

Canadian Agency for
Drugs and Technologies
in Health

Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé



A P E R Ç U T E C H N O L O G I Q U E

ETS

numéro 32
septembre 2007

L'antipsychotique atypique en
monothérapie dans la schizophrénie :
examen clinique et évaluation économique
de la première année de traitement



À l'appui des décisions éclairées

En avril 2006, l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS) est devenu l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

Adresser les demandes de publications à :

ACMTS
600-865, avenue Carling
Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8
Tél. : 613-226-2553
Télec. : 613-226-5392
Courriel : pubs@cadth.ca

ou télécharger les publications voulues du site
Web de l'ACMTS :
<http://www.acmts.ca>

Citer comme suit : Farahati F, Boucher M, Moulton K, Williams R, Herrmann N, Silverman M, Skidmore B. *L'antipsychotique atypique en monothérapie dans la schizophrénie : examen clinique et évaluation économique de la première année de traitement* [Aperçu technologique numéro 32]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.

La production du présent aperçu a été rendue possible grâce au soutien financier de Santé Canada et des gouvernements de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent aperçu. Les opinions exprimées ici ne représentent pas forcément celles de Santé Canada ou d'un gouvernement provincial ou territorial.

La reproduction du document à des fins non commerciales est autorisée pourvu que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

L'ACMTS est financée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux.

Dépôt légal – 2007
Bibliothèque nationale du Canada
ISSN : 1203-9365 (version imprimée)
ISSN : 1481-451X (version électronique)
O0006 – septembre 2007

NUMÉRO DE LA CONVENTION DE POSTE-PUBLICATIONS : 40026386
RENVOI DES ARTICLES NON DISTRIBUABLES PORTANT UNE ADRESSE CANADIENNE À
AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865, AVENUE CARLING
OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé

**L'antipsychotique atypique en monothérapie dans la
schizophrénie : examen clinique et évaluation
économique de la première année de traitement**

septembre 2007

Nous remercions Suzanne Morphet de son aide précieuse dans la préparation du présent aperçu tiré du rapport d'évaluation exhaustif de F. Farahati et ses collaborateurs.

Le présent aperçu reprend l'essentiel du rapport d'évaluation technologique suivant commandé par l'ACMTS : Farahati F, Boucher M, Moulton K, Williams R, Herrmann N, Silverman M, Skidmore B. *Atypical antipsychotic monotherapy for schizophrenia: clinical review and economic evaluation of first year of treatment*. [Rapport technologique numéro 91]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs.

L'antipsychotique atypique en monothérapie dans la schizophrénie : examen clinique et évaluation économique de la première année de traitement

Technologie et affection

Les antipsychotiques atypiques (APA) répandus que sont la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine et la clozapine, dans le traitement de la schizophrénie.

Sujet

Le coût des médicaments prescrits dans la schizophrénie – en raison de l'utilisation répandue des APA – est passé de 48,13 millions \$CA en 1996 à 150 millions \$CA en 2004. Les bailleurs de fonds et les professionnels de la santé doivent connaître les coûts et les avantages comparatifs des quatre APA d'usage répandu dans le traitement d'entretien de la schizophrénie.

Méthode et résultats

Nous avons évalué et synthétisé les constatations d'une étude de la classe pharmacologique des APA. Nous avons également procédé à l'étude méthodique d'évaluations économiques, l'analyse des coûts s'inscrivant dans la perspective d'un tiers payeur canadien. C'est par un arbre décisionnel déterministe que l'évolution d'une cohorte théorique, formée de patients traités pour la première fois et de patients déjà sous traitement, est examinée pendant 12 mois, en se fondant sur des données observationnelles issues d'un milieu canadien, et les résultats de l'examen clinique. La modélisation indique que le traitement initial par la rispéridone, l'olanzapine ou la quétiapine coûtera au système de santé respectivement 17 939 \$, 18 318 \$ et 19 682 \$ pour ce qui est des 12 premiers mois. En vertu de divers scénarios, la rispéridone demeure l'option la moins coûteuse. De plus, financer une version générique de la rispéridone constitue le scénario dont l'impact budgétaire pour les régimes d'assurance médicaments est le moindre.

Incidence sur la prise de décision

- **Les antipsychotiques atypiques ne sont pas équivalents.** Les données probantes disponibles révèlent que, comparativement à la rispéridone, l'olanzapine comporte un risque moindre de rechute et de cessation du traitement, mais qu'elle est moins bien tolérée. Des données probantes indiquent en outre que la clozapine abaisse le risque suicidaire chez les patients à risque élevé, par rapport à l'olanzapine.
- **Les coûts pour le système de santé ne reflètent pas les différences en matière de coût d'utilisation.** L'olanzapine, en version générique ou originale, nécessitera un plus grand investissement de la part des régimes d'assurance médicaments que la quétiapine et la rispéridone. Ces coûts sont contrebalancés par la diminution des coûts ultérieurs d'hospitalisation, l'élément de coût le plus important dans le traitement de la schizophrénie.
- **Les décisions actuelles devraient être revues.** Au vu de l'absence de données probantes de grande qualité qui pourraient éclairer la prise de décision quant au remboursement du traitement de première intention, il conviendrait de procéder à l'analyse approfondie de la question quand des études comparatives sur l'efficacité clinique auront été menées. Il serait avisé d'étudier également les coûts de la polythérapie et du traitement à long terme, ainsi que la place des antipsychotiques classiques.

