

Université de Montréal

Évaluation pharmacoéconomique d'un test de prédisposition génétique aux
effets secondaires musculaires reliés aux statines

Par
Élisabeth Martin

Département de pharmacologie
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maître
en pharmacologie

01 Février 2010

© Université de Montréal, Élisabeth Martin, 2010

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :
Évaluation pharmacoéconomique d'un test de prédisposition génétique aux
effets secondaires musculaires reliés aux statines

Présenté par :
Élisabeth Martin

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Sylvie Perreault
Jacques Le Lorier
Manon Choinière
Lucie Blais

Résumé

Introduction : Les statines ont prouvé leur efficacité dans le traitement des dyslipidémies. Cependant, ces molécules sont associées à des effets secondaires d'ordre musculaire. Puisque ces effets peuvent avoir des conséquences graves sur la vie des patients en plus d'être possiblement à l'origine de la non-observance d'une proportion importante des patients recevant une statine, un outil pharmacogénomique qui permettrait d'identifier *a priori* les patients susceptibles de développer des effets secondaires musculaires induits par une statine (ESMIS) serait très utile. L'objectif de la présente étude était donc de déterminer la valeur monétaire d'un tel type d'outil étant donné que cet aspect représenterait une composante importante pour sa commercialisation et son implantation dans la pratique médicale courante.

Méthode : Une première simulation fut effectuée à l'aide de la méthode de Markov, mais celle-ci ne permettait pas de tenir compte de tous les éléments désirés. C'est pourquoi la méthode de simulation d'évènements discrets fut utilisée pour étudier une population de 100 000 patients hypothétiques nouvellement initiés sur une statine. Cette population virtuelle a été dupliquée pour obtenir deux cohortes de patients identiques. Une cohorte recevait le test et un traitement approprié alors que l'autre cohorte recevait le traitement standard actuel—i.e., une statine. Le modèle de simulation a permis de faire évoluer les deux cohortes sur une période de 15 ans en tenant compte du

risque de maladies cardio-vasculaires (MCV) fatal ou non-fatal, d'ESMIS et de mortalité provenant d'une autre cause que d'une MCV. Les conséquences encourues (MCV, ESMIS, mortalité) par ces deux populations et les coûts associés furent ensuite comparés. Finalement, l'expérience fut répétée à 25 reprises pour évaluer la stabilité des résultats et diverses analyses de sensibilité ont été effectuées.

Résultats : La différence moyenne des coûts en traitement des MCV et des ESMIS, en perte de capital humain et en médicament était de 28,89 \$ entre les deux cohortes pour la durée totale de l'expérimentation (15 ans). Les coûts étant plus élevés chez celle qui n'était pas soumise au test. Toutefois, l'écart-type à la moyenne était considérable (416,22 \$) remettant en question la validité de l'estimation monétaire du test pharmacogénomique. De plus, cette valeur était fortement influencée par la proportion de patients prédisposés aux ESMIS, par l'efficacité et le coût des agents hypolipidémiants alternatifs ainsi que par les coûts des traitements des ESMIS et de la valeur attribuée à un mois de vie supplémentaire.

Conclusion : Ces résultats suggèrent qu'un test de prédisposition génétique aux ESMIS aurait une valeur d'environ 30 \$ chez des patients s'apprêtant à commencer un traitement à base de statine. Toutefois, l'incertitude entourant la valeur obtenue est très importante et plusieurs variables dont les données réelles ne sont pas disponibles dans la littérature ont une influence importante sur la valeur. La valeur réelle de cet outil génétique ne pourra

donc être déterminée seulement lorsque le modèle sera mis à jour avec des données plus précises sur la prévalence des ESMIS et leur impact sur l'observance au traitement puis analysé avec un plus grand nombre de patients.

