarction in Canada's elderly across the continuum of care. *The Journal of the Economics of Ageing*. 2014;3:44-49.
22. Mittmann N, Seung SJ, Hill MD, et al. Impact of disability status on ischemic stroke costs in Canada in the first year. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2012;39(6):793-800.
23. Regie de l'assurance maladie du Quebec. Liste des médicaments. Dernière mise à jour : le 18 décembre 2019. Disponible sur:
<http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/publications/citoyens/publications-legales/Pages/liste-medicaments.aspx>. Consulté le 29 décembre 2019.
24. Sullivan PW, Lawrence WF, Ghushchyan V. A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. *Medical care*. 2005;43(7):736-749.
25. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9841):581-590.
26. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [4rd Edition]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2017.
27. Lee TC, Kaouache M, Grover SA. Evaluation of the cost-effectiveness of evolocumab in the FOURIER study: a Canadian analysis. *CMAJ open*. 2018;6(2):E162-e167.
28. Arrieta A, Page TF, Veledar E, Nasir K. Economic Evaluation of PCSK9 Inhibitors in Reducing Cardiovascular Risk from Health System and Private Payer Perspectives. *PloS one*. 2017;12(1):e0169761.
29. Toth PP, Danese M, Villa G, et al. Estimated burden of cardiovascular disease and value-based price range for evolocumab in a high-risk, secondary-prevention population in the US payer context. *Journal of medical economics*. 2017;20(6):555-564.
30. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Jama*. 2016;316(7):743-753.

31. Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, et al. Cost-effectiveness of Evolocumab Therapy for Reducing Cardiovascular Events in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiology*. 2017;2(10):1069-1078.
32. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, et al. Updated Cost-effectiveness Analysis of PCSK9 Inhibitors Based on the Results of the FOURIER Trial. *Jama*. 2017;318(8):748-750.
33. Fonarow GC, van Hout B, Villa G, Arellano J, Lindgren P. Updated Cost-effectiveness Analysis of Evolocumab in Patients With Very High-risk Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiology*. 2019.
34. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097-2107.

Tables

Table 1: Conditions and Events values

Parameters	Base case	Low value	High value	Alpha	Beta	Distribution	Source
<i>Patient characteristics</i>							
Gender (% male)	57.0%	not varied		n/a	n/a	Not varied	PHAC, 2009 ¹⁶
Patients with CVD history	62.0%	not varied		n/a	n/a	Not varied	PHAC, 2009 ¹⁶
<i>Evolocumab Efficacy</i>							
HR Myocardial infarction	0.73	0.58	0.88	0.074*		Normal	Sabatine et al. 2017 ¹¹
HR Stroke	0.79	0.63	0.95	0.081*		Normal	Sabatine et al. 2017 ¹¹
<i>Costs</i>							
Atorvastatin 80mg	\$86	\$64	\$171	1	\$86	Gamma	RAMQ, 2019 ²³
Evolocumab	\$6,572	\$4,929	\$6,572	n/a	n/a	Not varied	RAMQ, 2019 ²³
Post myocardial infarction	\$1,549	\$1,162	\$3,098	n/a	n/a	Not varied	Cohen et al. 2014 ²¹
Post Stroke	\$24,324	\$21,273	\$56,728	n/a	n/a	Not varied	Mittman et al. 2012 ²²
Myocardial infarction	\$24,313	\$6,369	\$16,984	1	24,313	Gamma	Cohen et al. 2014 ²¹
Stroke	\$64,856	\$7,823	\$20,862	1	64,856	Gamma	Mittman et al. 2012 ²²
<i>Utilities</i>							
ECVD	0.778	0.6224	0.93	9.038	2.579	Beta	Sullivan et al., 2005 ²⁴
Myocardial infarction	0.651	0.5208	0.78	14.750	7.907	Beta	Sullivan et al., 2005 ²⁴
Stroke	0.639	0.5112	0.77	24.223	13.684	Beta	Sullivan et al., 2005 ²⁴
Myocardial infarction /Stroke	0.612	0.4896	0.73	16.558	10.497	Beta	Sullivan et al., 2005 ²⁴
Discount rate	1.5%	0.0%	3.0%	n/a	n/a	Not varied	CADTH, 2017 ²⁶

*These values represent the standard error values used in probabilistic sensitivity analysis. All costs were adjusted to 2018 CDN dollar. CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CVD: cardiovascular disease; ECVD: established CVD; HR: hazard ratio; OCCI: Ontario Case Costing Initiative; RAMQ: *Régie de l'assurance maladie du Québec*.

Table 2: Cardiovascular cases and deaths prevented with evolocumab

Therapy	Total CVE	MI	Stroke	MI/Stroke	Stroke/MI	Total Deaths
A80	602	143	397	11	51	977
A80 + evolocumab	523	124	351	8	40	975
Differential	-79	-19	-46	-3	-11	-2

A80: atorvastatin 80 mg; CVE: cardiovascular events; MI: myocardial infarction.

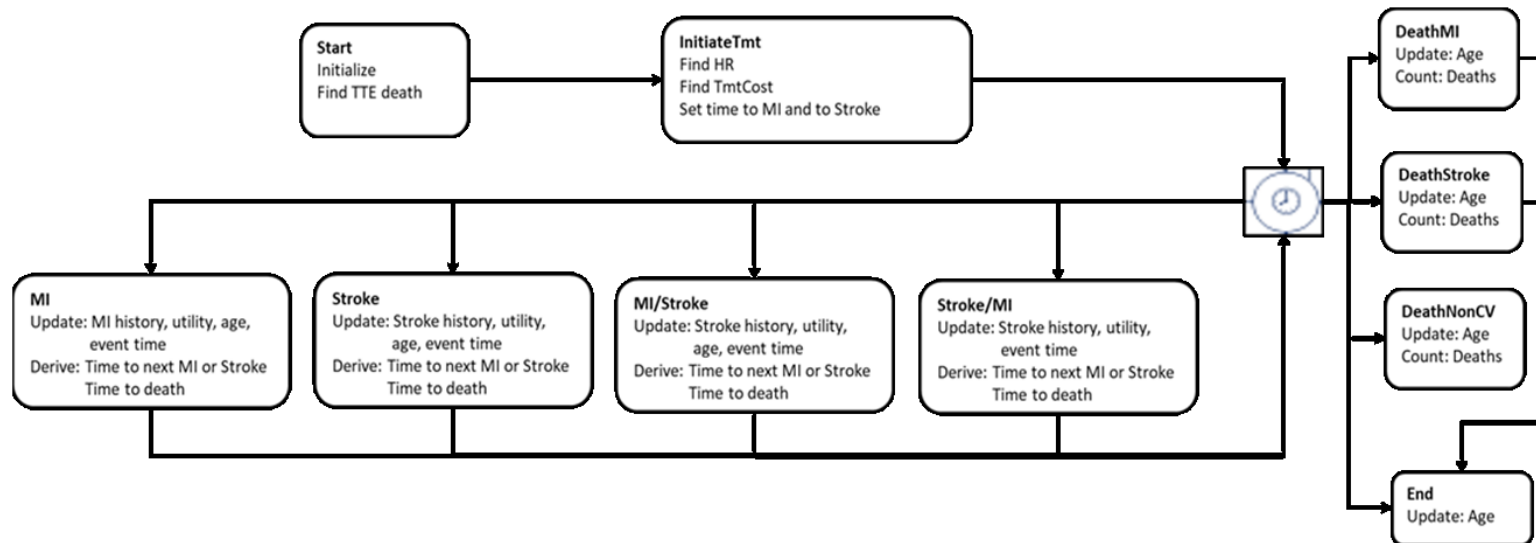
Table 3: Base case economic results

Therapy	Total QALY	Incremental QALY	Total cost	Incremental cost	ICER
A80	7.94		\$160,602		
A80 + evolocumab	8.16	0.218	\$229,309	\$68,708	\$314,828/QALY

A80: atorvastatin 80 mg; ICER: incremental cost-effectiveness ratio; QALY: quality-adjusted life years.

