

Évaluation pharmacoéconomique des épisodes dépressifs majeurs et des récurrences

Robert Launois,
Stéphanie Payet

Réseau d'évaluation en économie de santé (REES)

La dépression majeure se caractérise par l'existence durant au moins quinze jours d'une humeur dépressive et/ou d'une perte d'intérêt ou du plaisir dans la plupart des activités, associée à au moins quatre des symptômes suivants : modification de l'appétit ou du poids ; troubles du sommeil ; agitation psychomotrice ou ralentissement ; asthénie ; sentiment d'indignité ou de culpabilité ; difficulté de concentration ou indécision ; idées de mort, de suicide ou tentative de suicide (1).

En France, l'étude menée par le CREDES* en population générale en 1992 indique une prévalence de la dépression majeure de 4,7 %. Si l'on considère cette proportion sur la vie entière, la dépression apparaît comme plus répandue encore. Ainsi, 17 à 19 % de la population souffre ou a souffert de dépression majeure. Par ailleurs, les femmes sont plus touchées que les hommes, les taux de prévalence sur la vie des épisodes dépressifs majeurs étant estimés de 7 à 12 % pour les hommes et de 20 à 25 % pour les femmes (1). De plus, il ressort de différentes enquêtes que cette maladie est sous-diagnostiquée et sous-traitée. Ainsi, seulement 30 % des dépressifs seraient correcte-

ment diagnostiqués et un tiers d'entre eux seraient efficacement traités (2).

Il est généralement admis que la dépression est associée à des coûts élevés. Il s'agit tout aussi bien de coûts directs (consultation chez les généralistes et spécialistes, médicaments, hospitalisation, analyses de laboratoire...), de coûts indirects (pertes de production liées à des arrêts de travail ou aux suicides...) ou de coûts intangibles (stress, souffrance...), ces derniers étant plus difficiles à estimer. Par exemple, les coûts directs de la dépression ont été estimés à 417 millions de livres sterling au Royaume-Uni (valeur de 1991) et les coûts indirects se sont révélés sept fois plus élevés (2,97 milliards de livres sterling) (3). Aux États-Unis, une étude récente a estimé les coûts directs à 2,1 milliards de dollars et les coûts indirects à 4,2 milliards de dollars (4). En France, le CREDES estime les dépenses médicales liées au traitement de la dépression à 3 148 francs par patient et par an (5). La dépression fait ainsi partie des dix premières maladies les plus coûteuses des États-Unis et, en Belgique, elle est la plus coûteuse après les affections cardio-vasculaires. Dans la plupart des

pays industrialisés, des solutions sont donc cherchées pour diminuer ces coûts.

Actuellement, il existe plusieurs catégories d'antidépresseurs indiqués pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs, les antidépresseurs tricycliques (TCA), les antidépresseurs hétérocycliques (HCA), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Le rôle de ces traitements est triple (6). Dans la phase aiguë, l'objectif est de maîtriser l'évolution des signes morbides, puis d'obtenir la disparition complète des symptômes (rémission), et de réduire la durée de l'épisode dépressif. Cette phase peut s'étaler de six à douze semaines selon les patients. La phase de consolidation commence après la rémission complète de l'épisode. Elle a pour objectif principal de diminuer le risque des rechutes, c'est-à-dire d'empêcher autant que faire ce peut la réapparition des manifestations dépressives en cours de traitement ; elle dure en moyenne quatre mois. Enfin, la phase de maintenance a pour but de prévenir la récurrence (ou survenue d'un nouvel épisode dépressif) chez les patients à risque. La

durée du traitement varie en fonction du nombre d'épisodes dépressifs antérieurs (en moyenne quatre à cinq ans).

Etant donné l'ampleur de la maladie, de légères différences dans l'efficacité des traitements peuvent avoir des répercussions importantes, à la fois sur l'état de santé de la population et sur le coût de la prise en charge des malades pour les organismes sociaux. Il est donc nécessaire de quantifier économiquement les bénéfices apportés par les différents traitements les uns par rapport aux autres. Trois approches peuvent être envisagées pour aider les parties impliquées dans les décisions de santé à faire un choix parmi les options thérapeutiques disponibles : l'analyse coût-conséquence, l'analyse coût-efficacité et l'analyse de l'impact budgétaire. L'objectif de cet article est donc de présenter les méthodes utilisées par l'analyse économique, puis d'étudier quels sont les résultats obtenus par les différents traitements disponibles à l'aide de ces outils.

Les types d'analyse économique

L'analyse coût-conséquence

Les parties prenantes aux décisions de santé sont multiples (7). Les pharmaciens, les médecins, les assureurs, les décideurs politiques, et même les employeurs sont amenés à prendre des décisions en ce domaine ou à subir les contrecoups de celles qui

sont adoptées. Ces différents décideurs ne poursuivent pas les mêmes objectifs et ne sont pas assujettis aux mêmes contraintes budgétaires (8).

La plupart des évaluations économiques sont conduites dans une perspective sociétale et négligent les contraintes budgétaires spécifiques à chacun des acteurs. Elles résument le coût d'un traitement à un chiffre unique, présenté le plus souvent sous forme d'un rapport coût-efficacité ou d'un rapport coût-utilité. De telles études ne répondent pas aux préoccupations de ceux auxquels elles s'adressent. Les décideurs, *in fine*, cherchent toujours à savoir si le coût des traitements est compatible ou non avec les moyens financiers dont ils disposent (9). Les données excessivement agrégées qui leur sont présentées ne permettent pas de faire des choix sur la base des critères de bonne gestion en fonction desquels ils sont jugés. Tous les coûts présentés dans une analyse économique ne sont donc pas d'une même utilité pour les différents acheteurs. Un traitement qui permet de réduire le nombre des arrêts de travail suscitera l'intérêt des milieux patronaux, voire celui des administrateurs de la Sécurité sociale, mais laissera totalement indifférent un directeur d'hôpital puisque les économies réalisées au niveau de l'entreprise ne peuvent pas être transférées au niveau des établissements. De la même manière,

lorsqu'on se place du point de vue de l'assurance maladie, il est actuellement impossible en France de calculer les économies que permettrait de réaliser une meilleure prise en charge ambulatoire sur les soins hospitaliers. Les séjours hospitaliers évités pourraient être valorisés en multipliant le nombre de jours passés dans les différents services par les tarifs de prestations journalières correspondantes. À première vue, l'opération permettrait de calculer la totalité des dépenses reconnues et remboursées par l'assurance maladie en préservant l'homogénéité des séries statistiques. En réalité, rien ne serait plus faux. Le tarif des prestations journalières ne mesure pas plus les dépenses effectives des caisses qu'il ne reflète le coût réel des soins à l'hôpital. Les versements mensuels de la caisse pivot aux établissements publics et aux établissements privés participant au service public hospitalier restent inchangés une fois que la dotation globale est arrêtée quelle que soit l'évolution de leur activité. La démonstration des économies réalisées sur les hospitalisations évitées est impossible lorsqu'on adopte le point de vue de l'assurance maladie. C'est sur d'autres postes dont elle a la charge qu'il faudra chercher d'éventuelles compensations en s'intéressant notamment à l'évolution des prestations en espèces (cf. les Accords sur le Bon Usage des Soins [AcBUS]).