Le présent aperçu reprend les grandes lignes du rapport d'évaluation technologique exhaustif disponible dans le site Web de l'ACMTHS (www.acmths.ca) : Farahati F, Boucher M, Moulton K, Williams R, Herrmann N, Silverman M, Skidmore B. *Atypical antipsychotic monotherapy for schizophrenia: clinical review and economic evaluation of first year of treatment.*

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTHS)

600-865, avenue Carling, Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8 Tél. : 613-226-2553 Téléc. : 613-226-5392 www.acmths.ca

L'ACMTHS est un organisme indépendant et sans but lucratif, désireux d'éclairer la prise de décision en santé en offrant de l'information fiable et objective sur les technologies de la santé.

1 Introduction

La schizophrénie frappe 0,6 % de la population canadienne¹, et la maladie apparaît habituellement à la fin de l'adolescence ou au début de la vingtaine². En 2005, 198 803 personnes en étaient atteintes. Le suicide, la violence et la toxicomanie sont plus fréquents dans ce groupe de la population, de même que le sans-abrisme, le chômage, les maladies et la victimisation. L'espérance de vie des schizophrènes est beaucoup moins longue que la moyenne¹, et le risque de suicide dépasse le taux moyen de 0,5 % à 1 % dans la population en général d'un facteur allant de 15 à 25³⁻⁷.

Outre son effet dévastateur à long terme sur la capacité fonctionnelle du malade, la schizophrénie entraîne des coûts énormes pour la société. En 2004, les coûts directs de la maladie, soit ceux de l'hospitalisation, des médicaments, des services professionnels, des soins en établissement et de la détention, s'élevaient à 2,02 millions \$CA^{8,9}. Malgré que l'incidence de la schizophrénie demeure stable, le coût économique global – y compris les coûts indirects comme ceux de la baisse de productivité – a augmenté de 1996 à 2004, passant d'environ 2,35 milliards \$CA à près de 6,85 milliards \$CA^{8,9}. Dans la même période, le coût des médicaments prescrits dans le traitement de la schizophrénie a grimpé en flèche, de 48,13 millions \$CA à 150 millions \$CA. Le coût des médicaments d'ordonnance représente de 4,3 % à 7,4 % de la facture totale des coûts de santé directs et des autres coûts^{8,9}.

En règle générale, le médecin prescrit un antipsychotique pour traiter la schizophrénie. De plus en plus, il opte pour un antipsychotique atypique (APA), notamment parce qu'il estime que le risque de symptômes extrapyramidaux (SEP) est moindre à brève et à longue échéances¹. Or, l'usage de longue durée des APA, dans la schizophrénie par exemple, soulève des préoccupations quant au risque accru de diabète sucré, de gain pondéral et de hausse du cholestérol. Il serait utile que les bailleurs de fonds et les praticiens connaissent les coûts et les avantages comparatifs des APA.

Quatre APA sont d'usage autorisé au Canada dans le traitement d'entretien de la schizophrénie : l'olanzapine (Zyprexa[®], Lilly)¹⁰, la rispéridone (Risperdal[®], Janssen Ortho et versions génériques)¹¹, la quétiapine (Seroquel[®], AstraZeneca)¹² et la clozapine (Clozaril[®], Novartis Pharmaceuticals et versions génériques)¹³. Parce que la clozapine risque de causer de l'agranulocytose et des crises épileptiques, son utilisation est limitée aux patients réfractaires aux autres APA ou aux antipsychotiques classiques. Bien que l'aripiprazole soit disponible par l'entremise du Programme d'accès spécial, le médicament n'est pas assuré par les régimes d'assurance médicament publics; notre analyse n'en tient pas compte.

Les provinces et les territoires déterminent eux-mêmes les modalités de couverture des APA par leur régime d'assurance médicaments respectif. Ces modalités ne sont pas forcément les mêmes partout au Canada, mais la rispéridone est l'APA assuré sans restrictions par la plupart des régimes [c.-à-d., pleine couverture, à l'exception de la nouvelle préparation injectable à action prolongée], suivi de la quétiapine. Trois provinces couvrent l'olanzapine et la clozapine sans restrictions; les autres en limitent l'usage.