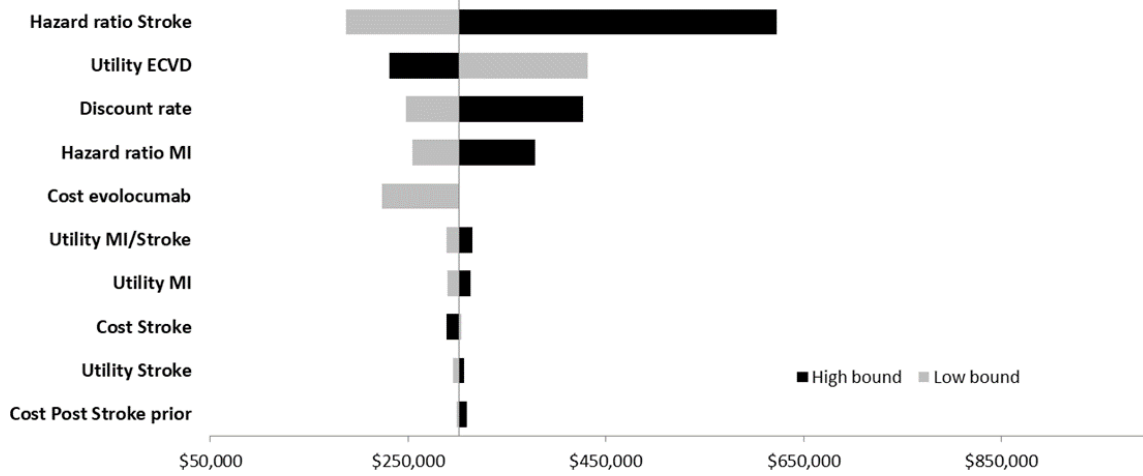
Figures

Figure 1: DICE diagram illustrating its main components and the connections between them. *Events* are represented by boxes (*Events* names are in bold) and the main *Conditions* affected are below the *Event* name



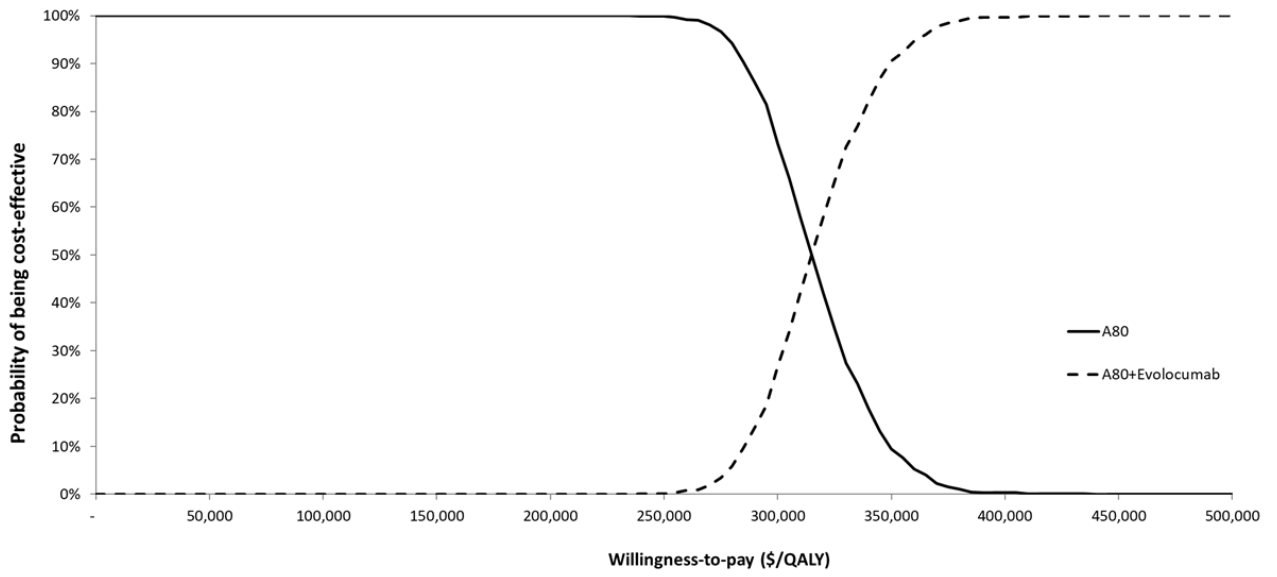
CV: cardiovascular; HR: hazard ratio; MI: myocardial infarction; Tmt: treatment; TTE: time-to-event. The clock icon represents the recording of time at the occurrence of the event as well as the intermediate counting of costs and quality-adjusted life years.

Figure 2: Tornado diagram of the effect of varying inputs on the ICER comparing evolocumab added to atorvastatin 80 mg with atorvastatin 80 mg alone



ECVD: established cardiovascular disease; MI: myocardial infarction.

Figure 3: Cost-effectiveness acceptability curve



A80: atorvastatin 80 mg; QALY: quality-adjusted life years.

Chapitre 9. Discussion

Comme mentionné dans le Chapitre 1, l'objectif principal de cette « thèse rédigée par articles » était d'explorer la pharmacoeconomie des thérapies ayant démontrée une efficacité clinique très attrayante dans le traitement préventif des MCV, mais qui présentent un coût important, constituant ainsi un défi pour les preneurs de décision et leur budget. Étant donné l'absence de résultats concrets sur les iPCSK9 concernant l'efficacité cardiovasculaire à l'époque, nous avons décidé de l'adresser comme une « nouvelle thérapie », tel que présenté dans les Articles I et II. Suite à l'obtention de résultats positifs concernant l'efficacité dans la réduction d'évènements cardiovasculaires,¹⁰ la pharmacoeconomie des thérapies inhibant la PCSK9 a été concrètement étudiée. Cette dernière partie se réfère à la réalisation de l'Article III. Les sections suivantes porteront sur une réflexion sur les Articles I, II et III de ma thèse.

9.1 Retour sur l'Article I

L'Article I a été conceptualisé dans le but d'obtenir une estimation théorique sur l'efficacité maximale d'une thérapie hypolipémiante. Nous avons estimé que le risque relatif maximal qu'une thérapie pourrait obtenir se situe entre 0,46 et 0,66. En d'autres termes, le risque d'être atteint d'une MCV serait réduit de 34% à 54% respectivement en prenant la nouvelle thérapie. Il est à noter que la rosuvastatine a montré une diminution du risque cardiovasculaire de 44%⁸³ chez des individus n'ayant pas eu d'évènements cardiovasculaires, suggérant que nos résultats d'efficacité théorique pouvant être atteints par une thérapie hypolipémiante semblent vraisemblables. La rosuvastatine a montré une efficacité en termes de rapport de risque instantanée de 0,56 avec un IC à 95% allant de 0,46 à 0,69 dans une étude comprenant 17 802 individus sur 1,9 années.⁸³

Les résultats d'efficacité des études FOURIER et ODYSSEY OUTCOMES, présentées à la section 9.2, diffèrent considérablement de ceux obtenus dans l'Article I. La protection contre la survenue d'évènements cardiovasculaires estimée dans l'Article I variait entre 0,46 et 0,66 tandis que la protection composite des études des iPCSK9 était de 0,85 (IC 95% 0,79 – 0,92) pour evolocumab¹⁰ et de 0,85 (IC 95% 0,78 – 0,93) pour alirocumab²³. Une des explications plausibles en ce qui a trait aux différences de protection cardiovasculaire réside dans la courte

durée (moins de trois ans) des études cliniques des iPCSK9, tandis que l'efficacité calculée dans l'Article I est estimée sur une période de 10 ans. En outre, l'efficacité obtenue dans l'Article I dérive d'un calcul algorithmique réalisé à partir de grilles cardiovasculaires en utilisant une population hypothétique en prévention primaire à haut risque de MCV. Alors que l'efficacité des iPCSK9 dérive des études randomisées contrôlées de phase 3 chez des individus en prévention secondaire ayant des niveaux des LDL contrôlés. Il se pourrait aussi que d'autres facteurs que les LDL ne soient pas affectés par les iPCSK9.

Somme toute, l'avenir dira si un jour, une nouvelle thérapie innovante pourrait atteindre une telle efficacité à prévenir les événements cardiovasculaires chez une population à haut risque.

9.2 Retour sur l'Article II

Dans la même optique que l'Article I, nous avons voulu estimer dans l'Article II quel devrait être l'efficacité clinique requise des iPCSK9 pour être considérée coût-efficace selon la perspective du payeur unique, soit celle du Ministère de la Santé au Canada. C'est important de souligner ici que, à l'époque dans laquelle cet article a été publié, l'effet sur la réduction des LDL était connu, mais l'effet sur les événements cardiovasculaires n'était pas encore connu puisque les études étaient en cours. Avec l'aide du modèle de Markov, nous avons estimé qu'à un prix annuel de l'iPCSK9 à 7 000 \$ par patient (prix hypothétique) et une propension à payer à 50 000 \$ / AVAQ et 100 000 \$ / AVAQ, la réduction du risque cardiovasculaire requise pour être coût-efficace serait de 0,58 et 0,78 respectivement. Ici, le terme cardiovasculaire englobe l'ensemble des événements définis par mort cardiovasculaire, IM et ACV.

