

# L'utilisation prolongée du clopidogrel est-elle rentable chez les patients athérombotiques à haut risque ?

*Is long-term use of clopidogrel cost-effective in high-risk atherothrombotic patients ?*

**L. Annemans<sup>1</sup> et A. De Wever<sup>2</sup>**

Département d'Economie de la Santé, <sup>1</sup>Universiteit Gent, <sup>2</sup>Université Libre de Bruxelles

## RESUME

*L'objectif de l'analyse est de comparer les coûts et l'efficacité à long terme du clopidogrel à ceux de l'aspirine en prévention secondaire des événements ischémiques chez les patients ayant des antécédents de plusieurs événements athérombotiques en Belgique. Les sous-populations à haut risque suivantes de l'étude CAPRIE ont été analysées : patients ayant des antécédents d'infarctus myocardique (IM) ou d'AVC ischémique (AVC-I) avant l'événement les qualifiant pour l'enrôlement et patients ayant des antécédents d'atteinte de plusieurs territoires vasculaires.*

*Un modèle de Markov combinant données cliniques, épidémiologiques et financières a été utilisé. Le scénario " de base " était un traitement de 5 ans représentant l'utilisation prolongée de clopidogrel. Un horizon temporel à vie a été adopté, en appliquant les données d'espérance de vie issues de la base de données du Saskatchewan. Les estimations des coûts belges ont été dérivées des sources publiques disponibles et de la littérature.*

*Par rapport à l'aspirine, un traitement de longue durée au moyen de clopidogrel est associé, chez les patients ayant des antécédents d'IM ou d'AVC-I antérieur à l'événement les qualifiant pour l'enrôlement, à un rapport coût-efficacité incrémentiel (incremental cost-effectiveness ratio - ICER) compris entre 2.730 € par année de vie gagnée (AVG) au cours de la première année de traitement et 8.000 €/AVG pour un traitement de 5 ans. Chez les patients ayant des antécédents d'atteinte de plusieurs territoires vasculaires, l'ICER du clopidogrel par rapport à l'aspirine se situe entre 3.110 € et 5.750 €/AVG pour les durées de traitement respectives.*

*L'utilisation du clopidogrel pour prévenir les*

## ABSTRACT

*The objective of the analysis is to estimate the long-term costs and effects of clopidogrel versus aspirin in the secondary prevention of ischemic events in patients with a history of more than one atherothrombotic event in Belgium. The following high-risk subpopulations within the CAPRIE trial were analysed : patients with a history of myocard infarct (MI) or ischemic stroke (IS) prior to the event qualifying for enrolment and patients with prior multiple vascular territory involvement.*

*A Markov model that combined clinical, epidemiological and cost data was used. The base case scenario was based on a treatment duration of 5 years reflecting the long-term use of clopidogrel. A lifelong time horizon was taken, by applying life expectancy data based on the Saskatchewan database. Belgian cost estimates were derived from publicly available sources and literature.*

*Long-term clopidogrel treatment compared to aspirin in patients with a history of MI or IS prior to the event qualifying for enrolment is associated with an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) ranging between 2.730 € per life year gained (LYG) for the first year of treatment and 8.000 €/LYG for a treatment duration of 5 years. In patients with prior multiple vascular territory involvement the ICER of clopidogrel compared to aspirin lays between 3.110 € and 5.750 €/LYG for the respective treatment durations.*

*Use of clopidogrel for the prevention of subsequent cardiovascular events in patients with a history of more than one ischemic event is associated with favourable ICERs, independently of the presumed treatment duration. Sensitivity analyses varying life expectancy, efficacy of clopidogrel, costs of events and cost of adverse*

**événements cardiovasculaires ultérieurs chez les patients ayant des antécédents de plusieurs événements ischémiques est associée à des ICER favorables, indépendamment de la durée présumée du traitement. Les analyses de sensibilité variant l'espérance de vie, l'efficacité du clopidogrel, le coût des événements et le coût des effets indésirables ainsi que les taux d'escompte ont démontré la robustesse des résultats.**

**Rev Med Brux 2009 ; 30 : 11-22**

**events and discount rates demonstrated the robustness of the results.**

**Rev Med Brux 2009 ; 30 : 11-22**

**Key words : clopidogrel, cost-effectiveness, high risk, long term**

## INTRODUCTION

L'étude CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*) a mis en évidence une réduction significative du risque d'événements ischémiques sous clopidogrel par rapport à l'aspirine chez les patients souffrant de maladie athérombotique, avec un profil de sécurité comparable ( $p = 0.043$ ).

Au cours de l'étude, 19.185 patients présentant une maladie athérombotique documentée, à savoir un infarctus myocardique (IM) récent, un AVC ischémique (AVC-I) récent ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique ont été suivis pendant maximum 3 ans (suivi moyen : 1,91 ans). Le taux annuel d'événements était de 5,83 % dans le groupe aspirine (325 mg). Chez les patients affectés au groupe clopidogrel (75 mg), on notait un avantage statistiquement significatif, avec une réduction du risque relatif (RRR) de 8,7 % et une réduction du risque absolu (RRA) de 0,51 % pour le critère de jugement primaire composite IM (fatal ou non), AVC-I (fatal ou non) ou décès d'origine vasculaire (taux annuel d'événements = 5,32 %)¹. En plus de la réduction du risque observée au niveau du critère de jugement primaire, on a observé une réduction significative pour le critère composite décès d'origine vasculaire, IM, AVC-I ou réhospitalisation pour événement ischémique (angor instable, accident ischémique transitoire et ischémie périphérique d'un membre) ou hémorragique. Le clopidogrel a diminué ce critère de jugement, avec une RRR de 7,9 % et une RRA de 1,1 %, montrant que le véritable impact du clopidogrel sur la réduction des événements ischémiques est plus important que ne le laissait supposer l'analyse originale de l'étude CAPRIE².

L'analyse *intention-to-treat post-hoc* de la base de données CAPRIE a suggéré une RRA et une RRR plus élevées grâce au clopidogrel dans les groupes à haut risque cliniquement définissables suivants ceux observés dans l'ensemble de la population incluse dans l'étude CAPRIE : patients ayant des antécédents de pontage coronarien (CABG)³, patients ayant des antécédents d'IM ou d'AVC-I⁴, patients diabétiques⁵ et/ou traités pour hypercholestérolémie et patients ayant

des antécédents d'atteinte de plusieurs territoires vasculaires².

Sur base de l'étude CAPRIE, plusieurs études de rentabilité ont été réalisées par rapport à l'ensemble de la population CAPRIE⁶-⁸. Les réductions du risque plus élevées dans les groupes à haut risque suggèrent une meilleure rentabilité du traitement par clopidogrel dans ces populations par rapport à l'ensemble de la population CAPRIE.

Pour évaluer la rentabilité du clopidogrel chez les patients à haut risque ayant des antécédents de plusieurs événements ischémiques, nous avons analysé les sous-groupes de patients, à l'intérieur de l'étude CAPRIE, qui avaient des antécédents d'IM ou d'AVC-I et ceux qui avaient des antécédents d'atteinte de plusieurs territoires vasculaires avant l'événement les qualifiant pour l'enrôlement. Ce dernier sous-groupe comprend les patients chez qui au moins deux des territoires vasculaires suivants étaient affectés avant l'événement qualifiant pour l'enrôlement :

- Maladie cérébrovasculaire : antécédents d'AVC-I, accident ischémique transitoire, déficit neurologique ischémique réversible ou amaurose fugace.
- Maladie coronarienne : antécédents d'IM et/ou d'angor (in)stable.
- Maladie artérielle périphérique : antécédents de claudication intermittente ou de MAP comme maladie qualifiante.