L'analyse coût-conséquence s'efforce de pallier ces inconvénients en adoptant une démarche décomposée. Elle liste l'ensemble des résultats thérapeutiques obtenus, l'impact fonctionnel du traitement, son retentissement sur la qualité de vie et la satisfaction des malades, ainsi que le volume des consommations associé à la mise en œuvre des thérapeutiques et leurs répercussions financières. Les coûts directs (consultations, médicaments, hospitalisation, analyses de laboratoire...), les coûts indirects (pertes de production dues à la morbidité) et les coûts familiaux sont explicitement distingués et chiffrés dans le cadre de calculs qui mettent en œuvre des unités de valorisation hétérogènes. Lorsque les conséquences du traitement varient en fonction des caractéristiques des patients, la population cible est elle-même stratifiée en sous-groupes et les mêmes informations sont colligées pour les différentes populations.

Le décideur peut alors choisir lui-même, parmi l'ensemble des éléments qui lui sont présentés, ceux qui se rapportent le plus directement à ses activités et au domaine de compétence qui lui est reconnu. Il peut sélectionner les variables en fonction de ses centres d'intérêt et construire ses propres ratios coût-efficacité pour définir les indications qu'il acceptera de financer en fonction de critères à la fois médicaux et financiers.

L'analyse coût-efficacité

Confronter coût et service rendu, c'est bien là l'élément déterminant de n'importe quel choix. Aucun d'entre nous n'accepterait d'acheter un bien les yeux fermés. Inversement, quel qu'en puisse être l'attrait, personne ne souhaiterait l'acquérir sans en connaître le prix. Aucun besoin, fut-il essentiel, ne peut accaparer la totalité des ressources disponibles. En situation de rareté, faire le maximum pour un malade, c'est priver les autres patients des moyens qui lui ont été consacrés. Ces virtualités sacrifiées définissent le coût d'un traitement. Pour juger de son opportunité, on est logiquement conduit à s'interroger sur les avantages obtenus en contrepartie. Le décideur doit être à même de savoir ce qu'il obtient en consacrant à un programme des ressources supplémentaires, alors qu'actuellement les décisions sont prises essentiellement en fonction de critères financiers purs. Or, le but n'est pas de rogner aveuglément sur les dépenses, mais d'assurer la cohérence des choix, afin d'éviter de dépenser de l'argent en pure perte alors qu'on pourrait sauver beaucoup plus de vies à ressources égales.

Dans une telle démarche, la mesure des résultats doit être correctement articulée avec celle des coûts. L'objectif de l'analyse est de fournir des ratios coût-efficacité pour chaque traitement en compétition, afin de

disposer d'un élément de comparaison. Pour parvenir à ces ratios, un modèle décisionnel doit être construit (10). Le premier travail consiste à recenser les stratégies possibles et les paramètres cliniques susceptibles d'exercer une influence sur le résultat et le coût du traitement dans l'indication concernée. Pour chaque modalité de traitement envisagée, il est calculé une espérance globale d'efficacité et une espérance globale de coût. Pour ce faire, on part des nœuds terminaux où sont inscrits conjointement le coût du traitement et les résultats obtenus et on somme les produits des probabilités de chaque branche par le coût ou l'efficacité correspondant (calcul classique de l'espérance mathématique). À l'issue de ces différents calculs, on peut représenter l'ensemble des stratégies possibles sur un graphique à 4 cadrans (cf. graphique, page suivante), où en abscisse est portée la valeur de l'efficacité et en ordonnée celle des coûts. À tout point situé dans l'un de ces cadrans correspond une stratégie thérapeutique possible.

À ce stade, il convient de distinguer les ratios coût-efficacité moyens des ratios coût-efficacité différentiels (11, 12, annexe).

Lorsque plusieurs traitements peuvent être mis en œuvre de façon indépendante, ils entrent en compétition les uns avec les autres puisque les ressources financières sont limitées. Une règle de bonne gestion est de

calculer leur coût par unité d'efficacité et les classer en ordre croissant sur la base de leur rapport coût-efficacité moyen. Les traitements présentant les rapports coût-efficacité les plus faibles sont choisis en premier et mis en place jusqu'à épuisement des ressources.

Lorsque les stratégies sont en revanche mutuellement exclusives, elles ne peuvent pas être mises en œuvre simultanément dans le cadre d'une même indication. Au remplacement d'une stratégie par une autre correspond, dans l'espace des choix, le passage d'un point à un autre, ce qui entraîne à la fois une variation des dépenses et une modification de l'efficacité. Dans les deux cas, il s'agit d'un différentiel de deux valeurs moyennes. Différentiel, parce qu'on ne mesure que les écarts entre les deux stratégies ; valeur moyenne, puisqu'il s'agit d'un calcul d'espérance mathématique fondé sur la probabilité de survenue des événements. Le quotient de ces deux grandeurs définit le ratio coût-efficacité marginal :

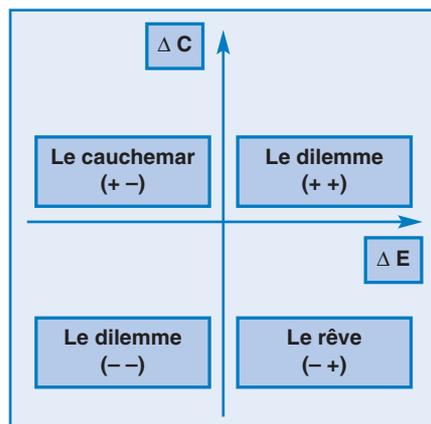
$$(\text{Coût}_1 - \text{Coût}_2) / (\text{Efficacité}_1 - \text{Efficacité}_2)$$

NB. Les indices (1) et (2) désignent deux options thérapeutiques qui ne peuvent être mises en œuvre simultanément.