En mars 2017, l'étude FOURIER a été publiée. Cette dernière a permis l'évaluation de l'efficacité d'un des iPCSK9, evolocumab, sur la réduction des MCV sur une période de 2,2 années.¹⁰ L'issue principale de l'étude était composée de décès cardiovasculaire, d'IM, d'ACV, d'hospitalisation causée par angine instable ou de revascularisation coronarienne. L'issue secondaire principale englobait le décès cardiovasculaire, l'IM et l'ACV. Le RRI de l'issue principale était de 0,85 avec un IC à 95% allant de 0,79 à 0,92 et celui de l'issue secondaire de 0,80 IC 95% allant de 0,73 à 0,88. En ce qui a trait aux résultats des issues individuelles, evolocumab a montré une réduction significative des IM et ACV avec un RRI de 0,73 et 0,78

respectivement. Cependant, evolocumab n'a pas montré de réduction statistiquement significative sur la mortalité cardiovasculaire, résultant dans un RRI de 1,05 IC 95 % allant de 0,88 à 1,25. La même tendance est observée pour la mortalité toute cause, résultant dans un RRI de 1,04 IC 95 % allant de 0,91 à 1,19.

À son tour, l'iPCSK9 alirocumab a montré son efficacité dans la réduction d'évènements cardiovasculaires sur une durée de 2,8 années dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES publiée en 2018.²³ L'issue principale de cette étude consistait en IM non-fatal, ACV fatal ou non-fatal, angine instable nécessitant hospitalisation ou mortalité coronarienne. Le RRI a été estimé à 0,85 avec un IC entre 0,78 et 0,93. Alirocumab a montré son efficacité à réduire la mortalité cardiovasculaire, correspondant à un RRI de 0,88 IC 95 % allant de 0,74 à 1,05. Par contre, l'IC dépasse le chiffre 1 suggérant que l'interprétation des résultats devrait se faire avec prudence puisque cette réduction n'est pas techniquement significative car l'IC inclut le chiffre 1,0. En outre, contrairement à evolocumab, alirocumab a montré une réduction significative de la mortalité toute cause avec un RRI de 0,85 IC 95 % allant de 0,73 à 0,98. Il est à noter que la mortalité cardiovasculaire est un sous-groupe de la mortalité toute cause pouvant être responsable de l'augmentation (au-delà du chiffre 1) de l'IC. Sous cet angle, ces résultats semblent suggérer qu'en augmentant la durée de l'étude, alirocumab pourrait potentiellement réduire de façon statistiquement significative la mortalité cardiovasculaire. Une nouvelle analyse de l'étude ODYSSEY OUTCOMES visant à déterminer dans quelle mesure l'alirocumab pourrait réduire les évènements cardiovasculaires et les décès toute cause a été publiée en 2019.¹¹ Cette analyse a démontré que l'alirocumab réduit les évènements cardiovasculaires majeurs (RRI de 0,87 [IC 95% 0,82 à 0,93]) ainsi que la mortalité (RRI 0,83 [IC 95% 0,71 à 0,97]).¹¹

Il faut noter que les études portant sur l'efficacité des iPCSK9 dans la réduction d'évènements cardiovasculaires ont eu une durée de moins de trois ans. Il serait intéressant de voir si l'efficacité sur la mortalité toute cause et cardiovasculaire de ces thérapies augmenterait sur une plus longue période de temps, p.ex. sur une durée de cinq ans ou plus.

Les résultats de l'Article II ont également montré que le prix de l'iPCSK9 suit une relation linéaire négative dans le modèle. Autrement dit, plus la thérapie présente une grande efficacité,

plus le prix sera élevé pour un seuil de propension à payer donné. Ceci s'explique par le fait que le RCUI consiste à diviser la différence des coûts totaux par la différence de l'efficacité. En fixant un seuil de propension à payer à 50 000 \$ par AVAQ, une thérapie très efficace pourra se permettre d'augmenter son prix tandis que le prix maximal d'une thérapie moins efficace sera moindre.

Depuis 2016, les iPCSK9, evolocumab et alirocumab, sont commercialisés et recommandés par l'ACMTS et l'INESSS dans plusieurs plans provinciaux canadiens de remboursement. Au Québec, evolocumab est remboursé chez les personnes atteintes d'HFHo et d'HFHe en tant que médicament d'exception,²⁰⁶ c'est-à-dire que le patient doit répondre à certains critères cliniques pour y avoir accès. Ces critères sont :²⁰⁶

- « Pour le traitement des personnes atteintes d'HFHo confirmée par génotypage ou par phénotypage:
 - Lors d'intolérance, de contre-indication ou inefficacité à au moins 2 hypolipémiants de classes différentes à doses optimales;

Le phénotypage est défini par les 3 éléments suivants :

- Une concentration des LDL supérieure à 13 mmol/ L avant le début du traitement;
- La présence de xanthomes avant l'âge de 10 ans;
- La présence chez les deux parents d'une HFHe confirmée. »

La recommandation de remboursement publiée par l'INESSS était conditionnelle à une diminution du coût d'evolocumab afin d'atténuer le fardeau économique.²⁰⁶ Evolocumab coûte 251,91 \$ par dose au Québec,²⁰⁷ représentant un coût annuel de 6 572 \$^{XI} par patient²⁰⁶.

^{XI} Chez un patient atteint d'HFHe, la dose d'evolocumab administré est de 140 mg toutes les deux semaines. Le coût d'une seringue de 140 mg est de 251,91\$. Donc, le coût annuel de traitement par patient avec evolocumab correspond à 6 572 \$. Chez un patient atteint d'HFHo, la dose d'evolocumab administré est de 420 mg une fois par mois, correspondant à un coût mensuel de 837 \$ par patient.²⁰⁶

En outre, alirocumab, après avoir reçu deux avis de refus, est maintenant remboursé au Québec. La valeur thérapeutique d'alirocumab dans la réduction des LDL sanguins avait été reconnue dans les précédentes demandes de remboursement, cependant la réduction d'évènements cardiovasculaires ne l'avait pas été. Grâce à des nouvelles données de l'étude ODYSSEY OUTCOMES¹¹, alirocumab a reçu une recommandation positive de l'INESSS en tant que médicament d'exception en septembre 2019 pour la prévention secondaire d'évènements cardiovasculaires (c.à.d. HF ou prévention secondaire lorsque la diminution des LDL n'est pas suffisante). Les conditions à respecter sont les suivantes :²⁰⁸

- « Pour la prévention des évènements cardiovasculaires, chez les patients :
 - Ayant subi un syndrome coronarien aigu au cours des 18 derniers mois;
et
 - Ayant des taux des LDL supérieur ou égal à 1,8 mmol/L;
et
 - Dont le contrôle de la cholestérolémie n'est pas adéquat :
 - Malgré 3 mois d'utilisation concomitante d'une statine à dose optimale et d'ézétimibe;
ou
 - Malgré 3 mois d'utilisation d'une statine à dose optimale ou d'ézétimibe en raison de contre-indication ou d'intolérance sérieuse à l'un ou l'autre de ces médicaments;
ou
 - Parce que ni une statine ni l'ézétimibe ne peuvent être utilisés en raison de contre-indication ou d'intolérance sérieuse. »

La recommandation de remboursement publiée par l'INESSS était conditionnelle à une diminution du coût d'alirocumab afin d'atténuer le fardeau économique. Suite à cette réduction, le coût d'alirocumab s'élève à 256,21 \$ par dose, soit un coût annuel de 6 754 \$.²⁰⁸

L'indication de couverture de remboursement d'alirocumab (chez les patients atteints d'HF et en prévention secondaire) est plus large que celle d'evolocumab (HF uniquement) grâce aux nouvelles données cliniques.

9.3 Retour sur l'Article III

L'Article III a permis de déterminer le RCUI de l'iPCSK9 evolocumab en prévention secondaire en utilisant la méthode de CEDI. Cette méthode est plus amicale que celle de SED et malgré le fait que cette-dernière est généralement bien acceptée, elle est difficile à programmer. L'approche de CEDI est novatrice; elle a fait preuve de flexibilité et pourrait être explorée davantage dans de futures analyses pharmacoéconomiques. Nos résultats ont montré un RCUI de 314 828 \$/AVAQ en fixant le coût d'acquisition annuel d'evolocumab à 6 572 \$ par patient. Plusieurs articles évaluant l'efficacité des iPCSK9 ont été publiés et ce, même avant que les résultats définitifs sur l'efficacité d'evolocumab et alirocumab sur des issues cliniques aient été publiés dans la communauté scientifique.²⁰⁹⁻²¹¹

À défaut d'estimer l'efficacité d'une thérapie à partir d'une efficacité incertaine, les résultats provenant de ces études doivent être interprétés avec prudence. L'efficacité des iPCSK9 est considérée comme un des facteurs ayant le plus d'influence sur le RCUI dans les évaluations pharmacoéconomiques.²¹² Ceci dit, un point important à considérer lors de l'interprétation d'évaluations pharmacoéconomiques est le fait que chaque modèle est unique au niveau de la conception de la problématique ainsi qu'au niveau des hypothèses émises. Ainsi, le concept de « *garbage in, garbage out* » doit être pris en compte lorsqu'on considère ces évaluations puisque si les intrants du modèle sont faux ou de qualité médiocre, le résultat final le sera également.