Nous avons estimé le coût unitaire des APA de trois manières :

- en vertu des prix des appellations commerciales en 2007 de Santé Saskatchewan, selon les posologies recommandées dans la schizophrénie et les troubles connexes dans les lignes directrices de pratique de l'Association des psychiatres du Canada (APC)¹;

- en vertu des prix des versions génériques et des posologies les plus fréquentes dans le traitement de la schizophrénie et des troubles connexes, conformément à l'étude canadienne de mesure des résultats dans la schizophrénie (CNOMSS)¹⁴ (voir le tableau 1);
- en vertu des prix des appellations commerciales des régimes d'assurance médicaments publics de l'Ontario, de la Saskatchewan, de l'Île-du-Prince-Édouard et de Terre-Neuve-et-Labrador, selon les posologies de l'APC (voir le tableau 6 du rapport d'évaluation technologique).

| Tableau 1 : Coûts unitaire et annuel des APA disponibles au Canada dans le traitement de la schizophrénie | | | | |
|--|---|---------------------------|---|--|
| Appellation générique | Appellation commerciale | Coût unitaire \$CA | Coût annuel en \$CA selon la posologie recommandée au Canada | Coût annuel en \$CA selon la posologie la plus courante (CNOMSS)¹⁴ |
| rispéridone* | Risperdal en comprimés de 1 mg | 1,20 | 2 à 6 mg/jour 876 à 2 628 | 4,2 mg/jour 1 840 |
| | Risperdal en solution orale de 1 mg/mL | 1,38 | 1 007 à 3 022 | 2 116 |
| | Rispéridone générique* en solution orale de 1 mg/mL | 0,84 | 613 à 1 840 | 1 288 |
| olanzapine* | Zyprexa (IME) en comprimés de 5 mg | 3,67 | 10 à 20 mg/jour 2 679 à 5 358 | 14,3 mg/jour 3 831 |
| | Olanzapine générique en comprimés de 2,5 mg | 1,18 | 1 723 à 3 446 | 2 464 |
| quétiapine* | Seroquel 100 mg | 1,43 | 600 mg/jour 3 132 | 372,7 mg/jour 1 945 |
| clozapine* | Clozaril (IME) 100 mg | 4,08 | 300 à 600 mg/jour 4 468 à 8 935 | 383,5 mg/jour 5 711 |
| | Clozapine générique (IME) en comprimés de 100 mg | 2,87 | 3 143 à 6 285 | 4 017 |

IME=inscrit à titre de médicament d'exception; mg=milligramme; mL=millilitre; *Santé Saskatchewan en 2007¹⁵.

2 Objectifs

Le projet de recherche comporte trois objectifs :

- Comparer la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone (les préparations orales comme les préparations injectables à action prolongée) sous l'angle de l'efficacité clinique dans le traitement d'entretien de la schizophrénie et des psychoses connexes.
- Évaluer les coûts comparatifs (des points de vue de l'effet bénéfique et des effets néfastes) des APA dans les 12 premiers mois de traitement de ces troubles.
- Estimer l'impact de ces médicaments dans ces indications sur le système de santé public canadien.

3 Examen clinique - méthode

L'étude Drug Effectiveness Review Project (DERP), publiée en avril 2006 avec la participation de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, constitue la principale source d'information clinique. Sous la direction du Centre for Evidence-based Policy à l'Université des sciences et de la santé de l'Oregon, le groupe DERP examine de grandes classes pharmacologiques dans le cadre d'une étude méthodique. Concernant les APA, le groupe a consulté trois bases de données électroniques jusqu'au premier trimestre de 2005 : The Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline et PsycINFO. Les bibliographies ont été dépouillées, ainsi que des analyses médicales ou statistiques et les dossiers des fabricants. Lorsque les données se sont prêtées au regroupement, une méta-analyse a été effectuée.

Le rapport DERP décrit toutes les études qui satisfont les critères d'admissibilité déterminés au préalable. L'analyse n'englobe que les études dont la qualité a été jugée bonne ou passable. La qualité du rapport DERP a été évaluée selon la liste de vérification annotée de Oxman-Guyatt des articles de synthèse¹⁶. La qualité est bonne, et nous avons accordé une note globale de cinq sur sept, en raison des quelques lacunes mineures probables. La seule véritable préoccupation réside dans la possibilité d'un biais de sélection, car le rapport DERP ne mentionne pas que deux examinateurs ont choisi les études indépendamment l'un de l'autre. En outre, rien ne précise le mode de résolution des désaccords entre les examinateurs.

Les examinateurs DERP accordent la plus grande importance aux essais cliniques comparatifs directs randomisés (ECR), qui examinent l'efficacité clinique; viennent ensuite, dans l'ordre, les essais cliniques comparatifs directs sur l'efficacité théorique, puis les études observationnelles. Des comparaisons indirectes n'ont été établies que lorsque des données probantes issues de comparaisons directes n'étaient pas disponibles. Pour être sélectionnée, l'étude sur l'efficacité clinique ou théorique devait examiner les paramètres de la mortalité (prévention du suicide), de la réponse symptomatique (p. ex., l'état mental), de la capacité fonctionnelle (p. ex., l'emploi) et de l'hospitalisation. Les paramètres de la tolérabilité et de la toxicité sont les effets indésirables (EI) dans l'ensemble, les abandons pour cause d'EI, la tolérabilité (p. ex., gain de poids), les EI à long terme et les EI graves.