Mots Clés : Pharmacoéconomie, Pharmacogénomique, Myopathie

Abstract

Introduction: Statins have proven their efficacy in the treatment of dyslipidemias. However, these molecules are associated with muscular side effects. Since these side effects may have adverse consequences on patients' daily life and have an important role in the discontinuation of statin therapy in a large proportion of patients, it would be useful to develop a pharmacogenomic test that identifies *a priori* the individuals who are likely to develop statin-related muscular side effects (SRMSE). The objective of the present study was to determine of the monetary value of such a type of test considering that this aspect would represent an important component of its marketing and implementation into medical practice.

Method: The first simulation was carried out using the method of Markov, but this one did not allow consider all the desired elements. This is why the discrete events simulation method have been used to study a population of 100 000 hypothetical patients newly initiated on a statin. This virtual population was duplicated to have two identical cohorts of patients. The first one was administered the test and a suitable treatment while the second received the current standard treatment—that is, a statin. The model allowed the two cohorts to evolve over a period of 15 years taking into account the risks of fatal and non fatal cardiovascular diseases (CVD), SRMSE and mortality from other causes than CVD. The consequences (CVD, SRMSE, death) incurred in these two populations and the associated costs were then

compared. Finally, the process was repeated 25 times to assess the stability of the results and various sensitivity analyses were carried out.

Results: The mean difference of CVD and SRMSE treatments, lost of human capital and drugs costs between the two cohorts was of 28.89 \$, these costs being higher in the cohort who was not administered the test. However, the standard deviation with the average was considerable (416.22 \$) calling in question the validity of the monetary estimate of the test pharmacogenomic. This difference varied a lot as a function of the proportion of patients being predisposed to SRMSE, the efficacy and the costs of the alternative treatments, the SRMSE cost, and the value assigned to one additional month of life.

Conclusion: The results suggest that a test of genetic predisposition to SRMSE would have a value around 30 \$ in patients who start a statin treatment. However, uncertainty surrounding the value obtained is very important and several variables for which the real data are not available in the literature have an important influence on the value. The real value of this genetic tool could thus be given only when the model is updated with more precise data on the prevalence of the ESMIS and their impact on the observance at the treatment and then analyzed with a higher number of patients.

Keywords : Pharmacoeconomie, Pharmacogenomic, Myopathy

Table des Matières

<i>Résumé</i>	<i>iii</i>
<i>Abstract</i>	<i>vi</i>
<i>Liste des sigles et abréviations</i>	<i>xii</i>
<i>Remerciements</i>	<i>xiii</i>
<i>Avant propos</i>	<i>xiv</i>
1. Introduction	1
1.1 Les maladies cardiovasculaires.....	1
1.2 Les dyslipidémies et leur traitement.....	2
1.3 Mode d'action et efficacité des statines.....	4
1.4 Les effets secondaires musculaires induits par une statine (ESMIS).....	5
1.4.1 La classification des ESMIS.....	5
1.4.2 L'incidence des ESMIS.....	6
1.4.3 Le délai d'apparition des symptômes.....	7
1.4.4 Les facteurs de risque d'ESMIS.....	8
1.4.5 Les conséquences des ESMIS.....	8
1.5 Déterminant de la non-persistance aux statines.....	10
1.6 Le projet de Génome Québec.....	11
2. L'objectif	12
2.1 L'objectif primaire :.....	12
2.2 Les objectifs secondaires :.....	12
3. Le processus de Markov	14
3.1 Modèle.....	15
3.1.1 La structure.....	15
3.1.2 La cohorte avec test pharmacogénomique.....	16
3.1.3 La cohorte sans le test pharmacogénomique.....	17
3.1.4 Les coûts.....	18
3.1.5 Le logiciel.....	19
3.2 Résultats.....	19
3.3 Discussion.....	22
4. Le Discret Event Simulation (DES)	24
4.1 Le modèle.....	26
4.1.1 Caractéristiques des patients.....	27
4.1.2 Attribution des traitements.....	32
4.1.3 Probabilité des événements cardiovasculaires.....	33
4.1.4 Probabilité des ESMIS.....	39
4.1.5 Probabilité d'autres causes de mortalité.....	42
4.1.6 Réattribution des caractéristiques.....	42
4.2 Les coûts.....	43
4.2.1 Actualisation des coûts.....	43