Pour classer les différentes stratégies les unes par rapport aux autres, on utilise deux critères d'efficacité.

Le premier critère consiste à dire qu'une stratégie est fortement

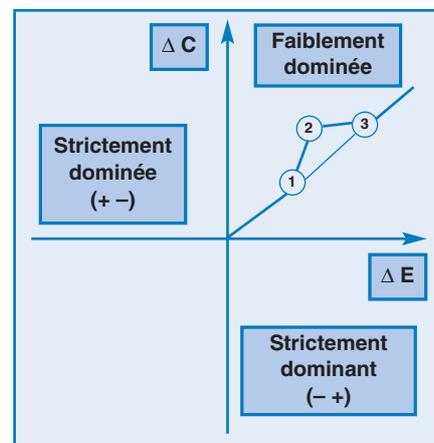
dominée, ce qui implique qu'elle doit être éliminée du champ de choix dès lors qu'elle est moins efficace à coût égal, ou qu'elle coûte plus cher à efficacité équivalente (cf. graphique 1).



Graphique 1 – Différences de coût et d'efficacité. Les cas de figure possibles

Ce critère permet d'éliminer un certain nombre de stratégies inefficaces situées dans l'angle nord-ouest (NW) du graphique. Cependant, il subsiste, dans les cadres NE et SW, un grand nombre de stratégies qui ne sont pas dominées, au terme de la définition précédente.

La stratégie 2 est la plus coûteuse et plus efficace que la stratégie 1, et la stratégie 3 est plus coûteuse et plus efficace que la stratégie 2 ; toutefois, la combinaison linéaire des stratégies 1 et 3 (cf. graphique 2) permettrait d'obtenir un résultat identique en



Graphique 2 – Recherche des schémas thérapeutiques dominés

dépensant moins d'argent, ou de meilleurs résultats pour un coût inchangé. On dira donc, avec M.C. Weinstein (13), qu'une stratégie est faiblement dominée si, et seulement si, le rapport coût-efficacité marginal décroît (la pente entre 2 et 3 est plus faible que celle observée entre 1 et 2) lorsque le coût total du traitement augmente ; auquel cas il convient de l'éliminer et de recalculer les différences de coût et d'efficacité qu'entraînerait un nouveau choix thérapeutique par rapport à la dernière stratégie non dominée (dans le cas présent, la stratégie 1).

Après avoir isolé, parmi toutes les stratégies envisageables, l'ensemble des stratégies efficaces à l'aide des axiomes de dominance forte ou faible, la collectivité nationale doit choisir parmi toutes les stratégies efficaces

celle qui lui paraît la meilleure, en arrêtant la somme maximale qu'elle est disposée à payer par unité supplémentaire d'efficacité. Une des solutions possibles consiste à prendre pour guide des décisions déjà mises en œuvre pour d'autres molécules innovantes, en réinjectant *a priori* dans l'analyse des valeurs constatées *a posteriori* pour des produits dont l'admission a déjà été prononcée. La valeur la plus élevée du rapport surcoût-surcroît d'efficacité, acceptée lors de l'admission au remboursement par la tutelle dans un passé récent, mesure le supplément de coût que l'assurance maladie a été amenée à prendre en charge. Elle nous indique du même coup le prix maximal auquel la société serait prête à acquérir une unité supplémentaire d'efficacité par un autre traitement. Il suffit donc de comparer cette valeur-seuil avec les rapports coût-efficacité « marginaux » des nouvelles molécules présentées, pour savoir si l'admission de celle-ci au remboursement est légitime ou non. Tant que le quotient surcoût-surcroît d'efficacité est inférieur à cette valeur-seuil, la demande est justifiée. Dans le cas contraire, la comparaison suggère qu'elle doit être rejetée.

Les modèles d'impact budgétaire

Quels que soient les décideurs concernés, tous cherchent à optimiser les dépenses médicales dans le cadre des ressources dont ils dispo-

sent en cernant au mieux les indications. Les résultats obtenus sur les différents sous-groupes des essais cliniques doivent être intégrés dans l'analyse budgétaire. Les effectifs de patients susceptibles de tirer la meilleure partie du traitement doivent être dénombrés et l'importance des substitutions possibles entre les nouveaux et les anciens traitements étudiée. Les taux de montée en puissance des nouveaux produits sur le marché se doivent d'être intégrés dans l'analyse, même lorsqu'il s'agit de données extrêmement confidentielles. L'influence de la publicité faite sur les nouveaux traitements est appelée, dans ce cadre, à être prise en compte. Les redéploiements des ressources ou des financements rendus possibles par les économies réalisées seront enfin explicitement matérialisés.

Enfin, la définition de l'horizon temporel retenu est un élément fondamental de toute analyse d'impact budgétaire. L'estimation des économies à attendre d'un choix dépend toujours du cadre temporel dans lequel on se situe. Cette fenêtre doit toujours être spécifiée. Il ne suffit pas de rendre commensurables les moyens hétérogènes mis en œuvre, en les valorisant à l'aide d'une unité monétaire, encore faut-il que celle-ci reflète la réalité des économies ou des surcoûts associés aux ressources réellement consommées ou libérées.

À court terme, compte tenu des rigidités existantes, les seules économies potentielles que l'on peut espérer d'une réduction de la durée d'hospitalisation ne concernent que les dépenses variables qui sont associées à la prise en charge des malades. Il convient de s'en tenir à des calculs en coûts marginaux. À long terme, on tiendra compte de la totalité des charges. Le raisonnement doit être conduit en coût complet sur la base de prix de revient moyen par séjour. L'introduction des innovations thérapeutiques, même lorsqu'elles sont porteuses d'économies à plus long terme, engendre le plus souvent des dépenses additionnelles dans l'immédiat. Le décideur qui est confronté à des normes annuelles de progression des dépenses d'une année sur l'autre n'aura jamais la possibilité de recueillir les fruits de son investissement. Il serait certes intéressant de prendre en compte le nombre et la longueur des rechutes ou des récurrences afin de pouvoir calculer le coût de la maladie sur toute sa durée. Force est de reconnaître que tous les décideurs sont confrontés au principe de l'annualité budgétaire. Des prévisions annuelles semblent s'imposer.

