

LES THÉRAPEUTIQUES À VISÉE SPÉCIFIQUE- MENT OSSEUSE DANS LE TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE POSTMÉNOPAUSIQUE

Aspects pharmaco-économiques

J.-Y. REGINSTER (1), W. BEN SEDRINE (2), C. GOSSET (3)

RÉSUMÉ : Relativement peu d'études pharmaco-économiques bien conduites ont été, à ce jour, réalisées dans le domaine de la prévention et du traitement de l'ostéoporose. Cette carence est probablement à mettre en relation avec les caractéristiques physiopathologiques et l'histoire naturelle de cette affection, le peu d'outils spécifiques permettant d'évaluer les changements de qualité de vie à la suite de fracture et les interactions des médicaments de l'ostéoporose avec les autres systèmes de l'organisme. Bien que bon nombre d'efforts restent à faire avant que les évaluations économiques de l'ostéoporose ne permettent d'orienter les stratégies de Santé Publique, il est essentiel de promouvoir cet axe de recherches, tenant compte de l'importance de la charge sociale, humaine et économique de cette maladie.

INTRODUCTION

Les choix relatifs à l'utilisation optimale des ressources de Santé Publique sont rarement aisés, qu'ils concernent la sélection des procédures diagnostiques ou thérapeutiques les plus efficaces, la décision d'investir dans des technologies nouvelles ou le support de l'une ou l'autre action de Médecine préventive ou de Promotion de la Santé. Pour rationaliser la gestion de la santé, il convient de prendre en considération l'ensemble des bénéfices et des risques d'une intervention, non seulement pour le patient directement impliqué, mais aussi pour tous les autres individus pouvant être affectés par cette décision. Le but premier des analyses de pharmaco-économie est d'aider les décideurs de Santé Publique à effectuer ces choix en pleine connaissance de leurs conséquences budgétaires (1).

L'évaluation économique des médicaments de l'ostéoporose comporte plusieurs problèmes méthodologiquement intéressants (2). Les coûts imputables à une fracture ostéoporotique varient largement en fonction du site fracturaire, mais aussi du contexte clinique qui entoure l'événement. Par exemple, une fracture du col du fémur entraîne des coûts directs nettement supérieurs à ceux engendrés par une fracture du poignet ou d'une vertèbre alors que ces deux derniers événements peuvent, du fait de l'âge de la population touchée, être à l'origine de coûts indirects importants, reliés par exemple à une période d'incapacité professionnelle prolongée (3, 4). De plus, les coûts médicaux imputables à une fracture de

BONE-SPECIFIC TREATMENTS OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS : PHARMACO-ECONOMIC ASPECTS

SUMMARY : Fairly few economic evaluations were, so far, properly conducted in the field of prevention and treatment of osteoporosis. This lack of studies is likely to be related to the pathophysiology and the natural course of the disease, the small number of disease-specific instruments allowing the evaluation of quality of life changes following fractures and the frequent interaction of osteoporotic treatments with other body systems. Notwithstanding a lot of efforts have to be brought before economic evaluations in osteoporosis become a key determinant of Public Health strategies, it remains of prime interest to promote this type of research taking into account the importance of the social, human and economic burden of this disease.

KEYWORDS : Osteoporosis - Pharmacoeconomics - Calcium - Public Health

hanche frappant un patient précédemment institutionnalisé, seront substantiellement inférieurs à ceux à prendre en considération lorsque cet événement survient chez un sujet vivant à domicile. D'un autre côté, le temps nécessaire à apprécier l'intégralité du bénéfice obtenu à la suite d'une quelconque intervention (pharmacologique ou autre) pourra, du fait du processus physiopathologique et de l'histoire naturelle de la maladie, se chiffrer en années, voire en décennies. En effet, la valeur des critères de substitution tels que l'extrapolation d'un gain de densité minérale osseuse à une réduction de l'incidence fracturaire, reste largement controversée (5). Enfin, tant les limitations fonctionnelles, à court et à long terme, imputables aux fractures ostéoporotiques que les éventuels avantages ou complications extra-squelettiques de certaines des thérapeutiques utiles dans l'ostéoporose font de la quantification de la qualité de vie, une composante essentielle et incontournable de l'évaluation économique des médicaments de l'ostéoporose (6, 7).