4.2.2 Coûts des médicaments	43
4.2.3 Coûts des évènements CV	44
4.2.4 Valeur de la vie	44
4.2.5 Coûts des ESMIS	45
4.2.6 Condition de roulement.....	45
4.3 La validation	45
4.3.1 La création de patients	46
4.3.2 Incidence des évènements cardiovasculaires	47
4.3.3 La distribution des ESMIS	48
4.3.4 La mortalité.....	49
5. Résultats.....	51
5.1 Les évènements	51
5.1.1 Les évènements cardiovasculaires	51
5.1.2 Les renouvellements de prescriptions	53
5.1.3 Les ESMIS.....	54
5.2 Les coûts.....	54
5.2.1 Les coûts des traitements des évènements cardiovasculaires.....	56
5.2.2 Les coûts des médicaments	57
5.2.3 Les coûts des ESMIS	58
5.3 Analyses de sensibilité.....	59
5.3.1 Influence du risque cardiovasculaire des patients	59
5.3.2 Influence de l'efficacité des statines dans la prévention des MCV	61
5.3.3 Influence de l'efficacité des traitements alternatifs dans la prévention des MCV	62
5.3.4 Influence de la proportion de patients génétiquement prédisposés aux ESMIS	64
5.3.5 Influence de la sensibilité du test.....	64
5.3.6 Influence de la spécificité du test.....	65
5.3.7 Influence de l'observance aux médicaments hypolipémiants	65
5.3.8 Influence de la durée du suivi	66
5.3.9 Influence des coûts des médicaments	67
5.3.10 Influence des coûts des traitements des MCV	69
5.3.11 Influence des coûts des ESMIS	70
5.3.12 L'influence de la valeur de la vie.....	71
Discussion	73
Annexe 1 : Tableau résumé des présomptions pour le modèle de Markov et le DES.....	96

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Médicaments affectant le métabolisme des lipides (10)	3
Tableau 2 : Recommandations canadiennes de 2006 en regard des taux lipidiques considérés comme acceptables (10).....	4
Tableau 3 : Classification des ESMIS selon Gagné et Gaudet (10)	6
Tableau 4 : Valeur du test exprimée en dollars en fonction des valeurs des différentes variables	20
Tableau 5 : Valeur du test exprimée en dollars en fonction des valeurs hypothétiques du coût et de l'incidence des myalgies.....	21
Tableau 6 : Valeur du test exprimé en dollars en fonction des valeurs hypothétiques du coût et de l'incidence des myosites	21
Tableau 7 : Valeur du test exprimée en dollars en fonction des valeurs hypothétiques du coût et de l'incidence des myopathies.....	22
Tableau 8 : Valeur du test exprimée en dollars en fonction des valeurs hypothétiques du coût et de l'incidence des rhabdomyolyses	22
Tableau 9 : Caractéristiques des patients établis à partir de l'étude Calipso (38).....	29
Tableau 10 : Pourcentage du type d'évènement cardiovasculaire en fonction du sexe et de l'histoire d'évènement cardiovasculaire des patients.	39
Tableau 11 : Coût des différents évènements cardiovasculaires en dollars canadiens.....	44
Tableau 12 : Comparaison entre les caractéristiques des 100 000 patients de la cohorte virtuelle créée par le modèle et celles observées dans l'étude Calipso.....	47
Tableau 13 : Proportion de chaque type d'évènements cardiovasculaires dans les deux cohortes avec et sans test pharmacogénomique.....	48
Tableau 14 : Pourcentage pour chaque type d'ESMIS dans une cohorte de 10 000 patients ne recevant pas le test en comparaison avec les postulats de départ	48
Tableau 15 : Comparaison entre l'espérance de vie virtuelle et réelle par tranches d'âge chez les hommes.....	50
Tableau 16 : Nombre moyen de cas d'évènements cardiovasculaires pour chaque cohorte de 100 000 patients suivis durant une période de 15 ans.....	52
Tableau 17 : Nombre moyen de mois de vie perdus par patient pour chaque cohorte de 100 000 patients suivis 15 ans.....	52
Tableau 18 : Nombre moyen de prescriptions par patient-année pour chaque cohorte de 100 000 patients suivis 15 ans.....	53
Tableau 19 : Nombre d'ESMIS par chaque cohorte de 100 000 patients suivis sur 15 ans.....	54
Tableau 20 : Différences moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction des catégories de dépenses.....	56
Tableau 21 : Différences moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction des types d'évènement cardiovasculaire.....	57
Tableau 22 : Différences moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction des médicaments.....	58
Tableau 23 : Différences moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction des ESMIS..	59
Tableau 24 : Différences moyennes entre les groupes soumis au test ou non pour des patients qui étaient tous en prévention primaire, tous en prévention secondaire ou tous diabétiques	60
Tableau 25 : Différences moyennes des coûts en dollar entre les groupes soumis au test ou non en fonction de la diminution du risque cardiovasculaire procurée par une statine.....	62
Tableau 26 : Différences moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction de la diminution du risque cardiovasculaire procurée par un traitement hypolipidémiant alternatif.....	63
Tableau 27 : Différences* moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction de la sensibilité du test	64
Tableau 28 : Différences* moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction de la spécificité du test	65
Tableau 29 : Différences* moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction de l'observance des patients à leur agent réducteur de lipide (statine ou autre).....	66