4 Résultats

Soixante-quatre ECR directs sur la schizophrénie respectent les critères de sélection; ils forment la principale source d'information sur les effets bénéfiques, la tolérabilité et les EI à court terme. Pour évaluer les effets néfastes à long terme, 44 études observationnelles ont été analysées, dont certaines de piètre qualité. Les études comptent toutes des personnes atteintes de schizophrénie, quoique certaines étudient également des personnes souffrant notamment du trouble affectif bipolaire.

Le plus imposant essai sur l'efficacité clinique examiné dans l'étude DERP est l'essai de 18 mois Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE), qui compte 1 493 participants atteints de schizophrénie avérée, non réfractaires au traitement¹⁷. Dans le groupe, 336 personnes sont traitées par l'olanzapine, 341 par la rispéridone et 337 par la quétiapine, à des doses du milieu de la fourchette des doses. L'étude CATIE indique que l'olanzapine est plus efficace que la quétiapine selon cinq critères de jugement, et supérieure à la quétiapine et à la rispéridone en vertu de six paramètres.

L'étude méthodique de l'efficacité clinique démontre que les APA sont différents sur ce plan. Chez les patients à risque élevé, la clozapine abaisse plus la suicidalité que l'olanzapine. Dans le traitement d'entretien, l'olanzapine comporte un risque moindre d'abandon de traitement que la rispéridone ou la quétiapine, et le délai de cessation de traitement est plus long avec l'olanzapine qu'avec les deux autres. En outre, le risque de rechute à brève ou à moyenne échéance est plus bas avec l'olanzapine qu'avec la rispéridone (quoique les données probantes à ce propos ne soient pas de la plus grande robustesse et que les résultats sur les symptômes négatifs soient disparates). Par contre, la rispéridone a l'avantage d'abrèger le séjour hospitalier, grâce à son début d'action rapide et en occasionnant peu d'abandons de traitement pour cause d'inefficacité, comparativement à l'olanzapine.

Le risque d'abandon de traitement pour cause d'EI est plus élevé avec l'olanzapine qu'avec la rispéridone. De même, le risque de gain pondéral ($\geq 7\%$ du poids de référence) est plus élevé avec l'olanzapine qu'avec les autres APA. L'olanzapine entraîne un plus grand risque de nouveaux cas de diabète que la rispéridone. Par contre, le risque de SEP est plus élevé avec la rispéridone qu'avec la quétiapine, particulièrement à une dose élevée (> 5 mg/jour). Le risque d'autres EI (sialorrhée, étourdissement, somnolence et constipation) est plus élevé avec l'olanzapine qu'avec la rispéridone, tandis que la quétiapine cause plus de somnolence, d'étourdissement et de bouche sèche que la rispéridone.

5 Analyse économique et étude méthodique

Méthode

La documentation économique publiée a été répertoriée en consultant MEDLINE, MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, EMBASE, BIOSIS Previews et PsycINFO le 18 mai 2006, sans imposer de restrictions à la recherche documentaire. La recherche a été mise à jour mensuellement. Nous avons également consulté le numéro 2 de The Cochrane Library 2006 et la version de mai 2006 de la Health Economic Evaluations Database (HEED), et les nouveaux numéros des deux sources d'information au fil de leur parution. Nous avons recensé la littérature grise en consultant le site Web et les bases de données d'organismes d'évaluation de technologies de la santé, et en recourant à des moteurs de recherche dans Internet. Nous avons dépouillé manuellement la bibliographie et les résumés de certaines publications, et nous avons communiqué avec les fabricants d'APA et des experts.

Nous avons retenu des évaluations économiques complètes ou partielles, sans restrictions quant à la période ou aux lieux. Deux examinateurs ont sélectionné, chacun de son côté, les articles, et les désaccords ont été réglés par consensus. Un autre examinateur intervenait à titre d'arbitre le cas échéant. Un examinateur a extrait les données, un autre les a vérifiées. Nous avons évalué la qualité des analyses coûts-conséquences (ACC) et des analyses coût-efficacité (ACE) à l'aide de la liste de vérification de Drummond¹⁸. Nous n'avons pas produit d'estimation sommaire, nous avons plutôt synthétisé les données probantes disponibles de façon descriptive.

Résultats

La recherche documentaire électronique a débouché sur la recension de 1 461 mentions, dont 34 conformes aux critères de sélection; quatre de ces dernières proviennent du Canada. Les études comptent toutes des personnes atteintes de schizophrénie ou d'un trouble schizoaffectif. Nous avons retenu toutes les études pharmacoéconomiques centrées sur l'un des quatre APA d'intérêt. Les ACC

sont au nombre de sept, les ACE de 13, et les analyses de coûts, complètes ou partielles, au nombre de 14. À l'exception de deux études^{14,19}, les études adoptent la perspective du système de santé public, tandis qu'une²⁰ privilégie à la fois la perspective du système de santé public et la perspective sociétale. La population à l'étude est formée d'adultes, hospitalisés ou traités en soins ambulatoires. En général, les études sont de qualité passable ou bonne des points de vue de la méthodologie et des techniques analytiques, et de piètre qualité s'agissant des hypothèses fondamentales, du caractère applicable des constatations au regard de la population étudiée et de la structure. Les études de 12 mois sont trop brèves pour pouvoir tenir compte du coût de toutes les conséquences; aucune actualisation n'a donc été appliquée.