COÛTS À PRENDRE EN CONSIDÉRATION DANS L'ÉVALUATION

Comme dans toute évaluation économique, les coûts suivants devront être pris en considération :

- coûts du dépistage et du diagnostic;
- coûts de l'intervention, en incluant les coûts du médicament, les coûts de la surveillance et les coûts des réactions indésirables;
- coûts de la maladie (coûts des événements cliniques : coûts des fractures et coûts relatifs aux autres systèmes de l'organisme influencés par l'intervention thérapeutique).

(1) Chargé de cours, (2) Attaché de recherches, (3) Chef de travaux, Université de Liège, Unité d'Economie de la Santé, Service de Santé publique et d'Epidémiologie (Pr. J.-Y. Reginster).

Une évaluation exhaustive des coûts devra être prise en considération en intégrant les conséquences immédiates (par exemple, pour une fracture, l'hospitalisation, la chirurgie ou les médicaments) de même que les conséquences à long terme des événements cliniques (par exemple, pour une fracture, les modifications induites dans le traitement du patient, les handicaps, l'institutionnalisation ou la mortalité).

Un certain nombre de coûts peuvent être influencés par l'intervention et doivent être pris en considération, chaque fois que cela sera possible. Il s'agit en particulier des coûts médicaux directs (ressources du système de santé consommées par l'intervention), des coûts directs non médicaux (les autres types de ressources utilisées comme, par exemple, le transport ou la prise en charge sociale), les coûts indirects (coûts reliés à une diminution de productivité induite par la maladie, par exemple un absentéisme professionnel, un décès prématuré ou le temps consacré par des soignants bénévoles). Il conviendra de ne pas oublier les coûts intangibles (coûts reliés à la douleur ou à une diminution de qualité de vie qui ne peut pas être traduite en unités monétaires).

RÉSULTATS À PRENDRE EN CONSIDÉRATION DANS L'ÉVALUATION

En principe, dans une évaluation économique, l'évaluation des conséquences (résultats) devrait toujours être exprimée en fonction d'événements significatifs. Dans le cadre de l'ostéoporose, le concept de relevance clinique s'applique, au minimum, à l'incidence fracturaire, idéalement de l'ensemble des types de fractures. Néanmoins, les données épidémiologiques et les résultats des études cliniques ne permettent pas toujours d'avoir accès à ce type de résultats. Bon nombre d'études cliniques, pour des raisons de faisabilité, utilisent, comme critère d'évaluation principal, des paramètres intermédiaires (par exemple, dans le cas de l'ostéoporose, des changements de densité osseuse) qui n'ont pas toujours de pertinence économique. Le lien entre ces critères d'évaluation intermédiaires et le critère d'évaluation final (par exemple, la mort ou l'épisode fracturaire) doit être clairement documenté et sa pertinence clinique largement discutée.

L'effet d'un médicament sur la réduction de l'incidence fracturaire peut, parfois, être uniquement accessible pour un type de fractures (par exemple, pour la fracture vertébrale). Dans ce cas, des techniques de modélisation peuvent être utilisées pour estimer l'impact sur les autres événements fracturaires, sachant qu'à nouveau ce

lien doit être clairement validé (par exemple, en combinant la réduction d'incidence observée au niveau d'une fracture vertébrale avec des modifications de densité osseuse à d'autres sites).

Les traitements de l'ostéoporose peuvent influencer la morbidité et/ou la mortalité. Ces deux indicateurs sont influencés de manière variable par les différents types de fractures. Les fractures des vertèbres et du poignet ont un effet significatif sur la morbidité mais, au contraire de la fracture de la hanche, semblent influencer, de manière moins importante, la mortalité.

Dans de nombreuses maladies chroniques, les interventions à visée préventive ou thérapeutique ont pour objet d'améliorer ou de maintenir la qualité de vie tout autant que de réduire la mortalité, lorsque cela est possible. Un des problèmes principaux dans l'évaluation de la qualité de vie des patients souffrant d'ostéoporose est de choisir correctement des outils permettant de prendre en considération le caractère silencieux de l'évolution de la maladie, parfois seulement symptomatique, à des stades tardifs (6).