<i>Tableau 30 : Différences moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction de la durée du suivi</i>	<i>67</i>
<i>Tableau 31 : Différences* moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction du coût mensuel des statines</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 32 : Différences* moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction du coût mensuel des traitements hypolipémiants alternatifs</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 33 : Différences* moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction du rapport des coûts des traitements des évènements cardiovasculaires utilisés, par rapport aux coûts initiaux....</i>	<i>69</i>
<i>Tableau 34 : Différences* moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction du rapport des coûts de traitements des évènements cardiovasculaires utilisées par rapport aux coûts initiaux...</i>	<i>70</i>
<i>Tableau 35 : Différences* moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction en fonction du rapport des coûts de traitements utilisés par rapport aux coûts initiaux.....</i>	<i>71</i>
<i>Tableau 36 : Différences* moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction de la valeur d'un mois de vie.....</i>	<i>72</i>

Liste des sigles et abréviations

% : pourcentage

c-à-d.: c'est-à-dire

CK : créatine kinase

ESMIS : effets secondaires musculaires induits par une statine

ET : écart-type

Ex. : exemple

HDL : *High Density Lipoproteins*

LDL : *Low Density Lipoproteins*

l : litre

MCV : maladie cardiovasculaire

mg/ml : milligramme par millilitre

mmHg : millimètre de mercure

mmol : millimole

SBP : *Systolique Blood Pressure*

TC : *Total Cholesterol*

TG : triglycérides

\bar{X} : moyenne

Remerciements

J'aimerais remercier D^r Jacques Le Lorier, pour la confiance dont il a fait preuve à mon égard au cours de ma maîtrise.

J'aimerais remercier très spécialement D^r Manon Choinière pour son temps, sa patience, sa générosité, son professionnalisme et j'en passe.

Merci à toute l'équipe du Centre de recherche du CHUM qui a rendu mon passage aussi enrichissant qu'agréable; Anita, Odile, Susanne, Marc, Agnès et tous les autres.

Merci à D^r Jean-Claude Tardif, D^r Mickael Phillips et Génome Canada pour le si beau projet offert sur un plateau d'argent.

Finalement, le plus gros merci du monde à mes parents pour tout l'amour, la disponibilité et le respect dont vous avez toujours fait preuve. J'ai énormément de chance d'avoir des parents aussi formidables que vous. Merci, à mes frères, qui sont si exceptionnels qu'à les côtoyer, on ne peut que viser le meilleur de nous-même. Et merci à toutes les personnes de mon entourage qui font que la vie est si belle.