Des 34 études, six penchent en faveur de l'olanzapine en tant qu'option optimale, sept favorisent la rispéridone et quatre estiment que ces deux APA sont équivalents sous l'angle de la rentabilité. Pour la plupart, les études sont d'avis que l'hospitalisation représente l'élément de coût le plus important, correspondant au tiers ou à la moitié du coût du traitement annuel global (p. ex., CATIE²¹, CNOMSS¹⁴, Edwards²², Tunis²³, Vera-Llonch²⁴). Le coût des médicaments est le deuxième en importance, représentant 60 % du coût total pour le patient dans le cas de l'olanzapine, 30 % dans le cas de la quétiapine, 40 % pour ce qui est de la rispéridone et 50 % en ce qui concerne la clozapine (voir le tableau 4 du rapport d'évaluation technologique), sans prendre en compte le coût des soins en établissement.

6 Évaluation économique

Méthode

Nous avons conçu un arbre décisionnel pour prévoir les coûts des 12 premiers mois de traitement par chacun des APA, en tenant compte de la probabilité de passer d'un APA à un autre, quand le traitement de première intention cède la pas à celui de deuxième intention, puis à celui de troisième intention. La modélisation prend en considération le délai de ces événements et la durée de l'hospitalisation. L'arbre décisionnel a été construit à l'aide du logiciel DATA 3.0.1 (TreeAge Pro 2005).

La modélisation incorpore la possibilité que des patients cessent le traitement ou soient hospitalisés en raison de l'exacerbation de la maladie ou d'EI. Elle ne tient compte que des coûts directs, tels ceux des médicaments et ceux de l'hospitalisation. Dans le scénario de référence, nous avons calculé le coût des médicaments en fonction de la posologie minimale, de la posologie maximale et de la posologie moyenne, recommandées par l'Association des psychiatres du Canada¹, appliquées aux coûts unitaires provenant de quatre régimes d'assurance médicaments publics au Canada. Les analyses de sensibilité mettent à l'épreuve les résultats selon le prix de la version générique et celui de la version originale, et selon les posologies les plus courantes au Canada (CNOMSS). Une recherche documentaire complémentaire a permis de relever la mise à jour de CATIE²⁵. Nous avons adopté la perspective du système de santé public.

Les études cliniques et les études économiques (décrites dans le rapport d'évaluation technologique) nous indiquent que le taux d'abandon sans égard au motif, le taux de rechute et la durée du séjour hospitalier représentent les critères de jugement de l'efficacité clinique les plus importants dans ces troubles. La modélisation simule l'évolution de patients qui amorcent le traitement et de patients traités auparavant par des antipsychotiques classiques. La rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine sont des options de première ou de deuxième intention. La clozapine se cantonne au traitement de

troisième intention. La durée du traitement par la clozapine correspond à la période restante après les traitements de première et de deuxième intention. Il s'agit plus précisément de 2,7 mois après la rispéridone et l'olanzapine, de 2,83 mois après l'olanzapine et la quétiapine et de 5,73 mois après la quétiapine et la rispéridone. Compte tenu de l'horizon temporel de 12 mois et de l'insuffisance des données probantes sur la polythérapie par des APA, nous avons supposé qu'il n'y a pas d'arrêt de traitement de la clozapine. Tous les coûts ayant trait à la clozapine, notamment ceux de la rechute et ceux de l'hospitalisation, sont regroupés dans une somme globale. La modélisation repose sur les critères de jugement de l'étude DERP pour lesquels des différences d'importance clinique et statistiquement significatives (selon la définition de DERP), et des différences de portée économique (de l'avis de l'auteur FF) ont été observées (voir le tableau 2).

Résultats

Nous avons d'abord évalué le coût moyen de la première année, en tenant compte de la probabilité de tous les événements (voir le tableau 2), sans égard aux taux de passage. La modélisation en vertu de l'arbre décisionnel, plus exhaustive et qui simule 294 scénarios selon les taux d'abandon et de rechute du tableau 2, révèle que le coût de traitement moyen d'après les données historiques varie. La rispéridone est l'option la moins coûteuse, puis viennent l'olanzapine et la quétiapine. Dans le scénario de référence, fondé sur des données historiques sur l'utilisation et les coûts, le coût du traitement par la rispéridone, par l'olanzapine et par la quétiapine est respectivement de 17 950 \$, de 18 327 \$ et de 19 695 \$.