APPLICATION DES ÉVALUATIONS ÉCONOMIQUES À L'OSTÉOPOROSE POSTMÉNOPAUSIQUE

Un certain nombre d'études ont, dans différents pays, évalué les coûts directs de l'ostéoporose postménopausique et sénile (8-10). En Belgique, nous avons étudié le coût social direct des fractures ostéoporotiques de la hanche. Sur base d'un coût moyen, en 1991-1992, de 283.500 BEF pour un traitement de fracture de hanche par ostéosynthèse et de 310.000 BEF pour un remplacement prothétique de la hanche, le coût hospitalier global annuel de la fracture du col fémoral était à cette époque de 3,5 milliards de francs belges. En prenant en considération les coûts ambulatoires, imputables aux conséquences de la fracture, et principalement reliés à un taux significativement plus important d'institutionnalisation ou d'hospitalisation à long terme, nos calculs ont abouti à un coût moyen additionnel de 56.000 BEF par cas, sur une période de 6 mois. La moitié de ces coûts additionnels étaient, néanmoins, à imputer à des problèmes de santé déjà présents avant la fracture. Sur une base annuelle, les coûts ambulatoires consécutifs à la fracture du col fémoral, en Belgique, correspondaient à cette période à une somme de 630 millions de francs belges. Le coût total direct de la fracture du col du fémur, sur ostéoporose, en Belgique, en 1991-1992, dépassait, de ce fait, les 4 milliards de francs belges (11).

La méthodologie d'évaluation des coûts indirects et intangibles de l'ostéoporose est moins clairement structurée. Il est possible, à partir de modèles mathématiques, d'évaluer la majoration de handicap fonctionnel présentée par des patientes souffrant d'ostéoporose par rapport à la population générale indemne de cette affection. En basant la modélisation sur une proportion de 54 % des femmes âgées de 50 ans et plus, présentant, avant la fin de leur vie, au moins un épisode fracturaire, le handicap additionnel imputable à l'ostéoporose dans la population féminine, par rapport aux femmes sans fracture, serait de 6,7 % pour la dépendance dans les activités quotidiennes de la vie, alors que 7,8 % des sujets ayant présenté un épisode fracturaire devraient être institutionnalisés pour une période moyenne de 7,6 années (12).

Deux ans après une fracture du col fémoral, la population survivante d'un échantillon de 163 sujets, âgés de plus de 50 ans, présentait un taux d'institutionnalisation de 19 à 25 %, un taux de dépendance définitive de 34 %, alors que 13 % de ces sujets avaient besoin d'assistance pour toute forme de transport (13).

L'évaluation des modifications de la qualité de vie, du fait des épisodes fracturaires ou d'une intervention pharmacologique, a longtemps été un problème en raison de l'absence d'outils spécifiques construits pour l'ostéoporose. Cette lacune semble maintenant en voie d'être comblée puisque plusieurs outils ont été développés en ce sens et que des calibrations et validations réciproques sont en cours. Bien que tous les problèmes reliés à cette évaluation ne soient pas encore résolus, la mise à disposition d'outils spécifiques, en plus des outils génériques classiquement utilisés dans les maladies chroniques, devrait permettre de faciliter l'évaluation économique de la qualité de vie dans l'ostéoporose (6, 14, 15).

En modélisant les coûts et les économies potentielles de différentes stratégies de prévention de l'ostéoporose, aux Etats-Unis, il apparaît qu'un traitement de toute la population féminine, commençant à l'âge de 50 ans, avec un agent réduisant la perte de masse osseuse de 50 % devrait réduire le nombre total des fractures ostéoporotiques d'environ 40 %. En limitant l'approche thérapeutique aux 47 % de femmes présentant le risque de fractures le plus élevé, il serait possible de diminuer le nombre de fractures d'environ 30 %, mais en réduisant les coûts de traitement de 47 % (16).