L'évaluation économique des traitements antidépresseurs

Cadre de l'analyse

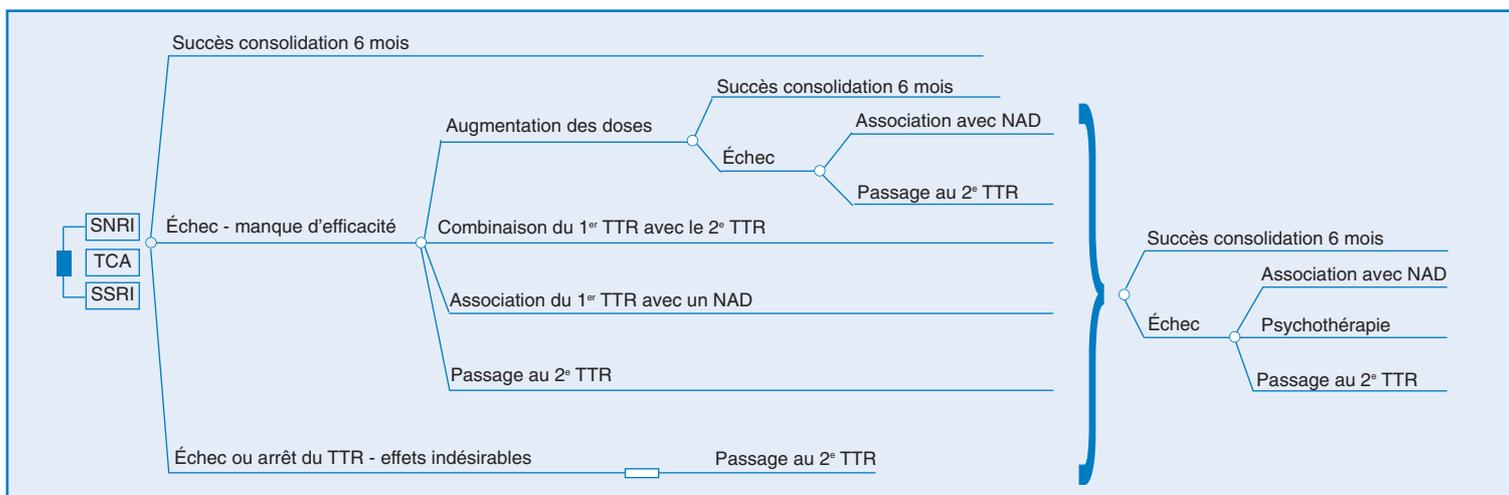
Quatre classes d'antidépresseurs ont été comparées en première intention

dans la prise en charge de la dépression majeure en phase aiguë : les antidépresseurs tricycliques (TCA), les antidépresseurs hétérocycliques (HCA), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Ont été inclus dans les études de T.R. Einarson *et al.* (14) et de M. Iskedjian *et al.* (15), des malades de plus de 18 ans, atteints de dépression majeure endogène ou unipolaire selon les critères du DSM-III-R** dont le score sur l'échelle HAM-D*** était supérieur ou égal à 18. Les patients souffrant de dépressions chroniques, atypiques, de doubles dépressions ou de dépressions résistantes étaient exclus. Le modèle d'Iskedjian décrit l'évolution clinique

des patients sur une durée d'environ un an (300 jours) et ne prend en compte que les coûts directs associés aux différents traitements. Ces coûts sont divisés en quatre catégories : soins médicaux hospitaliers ou ambulatoires, examens de laboratoire, traitements médicamenteux de la dépression, traitement des effets indésirables. La même étude a été reconduite par J. Doyle *et al.* (16), sur la base d'un protocole similaire trois ans plus tard dans dix pays différents (Allemagne, Italie, Pays-Bas, Pologne, Espagne, Suède, Suisse, Royaume-Uni, États-Unis et Venezuela). L'horizon temporel du second modèle a été limité à 6 mois. Il ne porte que sur les coûts directs et compare seulement trois classes d'antidépresseurs (IRSN, ISRS et

TCA). Les deux modèles reposent sur deux méta-analyses réalisées par T.R. Einarson en 1995 (14) et J. Doyle en 2001 (16).

Le problème thérapeutique est décomposé spécifiquement à l'aide d'un arbre de décision qui comporte trois types de nœuds : les nœuds de choix, les nœuds aléatoires, et les nœuds terminaux (*cf.* figure 1). Les embranchements issus des premiers correspondent aux différentes possibilités d'action thérapeutique (SSRI, SNRI, TCA). Les branches émanant des nœuds aléatoires représentent les divers événements qui peuvent survenir à l'issue de l'instauration du traitement. Enfin, les nœuds terminaux enregistrent à la fois les résultats obtenus et les coûts. La situa-



NAD : non antidépresseur - TTR : traitement

Figure 1

tion des patients sous traitement est conditionnée par l'apparition d'événements cliniques aléatoires dont un arbre de probabilité schématise les chances de survenue pour chacune des options thérapeutiques adoptée.

Leur mise en œuvre peut aboutir soit à un succès, soit à un échec. Lorsque la première éventualité se concrétise, le traitement est maintenu pendant 6 mois pour consolider le résultat obtenu. Si c'est la seconde qui est observée, il convient de s'interroger sur les causes de l'échec. Celui-ci peut être dû soit à une perte d'efficacité, soit à la survenue d'effets secondaires. En cas d'échappement, quatre options thérapeutiques sont envisageables. La première est d'augmenter les doses en se réservant la possibilité en cas d'échec d'y adjoindre un psychotrope ou de lui substituer directement un autre produit. La seconde est de choisir une association d'antidépresseurs. Une troisième solution consiste à associer au traitement antidépresseur un produit relevant d'une autre classe. La dernière option possible est de prescrire immédiatement un traitement de remplacement. Si l'arrêt du traitement est dû à la survenue d'effets indésirables, un traitement de substitution est mis en place. Quel que soit le motif de la modification du traitement initial, deux évolutions peuvent être envisagées, ou bien le nouveau traitement produit les effets attendus et il est poursuivi pendant 6 mois, ou bien aucune amélioration

n'est constatée et une troisième ligne est mise en œuvre : nouvel antidépresseur, psychothérapie, voire électrochocs.

Une analyse coût-conséquence, une analyse coût-efficacité et un modèle d'impact budgétaire ont été développés sur la base d'une telle arborescence.

Analyse coûts-conséquences des antidépresseurs

L'efficacité des IRSN a été comparée à celle des antidépresseurs des classes TCA, HCA et ISRS, au regard de trois critères de jugement : les taux de succès, les taux d'échec et le nombre de jours sans symptôme.