Le coût de traitement annuel est le plus bas quand les patients poursuivent le traitement initial, ce qui est le cas de 16,3 % des personnes traitées par la rispéridone, de 31,3 % des personnes sous olanzapine et de 7,2 % des patients traités par la quétiapine, en traitement de première ou de deuxième intention. Au bout du compte, 45 % des patients passent au traitement de troisième intention. Vu que la clozapine n'intervient que dans le traitement de troisième intention, nous avons estimé son coût sous la forme d'une somme globale en fonction de la période restante, selon les taux d'abandon et de rechute avec les autres APA en première ou deuxième intention, mentionnés dans l'étude DERP. Les analyses de sensibilité examinent l'effet sur les coûts de diverses doses quotidiennes, taux d'abandon ou de rechute et nombre de jours où les patients sont soumis à des soins en établissement. Tout bien pesé, l'effet est minime; la rispéridone et l'olanzapine demeurent les options les moins coûteuses.

Limites

Le rapport DERP, notre principale source d'information, peut être à l'origine de certains biais (impossible de savoir les mesures adoptées par les chercheurs pour éviter les biais), et il ne renferme pas des données probantes de grande qualité sur tous les aspects nécessaires pour éclairer notre évaluation économique. Nous avons donc retenu deux études qui n'ont pas fait l'objet d'une étude méthodique : Leslie³¹ en ce qui a trait au diabète et CATIE II.E²⁵ concernant les « motifs de cessation de traitement » (voir le tableau 2). Nous avons demandé à nos experts leur opinion à ce sujet et nous avons mis à l'épreuve la robustesse de nos résultats par des analyses de sensibilité. Une autre limite de notre étude tient au fait que les données incorporées au modèle proviennent principalement de deux essais cliniques^{17,26} et d'une étude observationnelle canadienne, CNOMSS¹⁴, dont les participants ont été recrutés dans des groupes de personnes atteintes de schizophrénie depuis longtemps. Ces essais cliniques offrent les données probantes les plus concluantes sur l'efficacité clinique.

Tableau 2 : Paramètres pharmacoéconomiques de la modélisation du scénario de référence

| Paramètre | Coût du traitement de 1 ^{ère} et de 2 ^e intention par la rispéridone | Coût du traitement de 1 ^{ère} et de 2 ^e intention par l'olanzapine | Coût du traitement de 1 ^{ère} et de 2 ^e intention par la quétiapine | Coût du traitement de 3 ^e intention par la clozapine |
|--|--|--|---|---|
| Tiré de l'étude méthodique DERP | | | | |
| Taux de cessation global* à la phase 1 (reporté sur une période de 12 mois) | 66 %* | 54 %* | 76 %* | S.O. |
| Rechute (proportion des patients hospitalisés pour cause d'exacerbation durant 18 mois) | 15 %* | 11 %* | 20 %* | 20,8 % [†] |
| Délai (en mois) d'arrêt de traitement (reporté sur une période de 12 mois) | 3,2* | 6,1* | 3,07* | S.O. |
| Durée moyenne du séjour hospitalier | 43,02 [‡] | 48,26 [‡] | 48,26 [‡] | 48,26 [‡] |
| SEP | 22 %** | 16,2 %** | 13 %** | 13 %** |
| Tiré d'autres études que celles examinées par DERP | | | | |
| proportion des patients atteints de diabète | 0,05 % ^{††} | 0,63 % ^{††} | 0,80 % ^{††} | 2,03 % ^{††} |
| proportion des cessations de traitement à la phase 1 pour cause d'inefficacité thérapeutique | 90 % ^{‡‡} | 90 % ^{‡‡} | 80 % ^{‡‡} | S.O. |
| proportion des cessations de traitement à la phase 1 pour cause d'EI inacceptables et en vertu de la décision du patient | 10 % ^{‡‡} | 10 % ^{‡‡} | 20 % ^{‡‡} | S.O. |

S.O.=sans objet dans l'arbre décisionnel; *CATIE I¹⁷; †(InterSePT)²⁶; ‡estimation agrégative provenant des ECR sur les patients hospitalisés, examinés par DERP^{15,27}; **rispéridone selon Zhong²⁸, olanzapine selon Tran²⁹, quétiapine selon Zhong²⁸ et clozapine selon Azorin³⁰; ††Leslie³¹; ‡‡CATIE II.E.²⁵ Des patients traités par la rispéridone, l'olanzapine ou la quétiapine en première intention et qui cessent ce traitement à la phase 1, 90 % des arrêts dans les groupes de la rispéridone et de l'olanzapine, et 80 % des arrêts dans le groupe de la quétiapine sont supposément dus à l'inefficacité (et le reste est dû aux effets indésirables); ces patients sont par la suite traités par un APA plus efficace (ou par un APA moins efficace qui cause moins d'effets indésirables) (voir l'arbre décisionnel à l'annexe 15 du rapport technologique).