Une étude récente canadienne publiée par Lee et coll. a analysé le cout-efficacité d'evolocumab avec les données de FOURIER.²¹³ Puisque la mortalité n'était pas significative dans l'étude FOURIER, Lee et coll. ont calibré un modèle cardio-métabolique (outil validé afin d'inférer des évènements cardiovasculaires et l'espérance de vie) à la réduction des évènements non fatals observés, variant entre 20% et 25%. Les résultats ont estimé un RCEI de 299 482 \$US par année de vie gagnée, basés sur un prix annuel par patient d'evolocumab de 7 500 \$US. Cette étude a également estimé que pour avoir un coût par année de vie gagnée inférieur à 50 000 \$US et 100

000 \$US, le prix annuel d'evolocumab ne devrait pas dépasser 1 200 \$US et 2 300 \$US respectivement. Ces prix sont similaires aux prix obtenus dans nos analyses, correspondant à 1 225 \$ et 2 290 \$ respectivement. Nonobstant, comme discuté plus tôt dans cette thèse (section 3.4.5.3), le RCUI obtenu dans l'Article III ne peut pas être comparé avec le RCEI présenté dans Lee et coll., car les deux analyses ne mesurent pas l'efficacité d'evolocumab de la même façon. Or, il est difficile de comparer les résultats des études pharmacoéconomiques lorsque les issues étudiées sont différentes.

Par ailleurs, Kazi et coll.²¹⁴ ont estimé que le prix d'evolocumab devrait être réduit d'environ 70% pour être considéré coût-efficace à 100 000 \$US par AVAQ (131 940 \$CAN, taux de conversion de 1,3194 en date du 24 juin 2019²¹⁵).²¹⁴ Cette estimation corréle avec nos résultats considérant une réduction de 65% du prix courant d'evolocumab.

Le RCUI est un outil pharmacoéconomique ayant pour objectif d'informer les preneurs de décision sur l'investissement financier maximal qu'ils sont disposés à investir pour qu'un patient puisse avoir un AVAQ supplémentaire. L'OMS propose que le seuil de remboursement d'une nouvelle intervention soit relié au PIB par habitant du pays.¹⁶⁹ Ceci dit, pour qu'une intervention soit considérée coût-efficace, son coût par AVAQ devrait se situer entre un à trois fois la valeur du PIB par habitant.¹⁶⁹ Au Canada, le PIB est estimé à 58 498 \$ par habitant (section 3.5.2). Les résultats estimés dans l'Article III montrent qu'evolocumab n'est pas coût-efficace selon cette proposition, même si la valeur du PIB est triplée.

L'Article III a également permis l'utilisation d'une nouvelle technique de simulation en pharmacoéconomie. La méthode de CEDI a permis de représenter une problématique plutôt complexe dans un simple fichier Excel et ce, en considérant les données de chaque individu (âge, sexe, temps à l'évènement, etc.) incluses dans la simulation. Les avantages de CEDI résident surtout dans sa simplicité, la possibilité de garder en mémoire les évènements passés et l'absence d'hypothèses forcées.²⁸ Également, elle a été développée par le Dr Jaime Caro pour être spécifiquement utilisée dans le domaine de l'économie de la santé. En revanche, le CEDI n'a pas été conçu pour des modèles simulant des ressources limitées ni pour des modèles impliquant des interactions avec l'environnement ou d'autres personnes.²⁸ Ces contraintes ne s'appliquent pas au modèle généré dans l'Article III. De plus, une limite éprouvée lors de la

conception du modèle était le long temps de simulation. Heureusement, j'ai pu bénéficier de quelques ajustements (suite à des échanges avec l'équipe ayant développé la méthode CEDI) dans le modèle permettant de compléter une simulation après quelques secondes au lieu de plusieurs minutes.

En tant que nouvelle approche méthodologique, j'ai éprouvé un certain défi à simuler l'analyse de coût-utilité en me basant sur des événements et des conditions plutôt que sur des états de santé. Ces derniers sont la base de la méthode de Markov, représentant l'approche la plus communément utilisée lors de la conception des évaluations pharmacoéconomiques. Cependant, une fois que ce défi est surpassé et que la structure de CEDI est bien saisie, il est possible de l'implémenter aisément dans une évaluation pharmacoéconomique. De plus, un autre défi éprouvé lors de l'utilisation de la méthode de CEDI était lors de l'exécution des analyses probabilistes. Puisque ces analyses requièrent beaucoup de calculs, et la capacité du logiciel Excel est limitée, le temps nécessaire pour compléter les analyses prenaient plusieurs heures.

Les RCUI des Articles II et III correspondent à 100 000 \$/AVAQ et de 314 828 \$/AVAQ. Ces deux articles comprennent des intrants de prix similaires (7 000 \$ vs 6 572 \$), d'efficacité similaire (0,78 vs 0,73 et 0,78) et incluent les mêmes utilités. Néanmoins, la plus grande différence entre les deux réside dans les paramètres de temps auquel un événement a lieu. Ceci s'explique par l'utilisation de deux méthodes de modélisation différentes dans chacun des articles : l'approche de Markov (états de santé et probabilités fixes), et celle de CEDI (courbes de survie, donc des probabilités qui changent dans le temps). L'approche de Markov utilisée dans l'Article II considère uniquement des probabilités de transition fixes dans le temps. Par ailleurs, l'approche de CEDI utilisée dans l'Article III considère des courbes de survie propres à chaque événement incluant le temps précis de la survenue de l'événement. Puisque la méthode de CEDI est une modélisation qui correspond mieux à la réalité (intégration du risque changeant dans le temps), nous pensons que les résultats obtenus avec cette méthode sont plus valides. En outre, il a été démontré que la méthode de CEDI, qui est beaucoup plus amicale, produit des résultats semblables en reprenant le mêmes intrants qu'un modèle utilisant la méthode de SED.¹⁹⁴ Si on accepte le fait que la méthode de CEDI est plus proche de la réalité que la méthode de Markov, on doit conclure que ce-dernier sous-estime considérablement le véritable RCUI. Si

cette conclusion est correcte, elle serait révolutionnaire, vu la grande popularité de l'approche de Markov. Il est primordial que d'autres comparaisons entre les méthodes de Markov et CEDI soient réalisées pour confirmer cette hypothèse, vu que pour le moment, aucune publication n'a rapporté les résultats de cette comparaison.

Somme toute, l'Article III a permis d'évaluer l'efficacité d'evolcumab selon la perspective du Ministère de la Santé au Canada. Cet article a conclu que le prix d'evolcumab devrait être réduit considérablement.

Chapitre 10. Conclusion

Les MCV sont la deuxième cause de mortalité au Canada. La croissance de la population au Canada et l'augmentation accrue de la population vieillissante augmentent les coûts en santé. Pour ces raisons, et puisque les ressources en santé sont limitées, les analyses pharmacoéconomiques sont nécessaires afin d'éclairer la prise de décision tout en maximisant l'utilisation du budget de la santé. De plus, les statines, traitement par excellence dans la prévention des MCV, ne conviennent pas à tous les patients dû à l'intolérance de celles-ci (myopathies)⁸⁹ ou à l'inefficacité à atteindre les niveaux des LDL désirés^{94,216}. Par conséquent, des traitements alternatifs sont envisagés afin de maximiser le bénéfice préventif apures des patients atteints de MCV.

Dans cette thèse, je me suis intéressée à la pharmacoéconomie des thérapies efficaces et dispendieuses chez une population à haut risque cardiovasculaire. Tout d'abord, l'évaluation de l'efficacité maximale théorique d'une thérapie hypolipémiante a été réalisée. À partir des grilles cardiovasculaires, le risque relatif a été estimé entre 0,46 et 0,66 dans l'Article I. Par la suite, l'Article II a estimé cette même efficacité dans un contexte différent où la propension à payer a été fixée à 50 000 \$/AVAQ et 100 000 \$/AVAQ ainsi que le coût d'acquisition annuel de la thérapie à 7 000 \$ par patient. Une efficacité de 0,58 et 0,78 respectivement serait nécessaire pour respecter les conditions énoncées. Les résultats des Articles I et II ont permis d'évaluer de façon théorique l'efficacité des iPCSK9. Toutefois, les résultats présentés dans l'Article III sont considérés comme les plus importants de ma thèse. Conséquemment, l'Article III a permis d'évaluer l'efficience sous forme de RCUI en utilisant le CEDI, concluant que l'efficacité fournie par evolocumab ne justifie pas son prix d'acquisition actuel.