Les patients victimes d'un IM ou d'un AVC-I avant l'enrôlement dans l'étude représentent 23,5 % de la population CAPRIE. Le taux annuel d'événements (décès d'origine vasculaire, IM, AVC-I ou réhospitalisation pour ischémie ou hémorragie) était de 18,4 % pour le clopidogrel et de 20,4 % pour l'aspirine, ce qui donne une RRR de 10 %, une RRA de 2,0 % et un NNT de 50 dans ce sous-groupe. Les patients ayant des antécédents d'atteinte de plusieurs territoires vasculaires représentent 26,2 % de la population CAPRIE. Le taux annuel d'événements pour le critère de jugement composite était de 17,4 % sous traitement par clopidogrel contre 19,8 % sous aspirine, avec une RRA de 2,45 % et un NNT de 41 dans ce sous-groupe. La RRR sous clopidogrel était de 12,4 %².

## METHODOLOGIE

### Protocole de l'analyse

Le modèle de Markov précédemment décrit<sup>6-7</sup> a été utilisé pour reproduire les résultats de l'étude CAPRIE. En bref, l'étude est une analyse de rentabilité et a été conduite du point de vue de l'assurance soins de santé. Les coûts de productivité n'ont pas été pris en considération. Le rapport coût-efficacité incrémentiel (ICER) est exprimé comme le coût incrémentiel du bras clopidogrel (par rapport au bras aspirine) divisé par le nombre d'années de vie gagnées (AVG). Ce dernier est la somme des AVG suite aux événements fatals évités et du gain attendu d'AV suite aux événements non fatals évités. En raison du protocole de l'étude CAPRIE, il était difficile d'évaluer la qualité de vie et de recueillir les données d'utilité de manière adéquate dans les trois populations distinctes (par exemple un AVC après un IM peut ne pas avoir le même niveau d'utilité qu'un AVC en tant qu'événement primaire). Selon les directives du " Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé " (KCE), l'analyse de rentabilité devrait être mise en œuvre dans le cas où le principal objectif du traitement est d'améliorer l'espérance de vie du patient. Dès lors, nous avons exprimé les résultats uniquement en coût par AVG et non en coût par année de vie gagnée ajustée pour la qualité (QALYG), puisque ce dernier nécessiterait l'application de données d'utilité extrapolées à partir de la littérature à l'aide de projections non plausibles.

Les cohortes de patients implémentées dans le modèle représentent les deux sous-populations à haut risque de l'étude CAPRIE : antécédents d'IM ou d'AVC-I ou atteinte de plusieurs territoires vasculaires avant l'événement qualifiant pour l'enrôlement. Les caractéristiques de base de la population CAPRIE par rapport aux deux sous-populations à haut risque sont présentées au tableau 1.

Les taux d'événements pour l'IM, l'AVC-I et le décès d'origine vasculaire ont été calculés à partir des données brutes de CAPRIE pour chaque alternative thérapeutique, en considérant non seulement les événements vasculaires fatals et non fatals primaires mais aussi secondaires et ultérieurs. Le risque d'un événement est calculé séparément pour les 6 premiers mois après l'événement de référence et la période après 12 mois. La majorité des événements survenant au cours de la première année, cette année a été traitée séparément et les taux d'événements ont été extraits de CAPRIE tels quels. Le risque d'événement pour la période après 12 mois est considéré comme étant constant dans le temps et est basé sur la moyenne du taux d'événements primaires pour la population traitée pertinente, calculée pour les mois 12 à 24 des données CAPRIE. L'objectif sous-jacent est d'imiter aussi fidèlement que possible les réelles différences thérapeutiques, puisque la moyenne atténue la variabilité dans le temps. La répartition des issues (IM, AVC-I ou décès d'origine vasculaire) était supposée constante dans le temps et est basée sur la

moyenne des 24 premiers mois. Les taux et la répartition des événements sont calculés séparément pour les patients chez qui le premier événement était un IM et ceux chez qui le premier événement était un AVC-I.

Les études de rentabilité précédemment publiées analysant les résultats de l'étude CAPRIE sont basées sur une durée de traitement de 2 ans, ce qui reflète le suivi moyen des patients dans l'étude. Ici, nous avons opté pour une durée de 5 ans dans les scénarios " cas de base ", le but de cette analyse étant d'évaluer les coûts et l'efficacité à long terme du clopidogrel par rapport à l'aspirine dans la prévention des événements athérotrombotiques. Un horizon temporel à vie a été adopté, en appliquant les données d'espérance de vie extraites de la base de données du Saskatchewan (voir plus loin).

Un taux d'escompte annuel de 3 % a été appliqué aux coûts futurs tandis que les effets futurs ont été escomptés à 1,5 %, comme recommandé par les directives du KCE pour l'évaluation pharmaco-économique. La formule suivante a été appliquée pour escompter l'espérance de vie ; espérance de vie moyenne escomptée = espérance de vie médiane /  $0,6931 + (\text{escompte} \times \text{espérance de vie médiane})$ .

L'effet sur l'ICER de la variation de l'espérance de vie, des coûts des événements ischémiques et des événements indésirables, de l'efficacité du clopidogrel, des taux d'escompte et de la durée du traitement a été analysé dans le cadre d'une analyse de sensibilité à une voie. Pour tenir compte de l'incertitude autour des paramètres cliniques et économiques utilisés dans le modèle et pour évaluer un intervalle de confiance autour de l'ICER, une analyse de sensibilité probabiliste (ASP) a également été réalisée, en utilisant la méthode de simulation Monte-Carlo<sup>9</sup> (Doubilet *et al.*, 1985). Des distributions bêta ont été choisies pour rendre l'efficacité du clopidogrel sujette à l'incertitude sur base des taux d'événements par période par traitement observés dans l'étude CAPRIE<sup>10</sup> (Freund *et al.*, 1987). Pour les données d'espérance de vie et de coûts des événements ischémiques, des événements indésirables et des traitements médicamenteux concomitants, une distribution triangulaire a été utilisée (+/- 20 %)<sup>11</sup>.

### Données d'espérance de vie

Des estimations de l'espérance de vie sont nécessaires pour évaluer le nombre d'années de vie perdues suite aux événements vasculaires fatals et non fatals. En effet, un IM ou un AVC-I non fatal ou un diagnostic de MAP ont également un impact significatif sur l'espérance de vie d'un patient et cela doit être pris en considération dans l'analyse. Les données d'espérance de vie (survie moyenne) ont été dérivées des bases de données des services de santé du Saskatchewan<sup>12</sup>. Les espérances de vie sont appliquées à partir du moment où l'événement se produit.