Comme IRSN, nous avons pris l'exemple de la venlafaxine pour laquelle nous disposons du plus de données.

Le taux de succès de chaque traitement est défini par une réduction de

50 % des scores de dépression sur l'échelle spécifique HAM-D. La probabilité que le traitement échoue, soit par manque d'efficacité, soit pour cause d'effets indésirables définit les taux d'échec. Les résultats en termes de taux de succès sont donnés dans le *tableau 1*.

Pour les patients hospitalisés, les IRSN sont toujours plus efficaces que ses comparateurs. En revanche, pour les patients suivis en ville, la situation est plus ambiguë. Selon la méta-analyse de J. Doyle, les IRSN sont toujours supérieurs aux autres traitements. Selon la méta-analyse de T.R. Einarson, la classe des ISRS est plus efficace pour le traitement des patients non hospitalisés. Dans tous les cas, les taux de succès sont significativement non nuls.

Les IRSN possèdent le plus faible taux d'échec pour manque d'efficacité :

Tableau 1 – Taux de succès des différents traitements (moyenne ± écart-type pour l'article d'Einarson, moyenne avec intervalle de confiance à 95 % pour celui de Doyle)

Taux de succès (%)	Einarson ¹		Doyle ²	
	Patients hospitalisés	Patients ambulatoires	Patients hospitalisés	Patients ambulatoires
IRSN	62,4 ± 7,4	55,6 ± 3,8	0,623 [0,497 ; 0,749]	0,702 [0,617 ; 0,788]
ISRS	33,3 ± 6,8	59,0 ± 2,2	0,586 [0,482 ; 0,690]	0,614 [0,557 ; 0,670]
TCA	50,9 ± 6,2	49,9 ± 6,1	0,582 [0,430 ; 0,735]	0,593 [0,501 ; 0,686]
HCA	49,2 ± 4,4	58,9 ± 5,4		

¹ : pour une durée de suivie de 1 an ; ² : pour une durée de suivie de 6 mois

il s'élève à 0,056, avec un intervalle de confiance à 95 % de [0,018 ; 0,076], contre 0,068 [0,046 ; 0,123] pour les TCA et 0,084 [0,046 ; 0,090] pour les ISRS. Sur les taux d'échecs dus aux effets indésirables, on observe avec les IRSN un taux supérieur (0,159) [0,113 ; 0,204] à celui relevé sur les ISRS (0,084) [0,046 ; 0,123], tout en restant bien inférieur à celui des TCA (0,231) [0,162 ; 0,300]. Tous les taux d'échecs sont significativement différents de 0. L'efficacité des traitements peut également se mesurer par le nombre de jours pendant lesquels le patient ne présente aucun symptôme de la maladie (cf. *tableau 2*).

Comme pour les taux de succès, le traitement de la dépression majeure des patients hospitalisés est plus efficace avec les IRSN. Selon J. Doyle, les IRSN sont aussi plus efficace en médecine ambulatoire que ne peuvent l'être ses comparateurs quel que soit le pays considéré. Pour T.R. Einarson, en revanche, c'est la classe des ISRS qui est la plus efficace en médecine de ville.

En ce qui concerne les coûts, les données disponibles se rapportent aux seuls coûts directs. Elles recouvrent à la fois les dépenses ambulatoires : consultations des généralistes et des spécialistes, examens de laboratoire, pharmacie et les dépenses hospitalières. Le *tableau 3* récapitule les coûts estimés dans chacune des études par classe d'antidépresseurs.

Tableau 2 – Nombre de jours sans symptôme (moyenne pour l'article d'Einarson, minimum et maximum selon les pays pour l'article de Doyle)

Nombre de jours	Einarson		Doyle	
	Patients hospitalisés	Patients ambulatoires	Patients hospitalisés	Patients ambulatoires
IRSN	219,0	186,2	89-107	96-113
ISRS	149,9	189,4	87-102	84-106
TCA	172,6	172,2	86-91	82-99
HCA	189,4	190,5		

Tableau 3 – Coûts moyens par patient (en dollars)

Coût par patient	Einarson		Doyle	
	Patients hospitalisés	Patients ambulatoires	Patients hospitalisés	Patients ambulatoires
IRSN	20 373	4 269	1 433-25 391	495-3 427
ISRS	21 918	4 800	1 314-26 489	339-4 300
TCA	21 364	5 011	1 314-27 449	331-4 317
HCA	20 378	3 757		

À l'hôpital, l'IRSN est l'option thérapeutique la moins onéreuse, sauf en Pologne. En milieu ambulatoire, le coût de la prise en charge sous venlafaxine est moins cher dans l'étude de J. Doyle dans 8 pays sur les 10 étudiés (les seules exceptions étant l'Italie et la Pologne). Il demeure cependant plus élevé que celui des HCA dans l'article de T.R. Einarson. Avant de conclure en faveur de l'utilisation de ceux-ci en première intention encore faut-il s'assurer que les économies obtenues ne se réalisent pas au détriment de la qualité des soins.

Efficiences des traitements selon les classes thérapeutiques

Les ratios coût-efficacité moyens ont été calculés en portant au numérateur le coût par patient et au dénominateur le nombre de jours sans symptôme. Lorsqu'un des traitements domine fortement les autres (coût inférieur avec une efficacité plus grande), il n'est pas nécessaire de calculer des ratios coût-efficacité différentiels. En revanche, il convient de le faire si cela n'est pas le cas. Le *tableau 4*, page suivante présente le rapport moyen du coût par jour sans

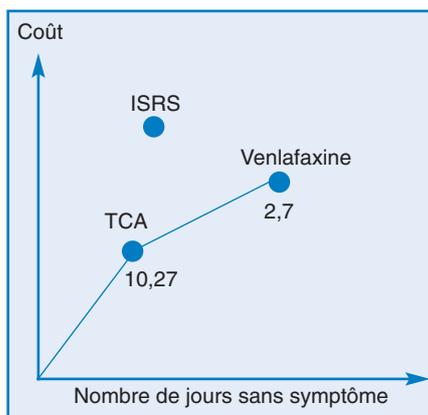
Tableau 4 – Ratios coût-efficacité moyens

Ratio moyen (en \$)	Einarson		Doyle	
	Patients hospitalisés	Patients ambulatoires	Patients hospitalisés	Patients ambulatoires
IRSN	93,04	22,93	15-242	5-34
ISRS	146,22	25,34	15-261	4-48
TCA	123,79	29,10	16-287	4-49
HCA	107,57	19,72		

symptôme pour les différents traitements.