Avant propos

Dans un monde idéal, la santé devrait être accessible à tous de façon équitable, et ce, indépendamment du type d'emploi et du statut social. Malheureusement, les ressources sont limitées car le gouvernement n'a pas les revenus nécessaires pour fournir à tous les meilleurs soins disponibles. Il est donc nécessaire de démontrer que les thérapies et technologies de la santé sont non seulement efficaces mais également « rentables » d'un point de vue économique pour que ces dernières soient implantées et disponibles pour l'ensemble de la population. C'est dans cette perspective que s'inscrit ce mémoire dédié à la détermination de la valeur d'un outil pharmacogénomique visant à déterminer la prédisposition génétique aux effets secondaires musculaires reliés aux statines.

Ce mémoire débute par une mise en contexte de la pertinence de l'outil en question, comprenant les connaissances actuelles entourant les maladies cardiovasculaires (MCV), les dyslipidémies et leurs traitements. Suivent ensuite la justification du choix des méthodes utilisées pour la présente évaluation économique, la description de ces dernières et celle des résultats obtenus. Le mémoire se termine par une discussion des résultats et par les conclusions qui s'en dégagent.

1. Introduction

1.1 Les maladies cardiovasculaires

L'ensemble des maladies cardiovasculaires (MCV) représente la principale cause d'invalidité et de décès au Canada. En 2005, 31 % des décès canadiens étaient dus aux MCV (1).

Les coûts directs et indirects attribuables aux MCV sont considérables. Elles coûtent annuellement plus de 22,2 milliards de dollars à l'économie canadienne en services médicaux, en hospitalisations, en pertes de salaire et en pertes de productivité(1,2). Plus de 60 % des MCV mènent en effet à une diminution de la productivité due à un décès prématuré ou à une diminution des capacités avec comme résultat que plus du tiers des patients âgés de 35 à 64 ans qui sont atteints de MCV sont dans l'impossibilité de travailler comparativement à 6 % pour l'ensemble de la population du même âge (2).

L'importance du problème a donné lieu à de nombreuses études ayant pour but d'identifier les facteurs de risque des MCV. Les grandes études d'envergure internationale, telles que celles de Framingham (3) et Interheart (4), ont permis de cerner plusieurs facteurs ayant une influence sur l'incidence des MCV. Les dyslipidémies, le tabac, l'hypertension, le diabète, l'obésité abdominale, la prise d'alcool, et différents facteurs psychosociaux ont été identifiés comme des facteurs augmentant le risque de MCV alors

que la consommation de fruits et de légumes ainsi que la pratique d'activités physiques auront un effet protecteur (3;4).

1.2 Les dyslipidémies et leur traitement

La Fondation des maladies du cœur estime qu'environ 40 % de la population canadienne aurait un taux de cholestérol sanguin élevé, ce qui représente plus de 10 millions d'adultes canadiens (5). Il est reconnu que des taux élevés de lipides augmentent le risque de MCV mais ce facteur de risque est réversible. En effet, il a été démontré que la diminution du cholestérol plasmatique et des lipoprotéines à faible densité (*low-density lipoproteins*, LDL) réduit considérablement le risque d'accident cardiovasculaire (athérosclérose, angine de poitrine, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébrale, ischémie cardiaque, mortalité cardiovasculaire soudaine et/ou non-soudaine) (3;4;6;6-10). L'abaissement des taux de lipides peut être obtenu grâce à une diète adéquate et/ou à l'aide d'une médication appropriée. Comme le montre le Tableau 1, les classes d'agents hypolipémiants regroupent les statines, les fibrates, les dérivés de la niacine, les résines et l'ézétimibe. Les études cliniques ont démontré que ce sont les statines qui permettent la plus grande diminution des LDL (4;6-9). Les fibrates, elles, sont particulièrement efficaces pour réduire les triglycérides (TG) et augmenter les lipoprotéines à haute densité (*High-density lipoproteins*, HDL) (10). Celles-ci ont cependant un effet plus modeste sur les LDL. Les dérivés de la niacine et les résines permettent, elles aussi, une diminution des LDL et des TG ainsi qu'une augmentation des HDL (10).