**Tableau 1 : Caractéristiques de base de l'ensemble de la population CAPRIE et des sous-groupes de patients à haut risque ayant des antécédents d'IM ou d'AVC-I ou d'atteinte de plusieurs territoires vasculaires.**

Caractéristique	CAPRIE		Antécédents d'IM ou d'AVC-I		Antécédents d'atteinte de plusieurs territoires vasculaires	
	Aspirine	Clopidogrel	Aspirine	Clopidogrel	Aspirine	Clopidogrel
Age moyen (années) (ET)	62,5 (11,1)	62,4 (11,1)	65,0 (9,9)	65,0 (9,9)	66,3 (9,1)	66,0 (9,2)
% Hommes	72	72	75	78	73	74
% Blancs	95	95	94	93	96	95
Pourcentage de patients ayant des antécédents de :						
AVC-I*	9	9	39	36	19	18
AIT/RIND	10	10	16	15	19	19
Diabète sucré	20	20	27	28	27	28
Hypertension	52	51	61	62	64	64
Hypercholestérolémie	41	41	47	48	48	48
Angor (stable)	22	22	41	42	56	56
Angor (instable)	9	9	16	17	13	14
Infarctus myocardique*	17	16	70	72	45	47
Insuffisance cardiaque congestive	6	5	11	12	11	11
Cardiomégalie	5	4	8	9	7	8
Fibrillation auriculaire	4	4	7	7	6	7
Claudication intermittente*	5	4	7	7	16	18

\*Sans tenir compte de l'événement qualifiant ; AIT = accident ischémique transitoire ; RIND = déficit neurologique ischémique réversible.

**Tableau 2 : Espérance de vie : données de la Saskatchewan Database (Saskatchewan's health information resources. Research Services. Strategic programs Branch, Canada 1995).**

Espérance de vie (années) après :	Ensemble de la population	IM ou AVC-I antérieur CAPRIE	Atteinte antérieure de plusieurs territoires vasculaires
IM lors de la présentation	12,9	10,9	9,7
AVC-I lors de la présentation	11,1	9,1	9,7
MAP lors de la présentation	13,6	11,2	9,7
Événements ultérieurs chez les patients IM :			
IM	6,4	4,9	3,4
AVC-I	7,4	5,9	4,8
Événements ultérieurs chez les patients AVC-I :			
IM	4,1	3,3	3,4
AVC-I	8,9	6,7	4,8
Événements ultérieurs chez les patients MAP :			
IM	4,4	3,5	3,4
AVC-I	4,7	3,9	4,8

Comme on peut le voir au tableau 2, l'espérance de vie des patients victimes d'un IM ou d'un AVC-I de référence ou qui sont atteints d'une MAP, se situe entre 9,7 et 13,6 ans. Pour les patients ayant des antécédents d'IM, d'AVC-I ou des antécédents d'atteinte de plusieurs territoires vasculaires, le deuxième (ou le troisième) événement qualifie ces patients pour CAPRIE. L'espérance de vie diminue de manière spectaculaire lorsque le patient est victime d'un autre - troisième (ou quatrième) - événement. Afin de limiter la complexité, nous partons de l'hypothèse que l'espérance de vie ne diminue pas davantage lorsqu'un patient présente plus d'un événement ultérieur pendant le suivi de l'étude, parce que l'espérance de vie est déjà faible chez ces patients (en moyenne 4,4 années). Au fond, cette hypothèse reflète une approche plutôt conservatrice, ce qui est au détriment de la rentabilité du clopidogrel.

## Coûts

### Traitement

Le modèle prenait en compte la quantité réelle de clopidogrel ou d'aspirine utilisée dans l'étude CAPRIE. L'adhérence au clopidogrel était de 338 jours par an (93 %) dans l'étude CAPRIE. Bien que la compliance en conditions réelles soit en général inférieure à celle observée lors des études cliniques, la compliance au clopidogrel en conditions réelles est semblable dans le contexte remboursé, puisque les patients ne peuvent plus bénéficier du remboursement s'ils tardent à acheter leur provision mensuelle suivante de clopidogrel. Le coût quotidien du clopidogrel implémenté dans le modèle est de 1,423 ce qui représente le coût quotidien pour l'assurance soins de

santé pour un assuré ordinaire («*non omnia*»), comme recommandé dans les directives du KCE. L'aspirine n'étant pas remboursée en Belgique lors de cette étude, son coût est fixé à zéro.

#### Prise en charge des événements ischémiques

Les coûts ayant trait à la prise en charge aiguë de l'IM, de l'AVC-I et de la MAP correspondent au coût de l'hospitalisation de référence en rapport avec cet événement et sont donc limités aux coûts accumulés pendant le séjour à l'hôpital. Les coûts spécifiques belges pour l'IM, l'AVC-I et la MAP sont issus du site Internet officiel de la Cellule Technique (TCT)<sup>13</sup>. Il donne le coût total moyen par hospitalisation par groupe de pathologies (*Diagnosis Related Group* – DRG). Les dernières données disponibles datent de l'année 2004 et ont été actualisées pour octobre 2007 à l'aide de l'Indice d'Inflation Médicale Belge<sup>14</sup>. Une moyenne du taux d'inflation annuel de 1,76 % a été calculée sur base du taux d'inflation des dix dernières années.

Les coûts du suivi de l'IM, de l'AVC-I ou de la MAP n'étant pas disponibles à partir de sources officielles, ces coûts ont été recherchés dans la littérature. Les dernières données en date remontent à 2002<sup>6</sup> et ont été actualisées pour 2007. Pour obtenir les coûts additionnels par 6 mois après un second AVC, nous avons utilisé le rapport entre le coût du suivi d'un premier AVC et celui du suivi d'un nouvel AVC que nous avons trouvé dans Samsa *et al.*<sup>15</sup>. Les coûts d'hospitalisation initiaux et les coûts du suivi au cours des 3 premiers mois sont identiques pour un premier AVC et les récurrences d'AVC. Samsa *et al.* détaillent les

coûts du suivi du 4<sup>ème</sup> au 24<sup>ème</sup> mois pour un premier AVC et pour un AVC récurrent ; le coût incrémentiel du suivi d'un AVC récurrent est supérieur de 30 % à celui du suivi d'un premier AVC. Si l'on applique ce facteur au coût du suivi au cours du 2<sup>ème</sup> semestre après un premier AVC, on obtient une estimation des coûts additionnels par 6 mois après un second AVC (tableau 3).

#### Evénements indésirables

Les taux d'événements indésirables ont été tirés de l'étude CAPRIE et ont été considérés similaires pour les patients IM, AVC-I et MAP. Les événements indésirables n'ont été inclus que là où on attendait une différence entre le clopidogrel et l'aspirine sur base des profils pharmacologiques et/ou une utilisation intensive des ressources aurait été nécessaire. L'hémorragie intracrânienne, les saignements gastro-intestinaux sévères et la neutropénie sévère ont été considérés comme des événements indésirables requérant l'hospitalisation. Les données de coûts utilisées sont dès lors basées sur les coûts DRG extraits de la TCT de 2004 et actualisés pour 2007. Les coûts pour les événements gastro-intestinaux (GI) sont basés sur une étude de coûts belge portant sur les événements GI en rapport avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens\*. Le coût des désagréments GI a été pris pour refléter le coût de la

\* Annemans L, Vanoverbeke N : Analysis of resource use and costs associated with minor Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs related gastro-intestinal events. Poster presented at ISPOR, 2002, Rotterdam.