Étant donné que les iPCSK9 sont des thérapies préventives, coûteuses et que la prévalence des individus à haut risque de développer des MCV est élevée au Canada, les dépenses engendrées par un remboursement complet des régimes publics provinciaux d'assurance médicaments deviendraient trop importantes. De ce fait, la médecine personnalisée devient une approche intéressante, dans laquelle le traitement de chaque patient serait influencé par leur propre bagage génétique. Les tests génétiques permettraient de sélectionner et cibler le traitement des thérapies coûteuses pour certains patients. Les mutations des gènes codants pour le récepteur des LDL

(responsable d'internaliser les LDL circulants dans la cellule), de l'apolipoprotéine B (permettant de lier les particules des LDL aux récepteurs des LDL) et de la PCSK9 (responsable de la dégradation des récepteurs des LDL) sont reconnues pour altérer l'élimination des LDL sanguins. Cette altération résulterait dans une élévation de ces derniers pouvant contribuer au développement de l'athérosclérose et, par conséquent, au risque d'évènements cardiovasculaires. De nos jours, il existe des critères généraux permettant d'identifier l'HF homozygote et hétérozygote.⁵⁹ Cependant, il serait envisageable de concevoir une médecine personnalisée pouvant différencier les patients bénéficiant du traitement avec les iPCSK9 des autres patients.

L'exploitation des facteurs génétiques pouvant prédire le risque de développement des MCV, moins répandu il y a quelques années, et l'intégration de cette information spécifique à chaque individu dans le choix d'un traitement se clarifient avec le temps. Il existe des techniques prometteuses pouvant caractériser les mutations du récepteur des LDL, l'apolipoprotéine B et la PCSK9.²¹⁷ Éventuellement, ces techniques pourraient dévoiler les mutations contribuant aux MCV et permettre le développement des tests génétiques. D'ailleurs, des scores de risque polygéniques ne tarderont pas à voir le jour puisque des véritables efforts sont réalisés actuellement afin de fournir des informations additionnelles sur la dyslipidémie et le risque de développer des MCV, et ce au-delà des variables traditionnelles.^{218,219} Par conséquent, le fait de pouvoir identifier à priori les patients qui vont bien répondre à une thérapie ou qui sont moins susceptibles de développer des effets secondaires permettrait une thérapie montrant un meilleur ratio de coût-efficace.

L'application d'évaluations pharmacoéconomiques dans la médecine personnalisée présente certains défis. L'un de plus grands défis réside dans la quantification des données de performance du test diagnostique, c'est-à-dire à la qualité de celui-ci. Notamment, la spécificité (habilité d'identifier adéquatement les patients bénéficiant du traitement) et la sensibilité (habilité d'identifier les patients ne nécessitant pas le traitement) du test, devant être incluses dans les évaluations pharmacoéconomiques. Cela dit, une liste comprenant les caractéristiques et la performance des tests diagnostiques, l'impact sur les conséquences et coûts, entre autres, a été récemment publiée.²²⁰ Cette liste permettrait d'améliorer la transparence et l'exhaustivité des évaluations pharmacoéconomiques intégrant des tests génétiques. Ces-derniers

permettraient l'identification des sous-populations des patients qui seraient des bons répondeurs ou moins susceptibles aux effets secondaires. Toutefois, vu que ces tests ne pourraient pas être parfaits (surtout dans la vraie vie), il faudrait également évaluer les conséquences des faux positifs et faux négatifs.

De plus, la résultante de ces évaluations serait applicable à un groupe de patients plus restreints, et non pas à toute la population. Somme toute, je crois qu'il est nécessaire d'améliorer le *status quo* avec l'arrivée des nouvelles technologies. Or, en considérant les nouvelles découvertes accomplies dans le domaine de la médecine personnalisée, celles-ci permettront de maximiser les ressources limitées en santé.

En conclusion, les évaluations pharmacoéconomiques sont un outil indispensable pour les preneurs de décisions dans le milieu de la santé, car elles informent sur l'efficacité d'une nouvelle intervention. Suite aux résultats présentés dans cette « thèse rédigée par articles » et la publication future de nouvelles données dans le domaine, il serait envisageable d'intégrer dans notre modèle pharmacoéconomique l'option d'un test génétique. Ce dernier pourrait discerner rapidement et correctement le traitement optimal pour chacun des patients dans la prévention cardiovasculaire. En outre, ce traitement personnalisé permettrait à chaque patient d'utiliser une thérapie de façon efficace et sécuritaire tout en diminuant le gaspillage de nos ressources limitées. Une autre conclusion qui dérive de cette thèse est qu'il faudrait faire les analyses pharmacoéconomiques d'études randomisées contrôlées en utilisant les trois méthodes afin de pouvoir comparer les résultats et mieux identifier les forces et les faiblesses de chacune.

Bibliographie

1. Samuelson, P. A. Economics. New York, McGraw-Hill, 1976.
2. Crochard-Lacour A, LeLorier J. 2000. Introduction à la pharmacoéconomie. Presses de l'Université de Montréal. doi :10.4000/books.pum.14346.
3. Serré M. De l'économie médicale à l'économie de la santé. *Actes de la Recherche en Sciences Sociales*. 2002;68-79.
4. Health Economics [online]. (2016). York; York Health Economics Consortium; 2016. <https://www.yhec.co.uk/glossary/health-economics/>.
5. Arrow KJ. Uncertainty and the welfare economics of medical care. 1963. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004;82(2):141-149.
6. Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales. Disponible sur: <http://www.cnrtl.fr/definition/pharmaco->. Consulté le 9 février 2019.
7. Parthasarathi G, Nyfort-Hansen K, Nahata MC. Pharmacoeconomics. A Textbook of Clinical Pharmacy Practice, Essential Concepts and Skills. Registered office 3-6-752 Hymayat Nagar, Hyderabad-500 029 (AP), India: Orient Longman Private Limited; 2007. p. 378.
8. Townsend RJ. Postmarketing drug research and development. *Drug intelligence & clinical pharmacy*. 1987;21(1 Pt 2):134-136.
9. Robinson R. Economic evaluation and health care. What does it mean? *BMJ (Clinical research ed)*. 1993;307(6905):670-673.
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722.
11. Szarek M, White HD, Schwartz GG, et al. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(4):387-396.
12. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2531-2540.
13. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541-2548.
14. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311(18):1870-1882.
15. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1809-1819.
16. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9965):331-340.

17. Stroes E, Guyton JR, Lepor N, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab 150 mg Every 4 Weeks in Patients With Hypercholesterolemia Not on Statin Therapy: The ODYSSEY CHOICE II Study. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(9).
18. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *European heart journal*. 2015;36(19):1186-1194.
19. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *European heart journal*. 2015;36(43):2996-3003.
20. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *Journal of clinical lipidology*. 2015;9(6):758-769.
21. Roth EM, McKenney JM. ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future cardiology*. 2015;11(1):27-37.
22. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489-1499.
23. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097-2107.
24. Fanton-Aita F, Matteau A, Iliza AC, et al. Maximal expected benefits from lowering cholesterol in primary prevention for a high-risk population. *Current medical research and opinion*. 2016;32(12):1955-1958.
25. Nissen SE, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, et al. Comparison of PCSK9 Inhibitor Evolocumab vs Ezetimibe in Statin-Intolerant Patients: Design of the Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin-Intolerant Subjects 3 (GAUSS-3) Trial. *Clinical cardiology*. 2016;39(3):137-144.
26. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC medicine*. 2015;13:123.
27. Fanton-Aita F, Matteau A, Potter BJ, et al. Framework for the cost-effectiveness of secondary prevention strategies in cardiovascular diseases: A Canadian theoretical modelbased analysis. *J Pharmacol Res* 2017;1(1):1-5.
28. Caro JJ. Discretely Integrated Condition Event (DICE) Simulation for Pharmacoeconomics. *PharmacoEconomics*. 2016;34(7):665-672.
29. Caro JJ. Disease-simulation models and health care decisions. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2000;162(7):1001-1002.
30. Levine M, Taylor R, Ryan M, Sculpher M. Decision-making by healthcare payers. *Respiratory medicine*. 2002;96 Suppl C:S31-38.
31. Morgan SG, Boothe K. Universal prescription drug coverage in Canada: Long-promised yet undelivered. *Healthcare management forum*. 2016;29(6):247-254.
32. Gouvernement du Canada. Santé Canada. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>. Consulté le 27 avril 2019.
33. Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés. Disponible sur: <http://pmprb-cepmb.gc.ca/fr/accueil>. Consulté le 27 avril 2019.