Selon T.R. Einarson, l'option IRSN pour les patients hospitalisés domine fortement toutes les autres. Son rapport coût par jour sans symptôme est inférieur à celui de chacun de ses comparateurs. En revanche, tel n'est pas le cas pour les patients suivis en ville puisque la classe des HCA est clairement la moins onéreuse de toutes les options thérapeutiques mises en œuvre dans le secteur ambulatoire.

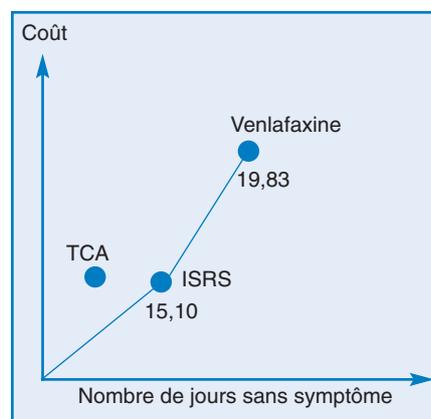
Dans l'article de J. Doyle, les IRSN sont à la fois moins coûteux et plus efficaces que les autres traitements dans 8 pays sur 10. Quel que soit le contexte dans lequel elle est administrée, elle est plus efficace. En Italie, la situation est plus ambiguë. Pour le traitement des patients suivis en ville, que faut-il choisir : les IRSN, plus efficaces, ou les TCA, moins coûteux ? Seul le calcul des ratios différentiels permet de départager les deux traitements (cf. graphique 3-3 bis).



Graphique 3 – Représentation des ratios différentiels en Italie pour les patients ambulatoires

La classe des ISRS est fortement dominée par les deux autres traitements. De plus, les IRSN dominent faiblement la classe des TCA, car son ratio différentiel décroît après avoir augmenté.

Le même problème se pose en Pologne. Pour les patients hospitalisés, les IRSN sont en effet plus coûteux et plus efficaces que les deux autres traitements. Le graphique 3 bis



Graphique 3 bis – Représentation des ratios différentiels en Pologne pour les patients hospitalisés

présente les ratios coût-efficacité différentiels.

Ce graphique nous montre qu'il est aussi efficace de traiter les patients hospitalisés pour dépression majeure en Pologne avec les IRSN qu'avec un antidépresseur de la classe des ISRS. Pour le traitement des patients ambulatoires en Pologne, il apparaît que les trois types d'antidépresseur (IRSN, ISRS et TCA) sont aussi efficaces les uns que les autres.

Impact budgétaire des IRSN

L'impact budgétaire de l'utilisation de la venlafaxine dans le traitement de la dépression a été mesuré uniquement dans l'étude de J. Doyle. L'objectif est de montrer les conséquences d'une augmentation de l'utilisation de la venlafaxine sur le budget de l'organisme payeur.

Coût moyen par patient

Pour chaque présentation utilisée en ville ou à l'hôpital, on dispose du volume des ventes réalisées depuis le début de l'année (cumul fixe) ou sur un an (cumul mobile), exprimé en unités de conditionnement (ville) ou en unités fines (hôpital), des chiffres d'affaires et des parts de marchés correspondants. Le coût total de la prise en charge sur chacun des deux marchés est obtenu après regroupement des présentations par classes thérapeutiques, en pondérant leur chiffre d'affaires respectif par leur poids relatif dans le total des ventes. La dépense totale, tous lieux de traitements confondus, est égale au total des ventes réalisées en ville et à l'hôpital, pondérée par la proportion de patients pris en charge par chacun des secteurs. Une simple division de ces dépenses par le nombre de patients traités permet d'estimer le coût annuel moyen de la prise en charge d'un patient.

Coût total pour l'assurance maladie

Pour un taux de prévalence de traitement de la maladie donné (0,3 %, 0,6 % ou 1 %), il est possible d'estimer le nombre de patients traités (nbpatients). Le coût total moyen de la dépression majeure s'obtient alors comme suit : $\text{Coût}_{\text{total}} = \text{Coût}/\text{patient} * \text{nbpatients}$

La dépense totale mise à la charge des organismes de protection sociale est déterminée par le pourcentage des dépenses de santé reconnues et remboursées par les caisses d'assu-

rance maladie obligatoire. Ces pourcentages ont été documentés pour les différents pays impliqués dans l'étude. Ils varient de 47 % de la consommation de biens et services médicaux pour les États-Unis à 84 % au Royaume-Uni.

Impact budgétaire d'une augmentation des ventes des IRSN

L'impact net pour les organismes payeurs d'un recours accru aux IRSN s'appuie sur l'estimation tendancielle de l'évolution globale du marché dans les trois ans à venir ; les déplacements espérés de part de marché au détriment des concurrents et la fréquence relative des ajouts à d'autres produits attendus dans le cadre de traitements en association. Sur la base de ces hypothèses et en reprenant les procédures décrites précédemment dans un tableau Excel, on peut calculer le coût prévu pour l'organisme payeur et le rapprocher de celui qu'il supporte actuellement. Il est possible alors de vérifier si l'opération est blanche ou non pour les comptes sociaux.

Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité univariée de T.R. Einarson *et al.* utilise la méthode ROSA (*Rank Order Stability Analysis*) qui consiste à faire varier les paramètres du modèle (tels que les coûts d'acquisition ou les taux de succès) jusqu'à ce que le classement des traitements soit inversé au niveau des coûts. Pour estimer la sensibilité relative des résultats aux variations des paramètres-clés, leurs élasticité correspondantes ont été calculées en rapportant le changement relatif observé dans les résultats à la

modification relative imposée aux variables-clés. Une élasticité inférieure à 1 signe la robustesse des résultats. Les élasticité obtenues, pour chacun des quatre traitements, en faisant varier successivement le coût des médicaments, le coût des soins médicaux et le taux de succès, répondent à cette condition et sont toutes inférieures à 1. Les résultats sont donc stables.