Dans une autre étude comparant différentes stratégies de dépistage et de prévention (pas d'intervention, mesure du contenu minéral osseux à la ménopause suivie d'une hormono-

thérapie substitutive à long terme chez les femmes présentant une masse osseuse sous un seuil prédéterminé, hormonothérapie substitutive universelle à la ménopause) appliquées à une population caucasienne d'origine américaine, les auteurs avaient conclu à l'efficacité du choix d'un seuil prédéterminé de densité minérale osseuse pour la mise en place d'un traitement hormonal substitutif, par rapport à d'autres utilisations des ressources de santé (17). Dans une réanalyse de 15 études pharmaco-économiques de l'hormonothérapie substitutive de la ménopause, il apparaît que l'ensemble des études concluent à l'efficacité économique de l'hormonothérapie chez les femmes ayant subi, antérieurement, une hystérectomie. Pour les femmes conservant un utérus intact, le résultat des études dépend de l'évaluation du bénéfice cardiovasculaire des traitements oestroprogestatifs. En l'absence de bénéfice cardiovasculaire, ce qui semble peu probable, et chez les femmes ne présentant pas de symptôme climatérique, l'association oestroprogestative donnée à la ménopause ne semble pas économiquement efficace par rapport à d'autres interventions de Santé publique (18). Il faut noter que, malgré de nombreux problèmes méthodologiques, la plupart des études ayant évalué l'effet de l'hormonothérapie substitutive sur la qualité de vie concluent à un effet bénéfique, à court terme, principalement relié au traitement des symptômes climatériques alors qu'à long terme, l'effet global de l'hormonothérapie reste discuté en raison, d'une part, de l'effet bénéfique à mettre en relation avec la réduction de maladies chroniques comme l'ostéoporose ou les troubles cardio-vasculaires, mais en prenant également en considération l'effet négatif possible sur la qualité de vie relié à l'augmentation de l'incidence du cancer du sein (18).

Des résultats préliminaires évaluant l'effet sur la qualité de vie des modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes (SERMs) semblent indiquer des résultats à court terme comparables aux oestrogènes pour cette nouvelle classe thérapeutique (19).

Peu d'études ont exhaustivement étudié l'intérêt économique d'une supplémentation en calcium et/ou en vitamine D. Dans une étude non publiée (20), l'analyse coût/bénéfice de l'administration quotidienne de 1.500 mg de carbonate de calcium, en prévention des fractures ostéoporotiques, aboutissait à la conclusion que, chez les femmes américaines caucasiennes, âgées de 45 à 74 ans, le coût de traitement excéderait le coût des fractures évitées, durant les dix premières années de traitement. Néanmoins, l'estimation

des coûts évités continuant à s'accroître avec le temps, la projection des résultats de cette intervention à l'entière de la population caucasienne américaine, ce qui représente un investissement de 5,1 milliards de dollars, résulterait en la prévention de 534.000 fractures, 1 million d'années-personnes de séjour en maison de repos et de 11,8 milliards de dollars en coût fracturaire évité. Néanmoins, le problème principal pour évaluer l'intérêt économique du traitement par calcium et/ou vitamine D, est la dépendance de ces résultats des différences en ensoleillement ou en habitudes alimentaires selon les pays, ces différences affectant bien entendu la réplétion de l'organisme en vitamine D et en calcium.

Plusieurs articles ont considéré l'évaluation économique théorique d'interventions non spécifiques. Une thérapeutique permettant de réduire de 50 % l'ensemble des fractures ostéoporotiques au bout de 5 ans de traitement aurait une efficacité économique comparable au traitement de l'hypertension modérée, à niveau d'effets secondaires comparable (21, 22).

En conclusion, relativement peu d'études pharmaco-économiques bien conduites ont été, à ce jour, réalisées dans le domaine des médicaments destinés à la prévention et au traitement de l'ostéoporose. Cette carence est probablement à mettre en relation avec les caractéristiques physiopathologiques et l'histoire naturelle de cette affection, le peu d'outils spécifiques permettant d'évaluer les changements de qualité de vie à la suite de fracture et les interactions des médicaments de l'ostéoporose avec les autres systèmes de l'organisme. Bien que bon nombre d'efforts restent à faire avant que les évaluations économiques de l'ostéoporose ne permettent d'orienter les stratégies de Santé Publique, il est essentiel de promouvoir cet axe de recherches, tenant compte de l'importance de la charge sociale, humaine et économique de cette maladie (22).