**Tableau 3 : Coûts des événements ischémiques et des événements indésirables (actualisés pour 2007).**

Evénements	Source	Coût (en )
<b>IM</b>		
Soins aigus	TCT DRG 190	4.286
Suivi, 6 premiers mois	Annemans <i>et al.</i> , 2003	2.902
Suivi, 6 mois suivants	Annemans <i>et al.</i> , 2003	1.306
Suivi par semestre, après 12 mois	Annemans <i>et al.</i> , 2003	1.081
<b>AVC-I</b>		
Soins aigus	TCT DRG 45	7.013
Suivi, 6 premiers mois	Annemans <i>et al.</i> , 2003	4.050
Suivi, 6 mois suivants	Annemans <i>et al.</i> , 2003	2.827
Suivi par semestre, après 12 mois	Annemans <i>et al.</i> , 2003	1.935
Coût additionnel par 6 mois, après un 2 <sup>ème</sup> AVC	Samsa <i>et al.</i> , 1999	848
<b>MAP</b>		
Diagnostic initial	Annemans <i>et al.</i> , 2003	215
Suivi, 6 premiers mois	Annemans <i>et al.</i> , 2003	409
Amputation	TCT DRG 172	18.116
<b>Evénements indésirables</b>		
Hémorragie intracrânienne	TCT DRG 44	6.324
Saignements gastro-intestinaux sévères	TCT DRG 222	4.723
Neutropénie sévère	TCT DRG 660	5.326
Gastrite	Annemans & Vanoverbeke, 2002	216
Ulcère peptique	Annemans & Vanoverbeke, 2002	397
Douleurs gastro-intestinales	Annemans & Vanoverbeke, 2002	216
Rash	Consultation de médecine générale	15

gastrite ainsi que des douleurs GI. Pour le *rash*, un événement indésirable moins sévère, nous avons considéré que les patients encourraient une visite supplémentaire chez le généraliste (tableau 3).

#### Traitements médicamenteux concomitants

Les taux d'utilisation de médicaments concomitants sont basés sur les taux observés dans l'étude CAPRIE ; une moyenne a été établie pour les patients IM, AVC-I et MAP. Pour simplifier les estimations, nous avons considéré que les traitements médicamenteux concomitants ont été poursuivis sans changement pendant toute la durée de l'analyse ou jusqu'au décès du patient. Vu la faible différence au plan des profils de médication concomitante entre les patients recevant de l'aspirine et ceux recevant du clopidogrel, une moyenne des deux groupes a été utilisée pour tous les patients. Pour cette raison, la différence de ce coût entre le bras clopidogrel et le bras aspirine s'explique exclusivement par le nombre d'années de vie gagnées additionnelles. Pour chacune des catégories de médicaments, le produit le plus couramment utilisé et sa dose la plus courante ont servi de base pour le calcul des coûts. Le coût moyen par semestre pour l'assurance soins de santé pour un assuré ordinaire («*non omnio*») était estimé à 76,24 .

## RESULTATS

### Efficacité

La réduction globale des événements vasculaires grâce au traitement par clopidogrel de 1.000 patients pendant 5 ans atteint 42 pour la population ayant des antécédents d'IM ou d'AVC-I ou une atteinte antérieure de plusieurs lits vasculaires. C'est plus de deux fois le nombre d'événements évités dans l'ensemble de la population de l'étude CAPRIE, prise comme référence. Toutefois, si l'on considère séparément les événements fatals et non fatals, les résultats du modèle pour le sous-groupe de patients victimes d'un IM ou d'un AVC-I antérieur montrent une tendance vers davantage de décès d'origine vasculaire dans le bras clopidogrel. Par contre, on note une tendance en faveur du clopidogrel dans le sous-groupe de patients présentant une atteinte antérieure de plusieurs lits vasculaires (voir discussion).

Les bénéfices cliniques associés au traitement par clopidogrel de 1.000 patients, à savoir la diminution des événements vasculaires, avaient un impact positif sur l'espérance de vie par rapport à l'aspirine. Le nombre d'années de vie gagnées est de 161 dans la population ayant des antécédents d'IM ou d'AVC-I et de 263 dans la population présentant une atteinte antérieure de plusieurs lits vasculaires, sensiblement plus que les 97 années de vie gagnées en traitant l'ensemble de la population CAPRIE (tableau 4).

### Coûts

Le total d'années de vie perdues a été évalué comme les années de vie perdues par les patients qui

**Tableau 4 : Résumé des résultats cliniques et économiques par 1.000 patients.**

<b>IM ou AVC-I antérieur jusqu'à l'événement de référence</b>	
Décès d'origine vasculaire évités	- 2,35
Evénements vasculaires non fatals évités	43,84
Années de vie sauvées	161,31
Coût (x 1.000)	1.290,15
Coût/année de vie sauvée (x 1.000)	8,00
<b>Atteinte antérieure de plusieurs lits vasculaires</b>	
Décès d'origine vasculaire évités	10,46
Evénements vasculaires non-fatals évités	31,54
Années de vie sauvées	262,87
Coût (x 1.000)	1.512,59
Coût/année de vie sauvée (x 1.000)	5,75
<b>Total CAPRIE</b>	
Décès d'origine vasculaire évités	2,72
Evénements vasculaires non fatals évités	17,82
Années de vie sauvées	96,77
Coût (x 1.000)	1.603,44
Coût/année de vie sauvée (x 1.000)	16,57

ont atteint les stades terminaux (décès d'origine vasculaire ou décès dû à une autre cause) et la perte d'années de vie attendue pour les patients qui ont été victimes d'autres IM ou AVC-I. L'investissement net associé au traitement par clopidogrel, pendant 5 ans, de 1.000 patients ayant des antécédents de plusieurs événements ischémiques varie entre 1.290.000 (IM ou AVC-I antérieur) et 1.513.000 (atteinte antérieure de plusieurs lits vasculaires). Pour le traitement de 1.000 patients de l'ensemble de la population CAPRIE, cet investissement atteint 1.603.000 (tableau 4).

### Rentabilité du clopidogrel

Le rapport coût-efficacité incrémentiel (ICER) d'un traitement de longue durée au moyen de clopidogrel par rapport à l'aspirine chez les patients ayant des antécédents de plusieurs événements ischémiques est de 5.750 par année de vie gagnée (AVG) pour la population ayant des antécédents d'atteinte de plusieurs lits vasculaires et de 8.000 par AVG pour la population ayant des antécédents d'IM ou d'AVC-I, sur base d'une durée de traitement de 5 ans. Les ICER associés au traitement des deux groupes de patients à haut risque sont considérablement moins élevés par rapport à l'ICER du traitement de l'ensemble de la population CAPRIE pendant 5 ans, à savoir 16.570 par AVG (tableau 4).

### Analyse de sensibilité à une voie

L'effet, sur l'ICER, de la variation de l'espérance de vie, du coût des événements ischémiques, du coût des événements indésirables, de l'efficacité du clopidogrel, des taux d'escompte et de la durée du traitement est représenté au tableau 5 pour les patients ayant des antécédents d'IM ou d'AVC-I.