34. Alliance pancanadienne pharmaceutique. Disponible sur: <http://www.pmprovincesterritoires.ca/alliance-pancanadienne-pharmaceutique-app/>. Consulté le 7 juin 2019.
35. Statistics Canada. Table 13-10-0394-01. Leading causes of death, total population, by age group. Available at: <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tb11/en/cv.action?pid=1310039401#timeframe>. Accessed December 4, 2018.
36. Le Système canadien de surveillance des maladies chroniques 2017. Accessible le: <https://infobase.phac-aspc.gc.ca/ccdss-scsmc/data-tool/?l=fra>. Consulté le 14 avril 2019.
37. Gouvernement du Canada. Six types de maladie cardiovasculaire. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-chroniques/maladie-cardiovasculaire/six-types-maladie-cardiovasculaire.html>. Consulté le 20 avril 2019.
38. Canadian Institute for Health Information. National Health Expenditure Trends, 1975 to 2018. Ottawa, ON: CIHI; 2018. Disponible sur: <https://www.cihi.ca/en/health-spending/2018/national-health-expenditure-trends>. Consulté le 13 avril 2019.
39. Heart Research Institute. Facts about heart disease. Disponible sur: <http://www.hricanada.org/about-heart-disease/facts-about-heart-disease>. Consulté le 24 juillet 2019.
40. Ontario Case Costing - Cost Analysis Tool. Ministry of Health and Long Term Care. Available at: <https://hsim.health.gov.on.ca/hdbportal/>. Accessed May 4, 2019.
41. Morgan S, Smolina K, Mooney D, et al. The Canadian Rx atlas, 3rd edition. 2013.
42. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *The Canadian journal of cardiology*. 2016;32(11):1263-1282.
43. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, Glennon WE, McNamara PM. Risk Factors In Coronary Heart Disease. An Evaluation Of Several Serum Lipids As Predictors Of Coronary Heart Disease; The Framingham Study. *Annals of internal medicine*. 1964;61:888-899.
44. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *British heart journal*. 1978;40(10):1069-1118.
45. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Annals of internal medicine*. 1971;74(1):1-12.
46. LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation*. 1990;81(5):1721-1733.
47. Kuhnast S, Fiocco M, van der Hoorn JW, Princen HM, Jukema JW. Innovative pharmaceutical interventions in cardiovascular disease: Focusing on the contribution of non-HDL-C/LDL-C-lowering versus HDL-C-raising: A systematic review and meta-analysis of relevant preclinical studies and clinical trials. *European journal of pharmacology*. 2015;763(Pt A):48-63.

48. Tada H, Nohara A, Kawashiri MA. Serum Triglycerides and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Insights from Clinical and Genetic Studies. *Nutrients*. 2018;10(11).
49. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317(20):1237-1245.
50. Gordon DJ, Knoke J, Probstfield JL, Superko R, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Circulation*. 1986;74(6):1217-1225.
51. Rosenson RS, Brewer HB, Jr., Chapman MJ, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clinical chemistry*. 2011;57(3):392-410.
52. Qiu C, Zhao X, Zhou Q, Zhang Z. High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity is inversely associated with cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Lipids in health and disease*. 2017;16(1):212.
53. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clinical chemistry*. 2009;55(3):407-419.
54. Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to Lipids and Lipoproteins. [Updated 2018 Feb 2]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>. Consulté le 22 décembre 2019.
55. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *Jama*. 1984;251(3):365-374.
56. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *Jama*. 1984;251(3):351-364.
57. Nordestgaard BG, Wootton R, Lewis B. Selective retention of VLDL, IDL, and LDL in the arterial intima of genetically hyperlipidemic rabbits in vivo. Molecular size as a determinant of fractional loss from the intima-inner media. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1995;15(4):534-542.
58. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9753):1670-1681.
59. Turgeon RD, Barry AR, Pearson GJ. Familial hypercholesterolemia. *Canadian Family Physician*. 2016;62(1):32.
60. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9438):937-952.
61. Chiuve SE, McCullough ML, Sacks FM, Rimm EB. Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: benefits among users and nonusers of lipid-lowering and antihypertensive medications. *Circulation*. 2006;114(2):160-167.

62. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79(1):8-15.
63. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE, Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*. 1951;41(3):279-281.
64. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. *Circulation*. 2009;119(24):3078-3084.
65. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-753.
66. Europe Society of Cardiology. SCORE Risk Charts. The European cardiovascular disease risk assessment model. <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>. Accessed March 20, 2016.
67. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
68. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. *American journal of epidemiology*. 1989;129(4):687-702.
69. Fried LP, Borhani NO, Enright P, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Annals of epidemiology*. 1991;1(3):263-276.
70. Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP, et al. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *Journal of clinical epidemiology*. 1988;41(11):1105-1116.
71. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2001;5(4):378-387.
72. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2016;316(12):1289-1297.
73. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet (London, England)*. 1994;344(8934):1383-1389.
74. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(20):1301-1308.
75. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1001-1009.
76. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339(19):1349-1357.
77. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001;285(13):1711-1718.

78. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *Jama*. 2004;292(11):1307-1316.
79. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-1504.
80. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-1435.
81. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *Jama*. 2005;294(19):2437-2445.
82. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355(6):549-559.
83. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(21):2195-2207.
84. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in C, Homocysteine Collaborative G, Armitage J, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9753):1658-1669.
85. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2005;45:89-118.
86. Ginsberg HN, Le NA, Short MP, Ramakrishnan R, Desnick RJ. Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin. Implications for regulation of apolipoprotein B synthesis. *The Journal of clinical investigation*. 1987;80(6):1692-1697.
87. Allan GM, Lindblad AJ, Comeau A, et al. Simplified lipid guidelines: Prevention and management of cardiovascular disease in primary care. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2015;61(10):857-867, e439-850.
88. Sacks FM. High-Intensity Statin Treatment for Coronary Heart Disease. *Jama*. 2004;291(9):1132-1134.
89. Talameh JA, Kitzmiller JP. Pharmacogenetics of Statin-Induced Myopathy: A Focused Review of the Clinical Translation of Pharmacokinetic Genetic Variants. *Journal of pharmacogenomics & pharmacoproteomics*. 2014;5(2):128.
90. Barry AR, Beach JE, Pearson GJ. Prevention and management of statin adverse effects: A practical approach for pharmacists. *Canadian pharmacists journal : CPJ = Revue des pharmaciens du Canada : RPC*. 2018;151(3):179-188.
91. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10059):2532-2561.
92. Toth PP, Patti AM, Giglio RV, et al. Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. 2018;18(3):157-173.
93. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *The Canadian journal of cardiology*. 2016;32(7 Suppl):S35-65.
94. Ur E, Langer A, Rabkin SW, Calciu C-D, Leiter LA, on behalf of the Can ASI. Achieving cholesterol targets by individualizing starting doses of statin according to

- baseline low-density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease risk category: The CANadians Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration (CanACTFAST) study. *The Canadian journal of cardiology*. 2010;26(2):80-86.
95. Hennessy DA, Tanuseputro P, Tuna M, et al. Population health impact of statin treatment in Canada. *Health reports*. 2016;27(1):20-28.
 96. Krähenbühl S, Pavik-Mezzour I, von Eckardstein A. Unmet Needs in LDL-C Lowering: When Statins Won't Do! *Drugs*. 2016;76:1175-1190.
 97. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002;105(21):2469-2475.
 98. Kastelein J, van Dam M. *A new role for combination therapy in lipid management*. Vol 82001.
 99. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003;107(19):2409-2415.
 100. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-2397.
 101. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*. 1998;98(19):2088-2093.
 102. Aboutbih S, Filion KB, Joseph L, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *The American journal of medicine*. 2009;122(10):962.e961-968.
 103. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9729):1875-1884.
 104. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *The American journal of cardiology*. 2008;101(8a):20b-26b.
 105. Schandelmaier S, Briel M, Saccilotto R, et al. Niacin for primary and secondary prevention of cardiovascular events. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;6:Cd009744.
 106. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT. Systematic Review for the 2018. Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation*. 2018.
 107. Kamanna VS, Ganji SH, Kashyap ML. The mechanism and mitigation of niacin-induced flushing. *Int J Clin Pract*. 2009;63(9):1369-1377.
 108. Djadjo S, Bajaj T. Niacin (Nicotinic Acid) [Updated 2019 May 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541036/>. Consulté le 23 décembre 2019.
 109. Ho CK, Walker SW. Statins and their interactions with other lipid-modifying medications: safety issues in the elderly. *Therapeutic advances in drug safety*. 2012;3(1):35-46.
 110. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1785-1822.