BIBLIOGRAPHIE

1. Thwaites R, Townsend R.— Pharmacoeconomics in the new millenium. A pharmaceutical industry perspective. *Pharmacoeconomics*, 1998, 13, 175-180.
2. Dere W, Avouac B, Boers M, et al.— Recommendations for the health economics analysis to be performed with a drug to be registered in prevention or treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 1998, in print.
3. Riggs BL, Melton LJ.— The worldwide problem of osteoporosis : insights afforded by epidemiology. *Bone*, 1995, 17, 245-252.
4. Zethraeus N, Stromberg L, Jonsson B, et al.— The cost of a hip fracture. Estimates for 1 709 patients in Sweden. *Acta Orthop Scand*, 1997, 68, 13-17.
5. Reginster JY, Compston JE, Jones EA, et al (GREES).— Recommendations for the registration of new chemical

- entities used in the prevention and treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 1995, 57, 247-250.
6. Lips P, Agnusdei D, Caulin F, et al.— The validation of the EFFO questionnaire for quality of life in patients with vertebral osteoporosis (Qualeffo). *Osteoporosis Int*, 1996, 6S1, 227.
7. Morales-Torres J, Reginster JY, Hochberg M.— Rheumatic and musculoskeletal diseases and impaired quality of life. A challenge for rheumatologists. *J Rheum*, 1996, 23, 1-3.
8. Phillips S, Fox N, Jacobs J, et al.— The direct medical cost of osteoporosis for American women aged 45 and older, 1986. *Bone*, 1988, 9, 271-279.
9. Sernbo I, Johnell O.— Consequences of a hip fracture : a prospective study over 1 year. *Osteoporosis Int*, 1993, 3, 148-153.
10. Trèves R, Burki F, Hugon J, et al.— Evaluation du coût hospitalier de l'ostéoporose sur une période de deux ans. *Rev Rhum*, 1985, 52, 191-193.
11. Gillet P, Gosset C, Reginster JY.— Direct social costs of osteoporotic hip fractures in Belgium. *Calcif Tissue Int*, 1997, 61, 499.
12. Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, et al.— A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med*, 1991, 151, 2026-2032.
13. Burckhardt P.— Health effects of non-vertebral fractures. *Calcif Tissue Int*, 1997, 61, 512.
14. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, et al.— Quality of life as outcome in the treatment of osteoporosis : the development of a questionnaire for quality of life by the European Foundation of Osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 1997, 7, 36-38.
15. Silverman S, Lips P, Minshall M.— Cross calibration of OPAQ and QUALEFFO : Two disease targeted instruments in osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 1997, 61, 504.
16. Ross PD, Wasnich RD, Maclean CJ, et al.— A model for estimating the potential costs and savings of osteoporosis prevention strategies. *Bone*, 1988, 9, 337-347.
17. Tosteson AN, Rosenthal DI, Melton LJ, et al.— Cost-effectiveness of screening perimenopausal white women for osteoporosis : bone densitometry and hormone replacement therapy. *Ann Intern Med*, 1990, 113, 594-603.
18. Torgerson DJ, Reid DM.— The economics of osteoporosis and its prevention. *Pharmacoeconomics*, 1997, 2, 126-138.
19. Houpt LS, Minshall ME, Shen W, et al.— Study completer analysis of quality of life results from a clinical trial of a selective estrogen receptor modulator, raloxifene, and hormone replacement therapy. *Calcif Tissue Int*, 1997, 61, 503.
20. Reginster JY.— Cost effectiveness of treatments in osteoporosis. *J Rheum*, 1996, 23, 1312-1313.
21. Jonsson B, Christiansen C, Johnell O, et al.— Cost effectiveness of fracture prevention in established osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 1995, 5, 136-142.
22. Johannesson M, Jonsson B.— Economic evaluation of osteoporosis prevention. *Health Policy*, 1993, 24, 103-124.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.-Y. Reginster, Service de Santé publique et d'Epidémiologie, CHU Sart Tilman Bât. B23, 4000 Liège.