**Tableau 5 : Résultats des analyses de sensibilité à une voie pour les patients ayant des antécédents d'IM ou d'AVC-I.**

	Coût incrémentiel ( x 1.000)	Années de vie gagnées	ICER (coût par AV) ( x 1.000)
Cas de base comme référence	1.290,15	161,31	8,00
<b>Espérance de vie</b>			
- 50 %	1.290,15	96,40	13,38
+ 100 %	1.290,15	244,15	5,28
<b>Efficacité du clopidogrel</b>			
- 20 %	1.290,15	129,05	10,00
+ 20 %	1.290,15	193,57	6,67
<b>Coût des événements ischémiques</b>			
- 50 %	1.470,34	161,31	9,12
+ 100 %	929,76	161,31	5,76
<b>Avec coût du suivi pour la vie du patient</b>			
	1.114,44	161,31	6,91
<b>Coût des événements indésirables</b>			
- 50 %	1.318,03	161,31	8,17
+ 100 %	1.234,39	161,31	7,65
<b>Taux d'escompte</b>			
3 % pour les coûts et 3 % pour les bénéfices	1.290,15	117,08	11,02
5 % pour les coûts et 5 % pour les bénéfices	1.243,87	80,65	15,42
5 % pour les coûts et 0 % pour les bénéfices	1.243,87	233,13	5,34
3 % pour les coûts et 0 % pour les bénéfices	1.290,15	233,13	5,53
0 % pour les coûts et 0 % pour les bénéfices	1.365,26	233,13	5,86
<b>Durée du traitement par clopidogrel</b>			
1 an	397,18	145,62	2,73
2 ans	729,77	154,24	4,73
3 ans	952,73	158,49	6,01
4 ans	1.134,73	160,81	7,06

Les analyses de sensibilité, qui variaient le coût des événements ischémiques ou des événements indésirables, n'ont pas significativement affecté le coût par année de vie gagnée.

Le modèle est davantage sensible aux modifications de l'espérance de vie. Toutefois, si l'espérance de vie implémentée dans le modèle n'est que la moitié seulement de ce qui était prédit dans la base de données de santé du Saskatchewan, le rapport coût-efficacité incrémentiel du clopidogrel passe à 13.380 par AVG pour les patients ayant des antécédents d'IM ou d'AVC-I et à 9.350 par AVG pour les patients ayant des antécédents d'atteinte de plusieurs lits vasculaires, ce qui traduit toujours des résultats coût-efficacité favorables.

Le modèle est sensible à l'efficacité du clopidogrel mais une variation de 20 % de la réduction des événements vasculaires par le clopidogrel n'influence pas son résultat plus qu'on pouvait s'y attendre, à savoir entre 6.670 et 10.000 par AVG pour les patients ayant des antécédents d'IM ou d'AVC-I et entre 4.800 et 9.190 par AVG pour les patients ayant des antécédents d'atteinte de plusieurs lits vasculaires.

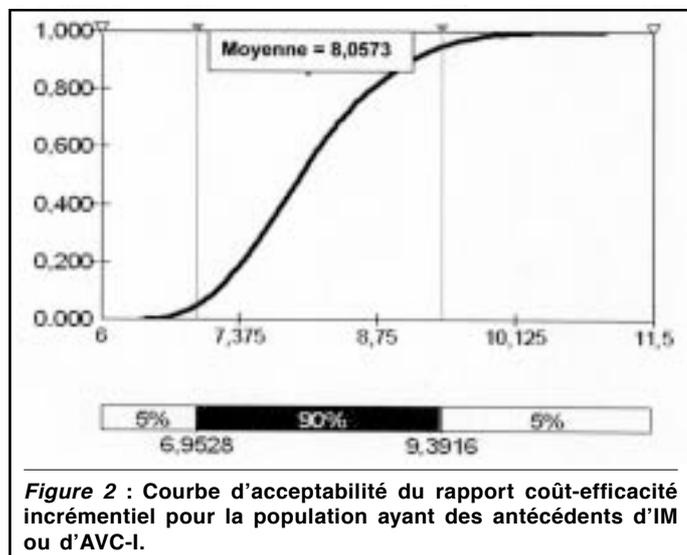
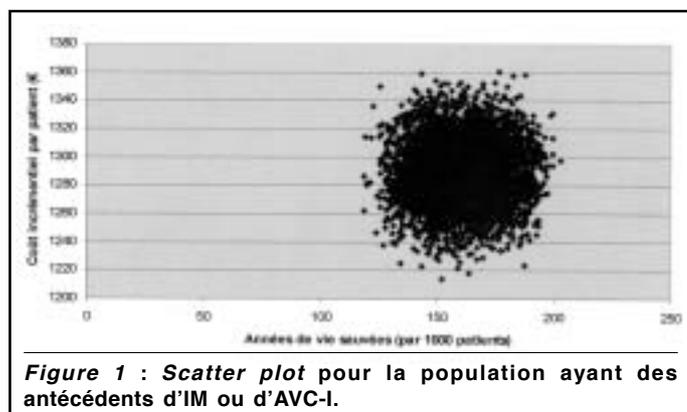
Des taux d'escompte variant de 0 à 5 % pour les coûts ou bénéfices donnent les fourchettes ICER suivantes : entre 5.340 et 15.420 par AVG pour les patients ayant des antécédents d'IM ou d'AVC-I et entre 4.190 et 9.260 par AVG pour les patients ayant des antécédents d'atteinte de plusieurs lits vasculaires.

Les patients vivant plus longtemps, grâce à la prévention des événements vasculaires, encourront des coûts de suivi pour la prise en charge de leur maladie ou d'autres maladies sur un laps de temps plus long. Ces coûts à vie incluent les médicaments concomitants, le séjour en maison de soins pour un certain pourcentage de patients AVC-I et le suivi en première ligne. Une année de vie gagnée pouvant être considérée comme un bénéfice pour la société, les conséquences financières négatives de la survie plus longue d'un patient ne sont généralement pas prises en considération. Dès lors, ces coûts à vie n'ont pas été pris en compte dans l'analyse du cas de base mais ont été inclus dans une analyse de sensibilité à une voie. Cette inclusion n'a pas eu d'impact significatif sur le résultat du modèle.

Par rapport à l'ensemble de la population CAPRIE, les deux populations à haut risque examinées dans cette analyse étaient nettement moins sensibles à la variation de la durée du traitement entre 1 et 5 ans. Alors que l'ICER augmente de manière plus ou moins linéaire de 5.120 à 16.570 par AVG sur cette période pour l'ensemble de la population CAPRIE (données non présentées), les ICER pour les patients victimes d'un IM ou d'un AVC-I avant l'événement les qualifiant pour l'enrôlement et les patients ayant des antécédents d'atteinte de plusieurs lits vasculaires suivent une ligne plus horizontale dans le temps.

### Analyse de sensibilité probabiliste

La courbe de dispersion de l'ASP montre l'effet incrémentiel par rapport au coût incrémentiel. Le coût par AVG varie entre 6.953 /AVG et 9.316 /AVG, avec l'intervalle d'incertitude à 90 % pour la population ayant des antécédents d'IM ou d'AVC-I (figure 1). La courbe d'acceptabilité de la rentabilité incrémentielle montre que 100 % des cas se situent en dessous de 30.000 /AVG et même en dessous d'environ 10.125 /AVG pour cette population (figure 2). Pour la population ayant des antécédents d'atteinte multivasculaire, le coût par AVG varie entre 5.190 /AVG et 6.448 /AVG à l'intérieur de l'intervalle d'incertitude à 90 %. La courbe d'acceptabilité de la rentabilité incrémentielle pour cette population montre que 100 % des cas se situent en dessous de 30.000 /AVG et même en dessous d'environ 7.000 /AVG.