7 Incidence sur le système de santé

Les Canadiens qui sont atteints de schizophrénie représentent 0,6 % de la population adulte¹. En 2004, ils étaient 192 242. En 2011, ils seront 203 458^{9,32}. Dans notre évaluation économique primaire, nous estimons le coût des APA en monothérapie, alors que 62 % des patients sont traités par un seul APA¹⁴. La polythérapie est fréquente, mais la recherche n'offre pas de données probantes à ce sujet pour en modéliser les coûts. Le nombre d'ordonnances d'APA est passé d'environ 2,7 millions en 2000 à 6,6 millions en 2004 et à 7,2 millions en 2005, et le coût correspondant de 260 millions \$ à 531 millions \$ puis à 580 millions \$ (IMS Health Canada, 2006). La rispéridone

était alors l'APA le plus prescrit et l'olanzapine, l'APA qui occasionne les dépenses les plus élevées (IMS Health Canada, 2006). Les régimes d'assurance médicaments provinciaux et territoriaux ont couvert à hauteur de 67 % des ordonnances d'APA en 2000 et 64 % en 2004 (selon l'information sur l'utilisation des médicaments provenant des régimes d'assurance médicaments publics de la Colombie-Britannique, de la Saskatchewan, du Manitoba, de l'Ontario, du Nouveau-Brunswick, de l'Île-du-Prince-Édouard et de Terre-Neuve-et-Labrador, et d'IMS Health Canada, 2006). Les estimations indiquent que 76 282 patients atteints de schizophrénie étaient assurés dans le cadre d'un régime d'assurance médicaments public en 2004³².

Le tableau 3 présente l'impact budgétaire de traiter les nouveaux cas par un APA et les coûts ultérieurs de la prise en charge des EI.

Tableau 3 : Coût estimatif de la première année de traitement par un APA d'une personne atteinte de schizophrénie, des points de vue du régime d'assurance médicaments public et du ministère de la Santé (scénario de référence en \$CA de 2005)

| APA de 1 ^{ère} intention | Coût pour le régime d'assurance médicaments | Coût pour le ministère de la Santé |
|--|--|--|
| Risperidone en version originale | Doses minimale et maximale selon l'APC ¹ de 2 à 6 mg/jour : 851 à 2 554 | Doses minimale et maximale selon l'APC : 16 729 à 19 157 |
| | Dose courante selon CNOMSS ¹⁴ 4,2 mg/jour : 1 786 | Dose courante selon CNOMSS : 17 774 |
| Risperidone générique | Doses minimale et maximale selon l'APC de 2 à 6 mg/jour : 613 à 1 836 | Doses minimale et maximale selon l'APC : 16 188 à 17 612 |
| | Dose courante selon CNOMSS 4,2 mg/jour : 1 288 | Dose courante selon CNOMSS : 16 671 |
| Olanzapine en version originale | Doses minimale et maximale selon l'APC de 10 à 20 mg/jour : 2 854 à 5 709 | Doses minimale et maximale selon l'APC : 16 927 à 19 704 |
| | Dose courante selon CNOMSS 14,3 mg/jour : 4 082 | Dose courante selon CNOMSS : 18 084 |
| Olanzapine générique | Doses minimale et maximale selon l'APC de 10 à 20 mg/jour : 1 725 à 3 454 | Doses minimale et maximale selon l'APC : 16 096 à 17 691 |
| | Dose courante selon CNOMSS 14,3 mg/jour : 2 464 | Dose courante selon CNOMSS : 16 642 |
| Quétiapine en version originale | Doses minimale et maximale selon l'APC de 600 mg/jour : 3 454 | Doses minimale et maximale selon l'APC : 18 832 à 20 556 |
| | Dose courante selon CNOMSS 372,7 mg/jour : 2 177 | Dose courante selon CNOMSS : 18 905 |
| Quétiapine en version originale et clozapine générique en traitement de 3 ^e intention | Doses minimale et maximale selon l'APC de 600 mg/jour : 3 132 | Doses minimale et maximale selon l'APC : 18 452 à 19 328 |
| | Dose courante selon CNOMSS 372,7 mg/jour : 2 177 | Dose courante selon CNOMSS : 18 050 |

Le coût des APA originaux provient des régimes d'assurance médicaments publics; APA=antipsychotique atypique; CNOMSS=Canadian National Outcomes Measurements Study in Schizophrenia; APC = Association des psychiatres du Canada.

8 Conclusion

Sous l'angle de l'efficacité clinique, l'olanzapine et la rispéridone sont supérieures à la quétiapine. Comparativement à la rispéridone, l'olanzapine comporte un risque moindre de rechute et de cessation du traitement quel qu'en soit le motif. Le risque d'arrêt du traitement pour cause d'EI est plus élevé. Des données probantes démontrent que la clozapine abaisse le risque de suicide chez les patients à risque élevé, par rapport à l'olanzapine.

Du point de vue économique, les données probantes de bonne qualité sont insuffisantes pour appuyer toutes les comparaisons. De plus, l'hétérogénéité entre les études, due à la structure de l'étude, à l'analyse des données, à la méthodologie, aux éléments de coût, au cadre et à la présentation des résultats, complique les comparaisons et le caractère applicable des constatations.