L'article de J. Doyle présente à la fois les résultats d'une analyse de sensibilité univariée et d'une analyse de sensibilité multivariée. Dans un premier temps, les taux de succès et les coûts unitaires de la venlafaxine ont été modifiés de façon indépendante dans le cadre d'une analyse univariée (c'est-à-dire que les taux de succès varient à coûts constants et inversement), afin de déterminer les valeurs-seuils pour lesquelles les performances cliniques ou budgétaires de la venlafaxine étaient équivalentes à celles des ISRS ou des TCA. Les résultats, obtenus sur l'Allemagne par exemple, montrent qu'il faudrait multiplier le coût unitaire de la venlafaxine par 3,6 pour que ce coût soit équivalent à celui des ISRS, et par 4 pour qu'il soit équivalent à celui des TCA. De même, il faudrait que le taux de succès de la venlafaxine diminue de 8,4 % et de 10 % pour atteindre les taux de succès des ISRS et des TCA respectivement. Toutes ces variations sont d'importance et ont une probabilité d'occurrence très faible. Il en a été de même pour l'ensemble des pays, sauf pour la Pologne (pour laquelle le coût de la venlafaxine est plus élevé et le taux de succès plus faible que les autres traitements). L'analyse de sensibi-

lité univariée confirme donc la stabilité des résultats obtenus.

L'analyse multivariée a été menée en utilisant une simulation de Monte Carlo. Les coûts unitaires de chaque traitement ont subi des variations de plus ou moins 20 % par rapport à la valeur estimée, basée sur une distribution uniforme. Les taux de succès et d'échecs ont également varié, de manière aléatoire à l'intérieur d'un intervalle de confiance à 95 % fondé sur une distribution normale tronquée. Les 10 000 itérations générées ont permis d'obtenir les moyennes et écarts types des différentiels de coût et de jour sans symptôme de la venlafaxine par rapport à ses comparateurs. L'analyse probabiliste de Monte Carlo révèle que les IRSN sont significativement les moins chers de toutes les options thérapeutiques, à la fois pour les patients hospitalisés et les patients ambulatoires et dans tous les pays sauf la Pologne. Cela confirme les résultats obtenus par l'analyse univariée, sauf pour l'Italie, dont le modèle déterministe donnait les IRSN plus coûteux dans le traitement des patients ambulatoires. Pour le nombre de jours sans symptôme, l'analyse probabiliste est totalement en accord avec l'analyse déterministe : les IRSN sont plus efficaces que les antidépresseurs des classes ISRS ou TCA, quel que soit le pays considéré. La robustesse des résultats obtenus apparaît bien établie.

Discussion

L'utilisation de la modélisation dans l'évaluation économique est largement répandue. La modélisation en elle-

même se décompose en plusieurs étapes : construire un arbre de décision, choisir les méthodes de mesure des coûts et de l'efficacité des traitements, décrire la population concernée par cette évaluation, sélectionner les paramètres clés et estimer leur valeur. La réalisation de chacune de ces étapes comporte un certain degré d'incertitude (17). Les deux articles qui nous ont permis de comparer différentes classes d'antidépresseurs sont soumis à ces mêmes incertitudes.

T.R. Einarson et J. Doyle ont choisi de ne mesurer que les coûts directs et de prendre le nombre de jours sans symptôme comme mesure de l'efficacité. Il est dommage que les coûts indirects n'apparaissent aucunement dans ces analyses. En France, la Sécurité sociale pourrait être intéressée par des études de ce type, puisqu'elle paie une partie des charges liées à l'absentéisme. Mesurer l'efficacité en termes de jours sans symptôme n'est pas exempt de critiques. Une telle mesure qui reflète l'évolution de la qualité de vie sans véritablement la mesurer ne fournit qu'un indicateur partiel, propre à l'indication ; ce qui interdit toute comparaison transnosologique.

Dans les deux articles, la sélection des données se fait par méta-analyse. Cependant, Doyle ne décrit pas les résultats de cette analyse. Le lecteur ne sait donc pas quelles sont les caractéristiques de la population étudiée. De plus, aucun des articles ne fournit de résultats sur des sous-groupes de population. Or, un des objectifs de

l'organisme payeur est de réduire au maximum les coûts. Il est donc important qu'il sache si le traitement évalué donne de meilleurs résultats sur certains patients, pour éventuellement pouvoir restreindre l'étendue de son application.

Enfin, il apparaît que, dans l'article d'Einarson, l'incertitude due aux calculs effectués par le modèle est peu prise en compte. Ainsi, le coût et l'efficacité des différents traitements, calculés par le modèle, sont donnés de manière ponctuelle, sans intervalle de confiance, ni écart-type. Or, ces paramètres, ainsi que les probabilités associées aux branches d'un arbre de décision, peuvent présenter une erreur d'échantillonnage. Pour prendre en compte cette erreur, il faut présenter les estimations avec leur intervalle de confiance ou leur écart-type. La méthode de Doyle consiste à mener une analyse de sensibilité multivariée, en imposant des distributions *a priori* sur les paramètres d'entrée.

Conclusion

L'utilisation de la venlafaxine (un IRSN) dans les traitements de la dépression majeure est souvent la solution la plus avantageuse, comparée aux antidépresseurs de la classe des tricycliques (TCA) ou de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Toutefois, il convient de nuancer cette conclusion générale, notamment par rapport aux antidépresseurs hétérocycliques (HCA). En effet, les résultats cliniques obtenus par utilisation des IRSN sont bons

puisque ce traitement est associé à un fort taux de succès chez les patients hospitalisés, et inversement à un faible taux d'échecs dû à un manque d'efficacité. En revanche, pour le traitement en ville des patients déprimés, on relève des taux de succès et un nombre de jours sans symptôme plus élevé avec les antidépresseurs hétérocycliques.

Les coûts associés à l'usage des IRSN sont moindres que ceux des produits concurrents lorsque les uns et les autres sont employés en milieu hospitaliers. Les antidépresseurs HCA reviennent cependant moins chers que les IRSN lorsqu'ils sont administrés en ville. Des différences liées à l'environnement institutionnel apparaissent entre les pays. Ainsi, en Pologne, l'IRSN est l'option thérapeutique la plus coûteuse alors que, dans la majorité des pays, c'est l'alternative la moins chère. Dans ce pays, le coût des soins médicaux est peu élevé par rapport à celui des antidépresseurs alors que, dans les autres, c'est la situation inverse qui prévaut. L'analyse coût-efficacité révèle ainsi une supériorité des IRSN sur ses comparateurs dans tous les pays quel que soit le lieu de prise en charge sauf en Pologne.