111. Lent-Schochet D, Jialal I. Antilipemic Agent Bile Acid Sequestrants. [Updated 2019 Nov 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan. . Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549906/>. Consulté le 21 décembre 2019.
112. Cook GA. 24 - Lipid-Lowering Drugs. In: Dowd FJ, Johnson BS, Mariotti AJ, eds. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry (Seventh Edition)*: Mosby; 2017:349-357.
113. Chapman MJ, Le Goff W, Guerin M, Kontush A. Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *European heart journal*. 2010;31(2):149-164.
114. Seidah NG, Khatib AM, Prat A. The proprotein convertases and their implication in sterol and/or lipid metabolism. *Biological chemistry*. 2006;387(7):871-877.
115. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(3):928-933.
116. Benjannet S, Rhainds D, Essalmani R, et al. NARC-1/PCSK9 and its natural mutants: zymogen cleavage and effects on the low density lipoprotein (LDL) receptor and LDL cholesterol. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(47):48865-48875.
117. Seidah NG PA. The proprotein convertases are potential targets in the treatment of dyslipidemia. *J Mol Med*. 2007;85(7):685-696.
118. Chan JC, Piper DE, Cao Q, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106(24):9820-9825.
119. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(19):1809-1819.
120. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9965):331-340.
121. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(15):1580-1590.
122. Arenas-Guzman R, Tosti A, Hay R, Haneke E. Pharmacoeconomics--an aid to better decision-making. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2005;19 Suppl 1:34-39.
123. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press; 2006.
124. Surji K. *Fundamental Understanding of Pharmacoeconomics as an Innovative Concept within the Modern Clinical Pharmacy in Today's Healthcare System*. Vol 32015.
125. Eisenberg JM. Clinical economics. A guide to the economic analysis of clinical practices. *Jama*. 1989;262(20):2879-2886.
126. Trask LS, DiPiro JT, Talbert RL, et al. Chapter 1. Pharmacoeconomics: Principles, Methods, and Applications. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 8e*. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011.

127. Glossary of terms used in pharmacoeconomic and quality of life analysis. *Pharmacoeconomics* 1992;1:151.
128. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, G S. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press. 2005.
129. *Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [4rd Edition]*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2017.
130. Statistics Canada. Consumer Price Index, historical summary (1997 to 2016). Available at: <http://www.statcan.gc.ca/tables-tableaux/sum-som/101/cst01/econ46a-eng.htm>. Accessed March 20, 2017.
131. Drexel H. Cost-effectiveness with PCSK9 inhibitors: a matter of costs. *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy*. 2018;4(1):23-24.
132. Kozma CM, Reeder CE, Schulz RM. Economic, clinical, and humanistic outcomes: a planning model for pharmacoeconomic research. *Clinical therapeutics*. 1993;15(6):1121-1132; discussion 1120.
133. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Guide de soumission d'une demande à l'INESSS. Mise à jour - Septembre 2018. Disponible sur: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Fiches_inscription/Guide_soumission.pdf. Consulté de 20 juillet 2019.
134. Cost-Consequence Analysis. In: Kirch W, ed. *Encyclopedia of Public Health*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2008:168-168.
135. Simoens S. Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR*. 2011;3:29-36.
136. Gouvernement du Canada. Médicaments biologiques similaires. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/medicaments-biologiques-similaires.html>. Consulté le 09 février 2019.
137. Bootman JL, Larson LN, McGhan WF, Townsend RJ. Pharmacoeconomic research and clinical trials: concepts and issues. *DICP : the annals of pharmacotherapy*. 1989;23(9):693-697.
138. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, G S. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press. 2005.
139. Petrou S, Gray A. Economic evaluation alongside randomised controlled trials: design, conduct, analysis, and reporting. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:d1548.
140. Sinclair JC, Torrance GW, Boyle MH, Horwood SP, Saigal S, Sackett DL. Evaluation of Neonatal-Intensive-Care Programs. *New England Journal of Medicine*. 1981;305(9):489-494.
141. Freund DA, Dittus RS. Principles of pharmacoeconomic analysis of drug therapy. *PharmacoEconomics*. 1992;1(1):20-31.
142. Le Pen C. Théorie de l'utilité et mesure des états de santé, le débat QALYs-HYEs. *Économie & prévision*. 1997:37-54.
143. Von Neumann J, Morgenstern O. *Theory of games and economic behavior*. 3rd ed. Princeton: Princeton University Press; 1953.
144. Torrance GW, Feeny D, Furlong W. Visual analog scales: do they have a role in the measurement of preferences for health states? *Med Decis Making*. 2001;21(4):329-334.
145. Bleichrodt H, Johannesson M. An experimental test of a theoretical foundation for rating-scale valuations. *Med Decis Making*. 1997;17(2):208-216.

146. Fauteux V, Pöder T. *État des lieux sur les méthodes d'élicitation du QALY*. Vol 12017.
147. Lachaine J, Savoie M. SBP6002 - Analyse économique et accès au marché. Université de Montréal. Document inédit. 2014.
148. SF-36® Health Survey Update. Disponible sur: <http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml#CONSTRUCT>. Consulté le 2 juin 2019.
149. Strom BL, Kimmel SE, S H. Textbook of Pharmacoepidemiology. 2nd ed. Published by: Jonh Wiley & Sons. 2013.
150. EORTC Quality of Life. Disponible sur: <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>. Consulté le 25 mai 2019.
151. Höfer S, Lim L, Guyatt G, Oldridge N. The MacNew Heart Disease health-related quality of life instrument: A summary. *Health and quality of life outcomes*. 2004;2(1):3.
152. Williams LS, Weinberger M, Harris LE, Clark DO, Biller J. Development of a stroke-specific quality of life scale. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999;30(7):1362-1369.
153. Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada [3e édition]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2006.
154. Maly M, Vondra V. Generic versus disease-specific instruments in quality-of-life assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Methods of information in medicine*. 2006;45(2):211-215.
155. Prieto L, Sacristán JA. Problems and solutions in calculating quality-adjusted life years (QALYs). *Health and quality of life outcomes*. 2003;1:80-80.
156. Nicholls A. Cost-utility analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 1993;307(6913):1213.
157. Damen Willems CE, Salisbury DM, Lumley JSP, Dillon MJ. Brain revascularisation in hypertension. *Arch Dis Child* 1985;60:1 177-9.
158. Beresniak A, D D. Is there an alternative to quality-adjusted life years for supporting healthcare decision making? *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2016.
159. Sassi F. Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations. *Health policy and planning*. 2006;21(5):402-408.
160. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *British Medical Bulletin*. 2010;96(1):5-21.
161. Briggs A, Gray A. Using cost effectiveness information. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7229):246.
162. Sanchez LA, Lee J. Use and misuse of pharmacoeconomic terms: a definitions primer. *Topics in hospital pharmacy management*. 1994;13(4):11-22.
163. Patented Medicine Prices Review Board (PMPRB). Budget Impact Analysis Guidelines. Guidelines for Conducting Pharmaceutical Budget Impact Analyses for Submission to Public Drug Plans in Canada. 2007.
164. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. 4th ed. Ottawa: CADTH; 2017 Mar.
165. Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bulletin of the World Health Organization*. 2016;94(12):925-930.
166. Williams I, Bryan S. Lonely at the Top and Stuck in the Middle? The Ongoing Challenge of Using Cost-Effectiveness Information in Priority Setting; Comment on "Use of Cost-Effectiveness Data in Priority Setting Decisions: Experiences from the National