## DISCUSSION

Le traitement par clopidogrel des patients présentant une maladie athérombotique documentée est associé à une diminution significative du risque d'IM, d'AVC-I et de décès d'origine vasculaire par rapport à l'aspirine, comme l'a démontré l'étude CAPRIE<sup>1</sup>. Une étude de rentabilité spécifique en Belgique, basée sur cette étude, a déjà été publiée<sup>6</sup>. Par rapport à l'aspirine, l'ICER du clopidogrel était de 13.390 par AVG pour l'ensemble de la population CAPRIE.

Une analyse *post-hoc* approfondie de la base de données CAPRIE a suggéré des diminutions plus importantes du risque sous clopidogrel dans des populations spécifiques de patients à haut risque d'événements ischémiques, ce qui suggère une plus grande rentabilité du traitement par clopidogrel chez ces patients athérombotiques à haut risque. Une analyse pharmaco-économique basée sur les populations de patients ayant des antécédents d'IM ou d'AVC-I et souffrant de diabète et/ou d'hypercholestérolémie a déjà été présentée<sup>7\*</sup>. Heeg *et al.*<sup>16</sup> ont décrit une analyse similaire pour le Danemark sur base des sous-populations de l'étude CAPRIE ayant des antécédents de pontage coronarien, d'IM ou d'AVC-I ou d'atteinte multivasculaire. Les précédentes analyses pharmaco-économiques étaient basées sur une durée de traitement de 2 ans, ce qui reflétait le suivi moyen dans l'étude CAPRIE.

En Belgique, les patients ayant des antécédents d'événements athérombotiques peuvent bénéficier du remboursement du clopidogrel après un second événement ischémique alors qu'ils sont sous aspirine ou s'ils présentent une intolérance documentée à l'aspirine. A l'intérieur de l'étude CAPRIE, les sous-populations à haut risque de patients ayant des antécédents d'IM ou d'AVC-I<sup>4</sup> ou de patients ayant des antécédents d'atteinte de plusieurs territoires vasculaires avant l'enrôlement<sup>2</sup> sont celles qui ressemblent le plus aux patients ayant plus d'un antécédent d'événement athérombotique éligibles pour le remboursement du clopidogrel en Belgique. Afin d'être inclus dans l'étude CAPRIE, les patients ne pouvaient pas avoir reçu de traitement antithrombotique autre que l'aspirine.

L'utilisation de l'aspirine est documentée dans la base de données CAPRIE, mais sans qu'il soit possible de faire la distinction entre un traitement qui a débuté avant ou après l'événement qui a conduit à l'inclusion dans l'étude. Cela signifie que dans le cas de patients ayant des antécédents d'accident ischémique avant l'inclusion dans l'étude CAPRIE, l'accident qui les qualifiait pour l'étude CAPRIE a eu lieu alors qu'ils

\* Annemans L, Gabriel S, Spiesser J, Vranckx K, de Knock M, Carita P. An Economic evaluation of Clopidogrel versus Aspirin in Secondary prevention of Ischemic events in high risk atherothrombotic patients. Poster presented orally at ISPOR, 2003, Barcelona.

étaient ou non sous traitement par aspirine. Vu l'utilisation fréquente de l'aspirine en prévention secondaire, il nous semble plausible qu'une grande partie des patients aient été victimes de leur 2<sup>ème</sup> accident alors qu'ils étaient effectivement sous aspirine.

Nous évaluons ici la rentabilité incrémentielle à long terme du clopidogrel par rapport à l'aspirine dans la prévention des événements ischémiques chez les patients athérombotiques victimes de plus d'un événement ischémique, sur base des sous-populations de patients qui, dans l'étude CAPRIE, avaient des antécédents d'IM ou d'AVC-I ou des antécédents d'atteinte de plusieurs territoires vasculaires.

Afin de refléter une durée de traitement plausible et réaliste chez ces patients à haut risque, nous avons simulé, dans cette analyse, une durée de traitement de 5 ans. Un horizon temporel à vie a été adopté, en appliquant les données d'espérance de vie issues de la base de données du Saskatchewan.

Dans le modèle, les taux d'événements pour la première année ont été extraits tels quels de l'étude CAPRIE tandis que les taux d'événements à partir de 12 mois sont basés sur une moyenne calculée du mois 12 au mois 24 des données CAPRIE. La majorité des événements survenant au cours de la première année, cette période a été traitée séparément. Etant donné que dans l'étude CAPRIE, les patients ont été suivis pendant 3 ans maximum et que les courbes représentant la proportion cumulative de patients ayant été victimes d'un IM, d'un AVC-I ou d'un décès d'origine vasculaire présentent une divergence continue en faveur du clopidogrel par rapport à l'aspirine, également au-delà de 2 ans, nous sommes confiants que nous pouvons extrapoler la réduction du risque au cours de la deuxième année au-delà de 2 ans<sup>1</sup>. Cette observation implique que la réduction du risque obtenue au cours de la deuxième année persiste dans le temps s'il y a poursuite du traitement.

Bien que l'étude CAPRIE n'ait pas été conçue et n'ait dès lors pas la puissance nécessaire pour détecter une différence significative au plan des taux d'événements entre les deux groupes traités à l'intérieur des sous-groupes à haut risque *post-hoc* de l'étude, une différence significative était évidente à l'intérieur du sous-groupe de patients ayant des antécédents de plus d'un événement ischémique pour le critère de jugement composite total (IM, AVC-I ou décès d'origine vasculaire)<sup>4</sup>. La réduction globale des événements vasculaires grâce au traitement par clopidogrel pendant 5 ans déduite du modèle est de l'ordre de 42, à la fois pour la population ayant des antécédents d'IM ou d'AVC-I et la population présentant une atteinte antérieure de plusieurs lits vasculaires. C'est plus que deux fois le nombre d'événements vasculaires évités grâce au clopidogrel dans l'ensemble de la population CAPRIE. Toutefois, si l'on considère les événements fatals et non fatals séparément, les résultats du modèle montrent une tendance à davantage de décès d'origine

vasculaire dans le bras clopidogrel, mais uniquement pour le sous-groupe de patients ayant des antécédents d'IM ou d'AVC-I. Par contre, cette tendance est en faveur du clopidogrel dans le sous-groupe de patients ayant des antécédents d'atteinte de plusieurs lits vasculaires.

La réduction du nombre total d'événements vasculaires grâce au clopidogrel avait un impact positif sur l'espérance de vie par rapport à l'aspirine, ce qui se traduit par les rapports coût-efficacité incrémentiels suivants (ICER) : 8.000 /AVG chez les patients ayant des antécédents d'IM ou d'AVC-I et 5.750 /AVG chez les patients ayant des antécédents d'atteinte de plusieurs lits vasculaires, sur base d'un traitement de 5 ans.

Les analyses de sensibilité à une voie variant de nombreux paramètres individuels tels que l'espérance de vie, l'efficacité du clopidogrel, le coût des événements et des effets indésirables, les taux d'escompte et la durée du traitement ont démontré la robustesse des données.