Notre évaluation économique, qui tient compte des coûts directs globaux du traitement, indique que la rispéridone et l'olanzapine entraînent des coûts semblables la première année, et dans les deux cas, des coûts moindres que ceux de la quétiapine. Les résultats (l'ampleur des coûts) sont sensibles à la fluctuation du taux d'abandon tous motifs confondus, du taux de rechute, de la dose, des soins en établissement et des coûts connexes des APA, mais ils ne bronchent pas que l'on choisisse la rispéridone au détriment de l'olanzapine ou l'inverse. Nous constatons que les SEP et les nouveaux cas de diabète causés par les APA n'ont pas vraiment de répercussions sur les coûts en raison de leur basse incidence la première année de traitement.

La modélisation économique révèle que de passer d'un APA à un autre sans prendre en considération les taux de cessation de traitement et de rechute n'est pas économique. L'élément de coût le plus important dans le traitement des personnes atteintes de schizophrénie est le coût de l'hospitalisation en raison de l'exacerbation des symptômes psychotiques; il en ressort que de réduire au minimum l'hospitalisation devrait déboucher sur des économies de coût.

Concernant l'impact budgétaire, l'option la moins coûteuse en traitement de première intention est la rispéridone générique. Traiter tous les nouveaux cas par la rispéridone générique coûterait de 612 \$ à 1 836 \$ par patient aux régimes d'assurance médicaments publics et de 15 998 \$ à 17 602 \$ par patient aux ministères de la Santé du Canada, selon la dose, le type de coûts (médicament générique, médicament original ou médicament original couvert par le régime d'assurance médicaments public) et les coûts ultérieurs de la prise en charge des EI.

9 Références

1. Canadian Psychiatric Association, et al. *Can J Psychiatry* 2005;50(13 Suppl 1):7S-56S.
2. *What exactly is schizophrenia?* Markham (ON): Schizophrenia Society of Canada; 2003. Accessible au : <http://www.schizophrenia.ca/info.html>
3. Caldwell CB, et al. *Suicide Life Threat Behav* 1992;22(4):479-93.
4. Tsuang MT, et al. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35(10):1181-5.
5. Addington DE, et al. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85(4):288-91.
6. Allebeck P. *Schizophr Bull* 1989;15(1):81-9.
7. Dyck RJ, et al. *Acta Psychiatr Scand* 1988;338 Suppl:64-71.

8. Goeree R, et al. *Can J Psychiatry* 1999;44(5):464-72.
9. Goeree R, et al. *Curr Med Res Opin* 2005;21(12):2017-28.
10. Zyprexa[®]. Dans : *e-CPS* [base de données électronique]. Ottawa: Association des pharmaciens du Canada; 2006.
11. Risperdal[®]. Dans : *e-CPS* [base de données électronique]. Ottawa: Association des pharmaciens du Canada; 2006.
12. Seroquel[®]. Dans : *e-CPS* [base de données électronique]. Ottawa: Association des pharmaciens du Canada; 2006.
13. Clozaril[®]. Dans : *e-CPS* [base de données électronique]. Ottawa: Association des pharmaciens du Canada; 2006.
14. Kopala L, et al. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2006;(430):29-39.
15. Saskatchewan Health. *Online Formulary Database* [base de données électronique]. Regina: Gouvernement de la Saskatchewan; 2007. Accessible au : <http://formulary.drugplan.health.gov.sk.ca/>
16. Oxman AD. *BMJ* 1994;309(6955):648-51.
17. Lieberman JA, et al. *N Engl J Med* 2005;353(12):1209-23.
18. Drummond MF, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. [Oxford medical publications]. Oxford (UK): Oxford University Press; 2005.
19. Williams R, et al. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2006;(430):12-21.
20. Kongsakon R, et al. *J Med Assoc Thai* 2005;88(9):1267-77.
21. Rosenheck RA, et al. *Am J Psychiatry* 2006;163(12):2080-9.
22. Edwards NC, et al. *Pharmacoeconomics* 2005;23 Suppl 1:75-89.
23. Tunis SL, et al. *Value Health* 2006;9(2):77-89.
24. Vera-Llonch M, et al. *Value Health* 2004;7(5):569-84.
25. McEvoy JP, et al. *Am J Psychiatry* 2006;163(4):600-10.
26. Meltzer HY, et al. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(1):82-91.
27. McDonagh MS, et al. *Drug class review on atypical antipsychotic drugs: final report*. Portland (OR): Oregon Evidence-based Practice Center; 2006 Apr. Accessible au : <http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness/reports/documents/AAPs%20Final%20Report%20Update%201.pdf>
28. Zhong X, et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(Suppl 4):S340.
29. Tran PV, et al. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(5):407-18.
30. Azorin JM, et al. *Am J Psychiatry* 2001;158(8):1305-13.
31. Leslie DL, et al. *Am J Psychiatry* 2004;161(9):1709-11.
32. Regier DA, et al. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(11):977-86.