- Guidelines for Heart Diseases in Sweden”. *International Journal of Health Policy and Management*. 2015;4(3):185-187.
167. Bala MV, Mauskopf JA, Wood LL. Willingness to pay as a measure of health benefits. *Pharmacoeconomics*. 1999;15(1):9-18.
 168. Hutubessy R, Chisholm D, Edejer TT. Generalized cost-effectiveness analysis for national-level priority-setting in the health sector. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E*. 2003;1(1):8.
 169. Cameron D, Ubels J, Norström F. On what basis are medical cost-effectiveness thresholds set? Clashing opinions and an absence of data: a systematic review. *Glob Health Action*. 2018;11(1):1447828-1447828.
 170. Zelle SG, Vidaurre T, Abugattas JE, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Breast Cancer Control Interventions in Peru. *PloS one*. 2013;8(12):e82575.
 171. Gouvernement du Canada. Indicateurs économiques annuels. Disponible sur: https://www.international.gc.ca/economist-economiste/statistics-statistiques/data-indicators-indicateurs/Annual_Ec_Indicators.aspx?lang=fra. Consulté le 20 juillet 2019.
 172. Institut de la statistique du Québec. Produit intérieur brut aux prix de base et revenu disponible¹ par habitant, Montréal² et ensemble du Québec, 2013-2017. Disponible sur: http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/profils/profil06/econo_fin/conj_econo/cptes_econo/pib_revenu06.htm. Consulté le 20 juillet 2019.
 173. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Rindress D, Gregoire JP, Deal C. Combining multicriteria decision analysis, ethics and health technology assessment: applying the EVIDEM decision-making framework to growth hormone for Turner syndrome patients. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E*. 2010;8:4.
 174. Baltussen R, Niessen L. Priority setting of health interventions: the need for multicriteria decision analysis. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E*. 2006;4:14.
 175. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Evidence and Value: Impact on DEcisionMaking – the EVIDEM framework and potential applications. *BMC health services research*. 2008;8(1):270.
 176. Goetghebeur M, Wagner M, Khoury H, Levitt R, Erickson L, Rindress D. Bridging Health Technology Assessment (HTA) and Efficient Health Care Decision Making with Multicriteria Decision Analysis (MCDA): Applying the EVIDEM Framework to Medicines Appraisal. 2011;32:376-388.
 177. Gray AM, Clarke P, Wolstenholme J, Wordsworth S. *Applied Methods of Cost-Effectiveness Analysis in Health Care*. 2010.
 178. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, KM K. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2012;15(6):796-803.
 179. Hazra A. Using the confidence interval confidently. *J Thorac Dis*. 2017;9(10):4125-4130.
 180. Lunghi C, Zongo A, Guénette L. Utilisation des bases de données médico-administratives du Québec pour des études en santé mentale : opportunités, défis méthodologiques et limites – cas de la dépression chez les personnes diabétiques. *Santé mentale au Québec*. 2018;43(2):107-126.
 181. Caro JJ. Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(4):323-332.

182. Kouemou G. History and theoretical basics of hidden Markov Models. In: Dymarski P, ed. Hidden Markov models, theory and applications. University Campus STeP Ri Slavka Krautzeka 83/A 51000 Rijeka, Croatia: InTech; 2011. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/hidden-markov-models-theory-and-applications/history-and-theoretical-basics-of-hidden-markov-models>. Visité le 7 avril 2019. .
183. Sato RC, Zouain DM. Markov Models in health care. *Einstein (São Paulo)*. 2010;8:376-379.
184. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993;13(4):322-338.
185. Dittus RS, Roberts SD, Wilson JR. Quantifying uncertainty in medical decisions. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;14(3, Supplement A):A23-A28.
186. Geisler BP, Siebert U, Gazelle GS, Cohen DJ, Gohler A. Deterministic sensitivity analysis for first-order Monte Carlo simulations: a technical note. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2009;12(1):96-97.
187. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, et al. State-Transition Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. *Value in Health*. 2012;15(6):812-820.
188. Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making*. 1983;3(4):419-458.
189. Karnon J, Stahl J, Brennan A, et al. Modeling using discrete event simulation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--4. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2012;15(6):821-827.
190. Caro JJ, Moller J, Karnon J, Stahl J, Ishak, J. Discrete Event Simulation for Health Technology Assessment. 1st ed. Taylor & Francis Group, LLC: CRC Press. 2016.
191. Caro JJ, Moller J, Getsios D. Discrete event simulation: the preferred technique for health economic evaluations? *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2010;13(8):1056-1060.
192. Holzer R, Wüchner P, Meer H. *Modeling of Self-Organizing Systems: An Overview*. Vol 27. 2010.
193. Caro JJ, Moller J. Adding Events to a Markov Model Using DICE Simulation. *Med Decis Making*. 2017:272989x17715636.
194. Moller J, Davis S, Stevenson M, Caro JJ. Validation of a DICE Simulation Against a Discrete Event Simulation Implemented Entirely in Code. *PharmacoEconomics*. 2017;35(10):1103-1109.
195. da Silva EN, Silva MT, Pereira MG. Modelos analíticos em estudos de avaliação econômica. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2016;25:855-858.
196. McGee D, Kannel WB, Gordon T. Framingham Study. An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease. Section 28. The Probability of Developing Certain Cardiovascular Diseases in Eight Years at Specified Values of Some Characteristics. Drew Publication No. (NIH) 74-618. 1973.
197. Europe Society of Cardiology. SCORE Risk Charts. The European cardiovascular disease risk assessment model. Available at:

- <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>. Accessed May 19, 2019.
198. Last A, Wilson S. Relative risks and odds ratios: What's the difference? *The Journal of Family Practice*. 2004;53, NO 2
 199. Shaughnessy A. *Evaluating and Understanding Articles About Treatment*. Vol 792009.
 200. Suissa S. The Number Needed to Treat: 25 Years of Trials and Tribulations in Clinical Research. *Rambam Maimonides Med J*. 2015;6(3).
 201. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. 1999;282(24):2340-2346.
 202. Mitchell D, Guertin JR, Dubois A, et al. A Discrete Event Simulation Model to Assess the Economic Value of a Hypothetical Pharmacogenomics Test for Statin-Induced Myopathy in Patients Initiating a Statin in Secondary Cardiovascular Prevention. *Molecular diagnosis & therapy*. 2018.
 203. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. 1974;19(6):716-723.
 204. Schwarz G. Estimating the Dimension of a Model. *Ann Statist*. 1978;6(2):461-464.
 205. George B, Seals S, Aban I. Survival analysis and regression models. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(4):686-694.
 206. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. REPATHA^{MC} – Hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote. Juin 2016. Disponible sur: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Ao%c3%bbt_2016/Repatha_HFHo_et_HFHe_2016_06.pdf. Consulté le 27 juin 2019.
 207. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments. Dernière mise à jour : le 18 décembre 2019. Disponible sur: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/publications/citoyens/publications-legales/Pages/liste-medicaments.aspx>. Consulté le 29 décembre 2019.
 208. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. PRALUENT^{MC} – Prévention secondaire des événements cardiovasculaires. Avis transmis à la ministre en septembre 2019. Disponible sur: <https://www.inesss.qc.ca/nc/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/praluent-prevention-secondaire-evenements-cardiovasculaires-4860.html>. Consulté le 29 décembre 2019.
 209. Arrieta A, Page TF, Veledar E, Nasir K. Economic Evaluation of PCSK9 Inhibitors in Reducing Cardiovascular Risk from Health System and Private Payer Perspectives. *PloS one*. 2017;12(1):e0169761.
 210. Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, et al. Cost-effectiveness of Evolocumab Therapy for Reducing Cardiovascular Events in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiology*. 2017;2(10):1069-1078.
 211. Toth PP, Danese M, Villa G, et al. Estimated burden of cardiovascular disease and value-based price range for evolocumab in a high-risk, secondary-prevention population in the US payer context. *Journal of medical economics*. 2017;20(6):555-564.
 212. Wisloff T, Mundal LJ, Retterstol K, Igland J, Kristiansen IS. Economic evaluation of lipid lowering with PCSK9 inhibitors in patients with familial hypercholesterolemia: Methodological aspects. *Atherosclerosis*. 2019;287:140-146.

213. Lee TC, Kaouache M, Grover SA. Evaluation of the cost-effectiveness of evolocumab in the FOURIER study: a Canadian analysis. *CMAJ open*. 2018;6(2):E162-e167.
214. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, et al. Updated Cost-effectiveness Analysis of PCSK9 Inhibitors Based on the Results of the FOURIER Trial. *Jama*. 2017;318(8):748-750.
215. Banque du Canada. Convertisseur de devises. Accessible sur: <https://www.banqueducanada.ca/taux/taux-de-change/convertisseur-de-devises/>. Consulté le 25 juin 2019.
216. Akyea RK, Kai J, Qureshi N, Iyen B, Weng SF. Sub-optimal cholesterol response to initiation of statins and future risk of cardiovascular disease. *Heart*. 2019;105(13):975.
217. Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebari S, Galicia-Garcia U, Ostolaza H, Martin C. Validation of LDLr Activity as a Tool to Improve Genetic Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: A Retrospective on Functional Characterization of LDLr Variants. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1676.
218. Dron JS, Hegele RA. The evolution of genetic-based risk scores for lipids and cardiovascular disease. *Current opinion in lipidology*. 2019;30(2):71-81.
219. Thériault S, Lali R, Chong M, Velianou James L, Natarajan Madhu K, Paré G. Polygenic Contribution in Individuals With Early-Onset Coronary Artery Disease. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018;11(1):e001849.
220. Kip MMA, MJ IJ, Henriksson M, et al. Toward Alignment in the Reporting of Economic Evaluations of Diagnostic Tests and Biomarkers: The AGREEDT Checklist. *Med Decis Making*. 2018;38(7):778-788.