L'implémentation des données d'espérance de vie de la *Saskatchewan Health Database* dans le modèle a montré qu'éviter des événements non fatals était tout aussi important qu'éviter des événements fatals en termes d'années de vie gagnées et que l'espérance de vie était un déterminant majeur du résultat. Mais même si l'espérance de vie n'était que de la moitié de la durée prédite dans les rapports du Saskatchewan, le clopidogrel reste une alternative rentable, en particulier dans les populations de patients à haut risque, avec des ICER ne dépassant pas 13.380 par AV. La qualité des soins de prévention secondaire des événements ischémiques a augmenté depuis l'étude CAPRIE. Ceci peut résulter dans une augmentation de la survie après un événement primaire ou ultérieur. En conséquence, éviter des événements ultérieurs aujourd'hui aurait moins d'impact que l'impact observé dans l'étude CAPRIE, et serait associé à un ICER plus élevé de clopidogrel. Par opposition, comme démontré dans l'analyse de sensibilité, l'ICER diminue quand l'espérance de vie augmente. En effet, une espérance de vie élevée après un événement primaire implique que le nombre d'années à gagner grâce à la prévention secondaire effective est plus élevé. C'est pour cette raison que le *ratio* coût-efficacité est amélioré.

La sensibilité plutôt élevée du modèle à l'escompte des bénéfices peut s'expliquer en totalité par la distribution exponentielle appliquée aux bénéfices escomptés (voir protocole de l'analyse). L'application de cette distribution exponentielle n'est pas à l'avantage de la rentabilité du clopidogrel.

Par rapport à l'ensemble de la population CAPRIE, les populations de patients ayant des antécédents de plus d'un événement ischémique étaient beaucoup moins sensibles aux variations de la durée du traitement. Alors que l'ICER augmente de manière plus ou moins linéaire de 5.120 à 16.570

par AVG au cours de cette période pour l'ensemble de la population CAPRIE, les ICER pour les patients ayant des antécédents d'IM ou d'AVC-I antérieurs à l'enrôlement et pour les patients ayant des antécédents d'atteinte de plusieurs lits vasculaires suivent une courbe plus horizontale. Cela peut s'expliquer par le risque résiduel et donc la réduction, dans le temps, du risque sous clopidogrel dans ces populations à haut risque d'événements récurrents, alors que le risque et la réduction du risque diminuent progressivement dans le temps dans l'ensemble de la population CAPRIE.

La robustesse des résultats a également été confirmée par une analyse de sensibilité probabiliste de Monte Carlo.

Dans la littérature, différents seuils de rentabilité sont mentionnés et semblent être fonction des pays. Sur base de la recommandation de l'O.M.S. d'appliquer le produit intérieur brut par personne comme seuil, ce seuil se situerait, pour la Belgique, autour de 29.000 par année de vie gagnée. La probabilité que le clopidogrel soit rentable par rapport à l'aspirine dans la prévention des événements cardiovasculaires ultérieurs est donc très élevée en Belgique, en particulier chez les patients à haut risque qui ont été victimes de plus d'un événement ischémique dans un ou plusieurs lits vasculaires. En outre, les rapports coût-efficacité favorables sont obtenus indépendamment de la durée présumée du traitement.

L'analyse pharmaco-économique belge précédemment publiée et basée sur les données de l'étude CAPRIE<sup>6</sup> a donné un ICER de 13.390 par AVG pour un traitement de 2 ans par clopidogrel par rapport à l'aspirine. Plusieurs différences au plan des hypothèses adoptées expliquent le meilleur ICER de l'ensemble de la population CAPRIE par rapport à la précédente étude, particulièrement 9.720 par AVG pour un traitement de 2 ans par clopidogrel par rapport à l'aspirine. Les principales différences sont l'escompte de 1,5 % pour les bénéfiques qui a été appliqué ici contre 3 % dans Annemans *et al.* 2003<sup>6</sup> et le coût quotidien actuel du clopidogrel de 1,42 contre 1,59 en 2003. Bien que l'actualisation des coûts des événements ischémiques, des événements indésirables et des traitements médicamenteux concomitants se solde par des valeurs différentes, l'analyse de sensibilité n'a mis en évidence aucun impact majeur de ces valeurs sur le résultat de l'analyse.

Les hypothèses adoptées dans Annemans *et al.*<sup>6</sup> ont ensuite été utilisées pour l'analyse pharmaco-économique des sous-groupes à haut risque de patients de l'étude CAPRIE qui avaient des antécédents d'IM ou d'AVC-I avant leur enrôlement et de patients traités pour hypercholestérolémie ou diabète réalisée à l'époque<sup>7\*</sup>, ce qui explique la différence relativement faible des résultats de cette analyse. Heeg *et al.*<sup>16</sup> ont décrit des résultats pour les sous-populations à haut risque au Danemark qui étaient également assez semblables aux ICER obtenus ici : 3.308 par AVG chez les patients ayant des antécédents de pontage

coronarien et 7.215 par AVG chez les patients ayant des antécédents d'atteinte vasculaire multiple.

Une critique à l'encontre de cette analyse pourrait être la durée limitée de la modélisation. En effet, la majorité des événements cardiovasculaires étant observés à long terme, une durée de modélisation plus longue serait préférable pour évaluer la rentabilité de produits visant à éviter les événements cardiovasculaires.

Une autre limitation de cette analyse est la non-utilisation de données d'espérance de vie spécifiques pour la Belgique. Pour des raisons évidentes, des données de la portée et de l'étendue de celles des *Saskatchewan Health Databases* ne sont pas disponibles pour la Belgique. Les *Saskatchewan Health Databases* ont été utilisées dans de nombreuses études épidémiologiques.

En raison du protocole de l'étude CAPRIE, il était difficile d'évaluer la qualité de vie et de recueillir adéquatement des données d'utilité dans les différentes populations. Selon les directives du KCE, une analyse de rentabilité devrait être mise en œuvre lorsque le principal objectif du traitement est d'améliorer l'espérance de vie du patient. Dès lors, nous avons exprimé les résultats uniquement en coût par année de vie gagnée (AVG) et non en coût par année de vie gagnée ajustée pour la qualité (QALYG), puisque ce dernier nécessiterait l'application de données d'utilité extrapolées à partir de la littérature à l'aide de projections non plausibles. En général, les produits qui préviennent les événements cardiovasculaires sont associés à un meilleur coût par QALYG que par AVG. Lorsqu'on compare les ICER publiés sur base soit des QALY soit des AVS, l'ajustement pour la qualité n'affecte pas substantiellement les résultats et ferait paraître les interventions pour des maladies chroniques plus rentables en cas d'utilisation du coût par QALY<sup>17</sup>. Evidemment, en plus de prévenir les événements ischémiques non fatals et les décès d'origine vasculaire, les traitements comme le clopidogrel offrent une série d'avantages qui peuvent être jugés positivement par les patients du point de vue de la qualité de vie, entre autres la réduction du traumatisme et de l'anxiété associés à l'IM, l'AVC-I ou la MAP, la réduction de la durée de la revalidation et de l'interruption de travail ainsi que la réduction de la charge pour la famille.