* CREDES = Centre de Recherche, d'Étude et de Documentation en Économie de la Santé
 ** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 3rd Edition, Revised (1987)
 *** Hamilton Rating Scale for Depression

Annexe

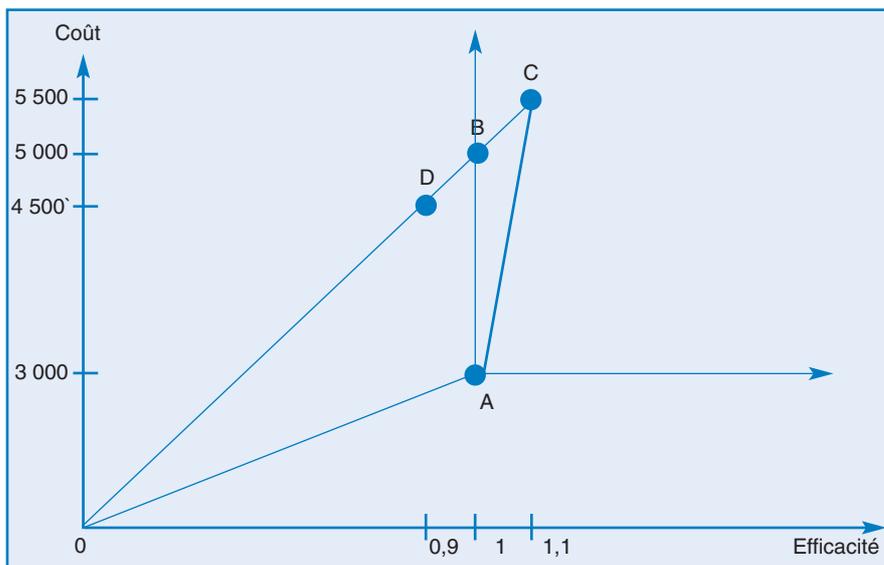
De l'utilité des ratios coût-efficacité différentiels

De multiples articles favorisent les ratios moyens par rapport aux ratios différentiels, à tort. À l'aide d'un exemple, nous allons montrer que l'utilisation des ratios moyens ne permet pas de prendre en compte l'ensemble des stratégies efficaces pour un traitement donné.

Considérons le traitement A comme étant le traitement actuel. On aimerait évaluer l'efficacité de plusieurs traitements B, C et D, par rapport au traitement A, grâce à une analyse coût-efficacité. Le traitement A permet de gagner une année de vie supplémentaire pour un coût de

Tableau 5 – Ratios coût-efficacité moyens

Traitement	A	B	C	D
ratios moyens (\$ par année gagnée)	3 000	3 000	5 000	5 000



Graphique 4 – Ratios coût-efficacité différentiels

3 000 \$. Le traitement B permet également de gagner une année, mais pour un coût de 5 000 \$, le traitement C est légèrement plus efficace et plus coûteux que le B, puisqu'il permet de gagner 1,1 année pour 5 500 \$. Enfin, le traitement D est moins efficace et ne permet de gagner que 0,9 année pour un coût de 4 500 \$.

Les ratios coût-efficacité moyens sont présentés dans le *tableau 5*, page précédente.

Les traitements B, C et D ont les mêmes rapports coût-efficacité moyens. De plus, le ratio du traitement A est inférieur aux trois autres. Ce serait cependant une erreur de conclure que le traitement A est le plus coût-efficace. Il est en effet indispensable de calculer les ratios coût-efficacité différentiels. Ces ratios peuvent être visualisés dans le *graphique 4*, page précédente.

Les ratios coût-efficacité moyens B, C et D sont identiques et supérieurs à celui du traitement A. Toutefois, les traitements A et C se trouvent sur la frontière d'efficacité. Il n'y a donc *a priori* aucune raison de préférer le traitement A au traitement C. Seules, les ressources disponibles permettent de les départager. Contrairement à

l'étude des ratios coût-moyen, l'étude des ratios différentiels nous permet

donc de retenir les traitements A et C au lieu du traitement A.

Références

- 1. ANDEM 1996** – Recommandations et références médicales – Médicaments antidépresseurs. *Le Concours médical*, Suppl. au n°42.
- 2. Parquet PJ, Chevalier L, Cuche H, Harcourt G et al.** – *Itinéraires des déprimés. Réflexion sur leurs trajectoires en France*, 2001, REES-France.
- 3. Baldwin D** – Social and economic costs of depression. *www.pasteur.fr*, extrait le 29/08/2003.
- 4. Jones MT, Cockrum PC** – A critical review of published economic modelling studies in depression. *Pharmacoeconomics* 2000 ; 17 : 555-83.
- 5. Le Pen C, Lilliu H, Maurel F** – Le coût des dépressions récurrentes. *Neuro-Psy* 1999 ; 14 (4) : 168-171.
- 6. Hirschfeld RM, Schatzberg AF** – Long-term management of depression. *Am J Med* 1994 ; 97 : 33S-38S.
- 7. Mauskopf JA, Paul JE, Grant DM, Stergachis A** – The role of cost-consequence analysis in healthcare decision-making. *Pharmacoeconomics* 1998 ; 13 : 277-88.
- 8. Launois R** – Évaluation médicoéconomique en psychiatrie. *Encycl Med Chir*, Elsevier, SAS, Paris, Psychiatrie 37-860-A-15, 2003, 12 p.
- 9. Trueman P, Drummond M, Hutton J** – Developing guidance for budget impact analysis. *Pharmacoeconomics* 2001 ; 19 : 609-21.
- 10. Launois R** – Note méthodologique sur l'analyse coût-efficacité marginale. *La Lettre du Collège des Économistes de la Santé*, avril 1994.
- 11. Glick H** – Topics in cost-effectiveness analysis. *www.uphs.upenn.edu*, extrait le 29/08/03.
- 12. Johannesson M, Weinstein MC** – On the decision rules of cost-effectiveness analysis. *J Health Econ* 1993 ; 12 : 459-67.
- 13. Weinstein MC** – Economic assessments of medical practices and technologies. *Med Decis Making* 1981 ; 1 : 309-30.
- 14. Einarson TR, Arikian S, Sweeney S, Doyle J** – A model to evaluate the cost-effectiveness of oral therapies in the management of patients with major depressive disorders. *Clin Ther* 1995 ; 17 : 136-53.
- 15. Iskedjian M, Einarson TR, Fassos FF** – Pharmacoeconomic aspects of venlafaxine. *Rev Contemp Pharmacother* 1998 ; 9 : 345-53.
- 16. Doyle JJ, Casciano J, Arikian S, Tarride JE et al.** – A multinational pharmacoeconomic evaluation of acute major depressive disorder : a comparison of cost-effectiveness between venlafaxine, SSRIs and TCAs. *Value Health* 2001 ; 4 : 16-31.
- 17. Briggs AH** – Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics* 2000 ; 17 : 479-500.