Par rapport à la rentabilité d'autres stratégies thérapeutiques dans le cadre de la prévention cardiovasculaire, le rapport coût-efficacité du clopidogrel est très favorable. Ainsi, l'ICER d'un traitement hypocholestérolémiant standard à base de statines chez les patients à haut risque de décès

---

\* Annemans L, Gabriel S, Spiesser J, Vranckx K, de Knock M, Carita P : An Economic evaluation of Clopidogrel versus Aspirin in Secondary prevention of Ischemic events in high risk atherothrombotic patients. Poster presented orally at ISPOR, 2003, Barcelona.

d'origine cardiovasculaire (risque SCORE de 5 %) se situe, en Belgique, entre 17.080 et 36.261 par AVG\*. En outre, l'ICER associé à la simvastatine générique, pris en compte dans l'analyse, se situe entre 13.454 et 19.206 par AVG. Ceci renforce le cas en faveur de l'utilisation du clopidogrel chez les patients athéromotiques à haut risque, en particulier à la lumière de l'observation que l'analyse coût-efficacité pour les statines a été réalisée par rapport à l'absence de statine, alors que le clopidogrel a été comparé à l'aspirine, un traitement actif ne coûtant virtuellement rien. Si nous simulons une comparaison du clopidogrel à l'absence de traitement en supposant que l'aspirine réduit le taux d'événements vasculaires d'environ 25 % par rapport à l'absence de traitement<sup>18</sup>, un traitement de 5 ans au moyen de clopidogrel chez les patients athéromotiques qui ont été victimes de plus d'un événement ischémique est associé à des ICER inférieurs à 1.000 par AVG (740 par AVG pour les patients ayant des antécédents d'IM ou d'AVC-I et 940 par AVG chez les patients ayant des antécédents d'atteinte de plusieurs lits vasculaires) (données non présentées). Dans cette simulation, le modèle applique le facteur 1,33 au taux d'événements dans le bras aspirine (1/0,75) pour tenir compte des événements évités par l'aspirine.

Comme l'implique l'analyse de sensibilité, le bénéfice clinique du clopidogrel devrait être 3 fois moindre que dans l'étude CAPRIE pour obtenir un ICER qui se situerait toujours autour des 27.000 /AVG observés pour l'atorvastatine 20 mg en Belgique\*.

En outre, plusieurs études récentes ont analysé la rentabilité des glitazones pour le traitement du diabète de type 2. Les ICER ont été estimés dans la fourchette de 9.406 à 23.514 par QALY gagné en Espagne<sup>19</sup>, de 19.745 à 47.636 par AVG en Allemagne<sup>20</sup> et dans une fourchette intermédiaire pour le Royaume-Uni<sup>21</sup>.

## CONCLUSION

Un traitement de longue durée par clopidogrel visant la prévention des événements cardiovasculaires chez des patients athéromotiques à haut risque ayant des antécédents de plus d'un événement ischémique dans un ou plusieurs lits vasculaires donne des rapports coût-efficacité très favorables par rapport à l'aspirine, indépendamment de la durée présumée du traitement. Chez ces patients à haut risque, le rapport coût-efficacité incrémentiel se situait entre 2.730 /AVG pour la première année de traitement et 8.000 /AVG pour une durée de traitement de 5 ans. Les ICER obtenus soutiennent très bien la comparaison avec d'autres interventions habituellement mises en œuvre dans la prévention de la maladie cardiovasculaire, ce qui signifie un très bon rapport qualité-prix.

\* Lamotte M, Annemans L, Schokaert B : The impact of dose increase on the cost-effectiveness of statins. Value In Health 2006 ; 9 : A126-7.

## BIBLIOGRAPHIE

1. CAPRIE Steering Committee : A randomized, blinded, trial of clopidogrel *versus* aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet 1996 ; 348 : 1329-39
2. Hirsh J, Bhatt DL : Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations : lessons from the CAPRIE and CURE studies. Arch Intern Med 2004 ; 164 : 2106-10
3. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol E : Superiority of clopidogrel *versus* aspirin in patients with prior cardiac surgery. Circulation 2001 ; 103 : 363-8
4. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol E, Hacke W : Clopidogrel *Versus* Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events Investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. Stroke 2004 ; 35 : 528-32
5. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol E : Amplified benefit of clopidogrel *versus* aspirin in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 2002 ; 90 : 625-8
6. Annemans L, Lamotte M, Levy E, Lenne X : Cost-effectiveness analysis of clopidogrel *versus* aspirin in patients with atherothrombosis based on the CAPRIE trial. Journal of Medical Economics 2003 ; 6 : 55-68
7. Durand-Zaleski I, Bertrand M : The value of clopidogrel *versus* aspirin in reducing atherothrombotic events : the CAPRIE study. Pharmacoeconomics 2004 ; 22 : 19-27
8. Karnon J, Brennan A, Pandor A *et al.* : Modelling the long term cost effectiveness of clopidogrel for the secondary prevention of occlusive vascular events in the UK. Curr Med Res Opin 2005 ; 21 : 101-12
9. Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC, Braun P, McNeil BJ : Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation. Med Dec Mak 1985 ; 5 : 155-77
10. Freund JE, Walpole RE : Mathematical Statistics. Prentice-Hall International, 1987
11. Law AM, Kelton WD : Simulation Modelling and Analysis. New York, Mc Graw-Hill, 1991
12. Saskatchewan Health : Saskatchewan's health information resources. Research Services. Strategic programs Branch, Canada 1995
13. <https://tct.fgov.be>
14. [www.statbel.fgov.be](http://www.statbel.fgov.be)
15. Samsa G, Bian J, Lipscomb J, Matchar DB : Epidemiology of recurrent cerebral infarction. A Medicare claims-based comparison of first and recurrent strokes on 2 year survival and cost. Stroke 1999 ; 30 : 338-49
16. Heeg B, Van Gestel A, Van Hout B, Olsen J, Haghfelt TH : Cost-effectiveness of clopidogrel vs aspirin treatment in high-risk acute coronary syndrome patients in Denmark. Ugeskr Laeger 2006 ; 168 : 2911-5
17. Chapman RH, Berger M, Weinstein MC, Weeks JC, Goldie S, Neumann PJ : When does quality-adjusting life-years matter in cost-effectiveness analysis ? Health Economics 2004 ; 13 : 429-36
18. Antiplatelet Trialists' Collaboration : Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy : Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994 ; 308 : 81-97

19. Shearer AT, Bagust A, Ampudia-Blasco FJ, Alvarez BML, Escolano IP, Paris G : Lifetime Health Consequences and Cost-effectiveness of Rosiglitazone in Combination with Metformin for the Treatment of Type 2 Diabetes in Spain. *Pharmacoeconomics* 2006 ; 24 : 49-59
20. Neeser K, Lubben G, Siebert U, Schramm W : Cost Effectiveness of Combination Therapy with Pioglitazone for Type 2 Diabetes Mellitus from a German Statutory Healthcare Perspective. *Pharmacoeconomics* 2004 ; 22 : 321-41
21. Beale S, Bagust A, Shearer AT, Martin A, Hulme L : Cost-effectiveness of Rosiglitazone Combination Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in the UK. *Pharmacoeconomics* 2006 ; 24 : 21-34

**Correspondance et tirés à part :**

L. ANNEMANS  
Universiteit Gent  
Gezondheidseconomie  
De Pintelaan 185 BI A-1  
9000 Gent  
E-mail : lieven.annemans@ugent.be

Travail reçu le 29 février 2008 ; accepté dans sa version définitive le 22 août 2008.