Cependant, ces molécules causent des inconforts considérables (ex., goût très amer, bouffées de chaleur, démangeaisons, irritations cutanées) menant à la non-observance au traitement (10). Pour ce qui est de l'ézétimibe, il est habituellement utilisé en combinaison avec les statines (10). Il permet de potentialiser les effets sur les taux de LDL (10).

Tableau 1 : Médicaments affectant le métabolisme des lipides (10)

Classes des médicaments	Effets sur les lipoprotéines		Effets secondaires	Noms générique et commercial des molécules
Statines	LDL ↓ HDL ↑↑ TG ↓↓	18-55 % 5-15 % 7-13 %	- Musculaires - Hépatiques	Atorvastatine (Lipitor ^{MD}) Fluvastatine (Lescol ^{MD}) Lovastatine (Mévacor ^{MD}) Pravastatine (Pravachol ^{MD}) Rosuvastatine (Crestor ^{MD}) Simvastatine (Zocor ^{MD})
Fibrates	LDL ↓ HDL ↑↑ TG ↓↓	5-20 % 10-20 % 20-50 %	- Dyspepsie - Musculaires	Bézafibrate (Bezalip ^{MD}) Fénofibrate (Lipidil ^{MD}) Gemfibrozil (Lopid ^{MD})
Résines	LDL ↓ HDL ↑	15-30 % 5 %	- Gastro-intestinaux	Cholestyramine (Questran ^{MD}) Colestipol (Colestid ^{MD})
Dérivés de la niacine	LDL ↓ HDL ↑↑ TG ↓↓	5-25 % 15-35 % 20-50 %	- Hyperglycémie	Crystalline Niaspan ^{MD}
Inhibiteur de l'absorption du cholestérol	LDL ↓ HDL ↑↑ TG ↓↓	18-55 % 5-15 % 7-13 %		Ézétimibe (Ezetrol ^{MD})

Plusieurs études (4;6-9) ont démontré l'importance de la diminution des LDL dans la prévention des MCV liées aux dyslipidémies et selon les recommandations canadiennes de 2006 (10), il s'agit de la première cible thérapeutique. La deuxième cible thérapeutique est le ratio cholestérol total

(TC)/HDL, lequel est plus sensible et spécifique pour prédire le risque de MCV que le TC seul. Le Tableau 2 présente les taux cibles recommandés pour les LDL et le ratio TC/HDL en fonction du risque de MCV du patient sur 10 ans. Les cliniciens calculent généralement ce dernier à partir de l'équation d'Interheart (4). Puisque ce sont les statines qui permettent la plus grande diminution des LDL (4;6-9), ces molécules deviennent des molécules de choix pour la prévention des MCV.

Tableau 2 : Recommandations canadiennes de 2006 en regard des taux lipidiques considérés comme acceptables (10)

Niveau de risque	Risque sur 10 ans (%) [*]	Taux cibles		
		C-LDL mmol/L	CT / C-HDL mmol/L	Apo B mmol/L
Élevé	20	2,0	4,0	0,85
Modéré	10-19	3,5	5,0	1,00
Faible	< 10	5,0	6,0	1,20

* % de patients à risque de MCV sur 10 ans selon l'équation d'Interheart (4)

1.3 Mode d'action et efficacité des statines

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) sont les molécules les plus prescrites au Canada (11). Elles agissent en inhibant légèrement la synthèse *de novo* du cholestérol. Par cette action sur l'HMG-CoA réductase, les statines inhibent l'étape limitante servant à la transformation de la Coenzyme A en acide mévalonique (précurseur du cholestérol). La surexpression de l'HMG-CoA et des récepteurs des LDL s'en suit pour compenser. Cette réaction compensatoire augmente de beaucoup la clairance des LDL et amène une diminution importante des lipoprotéines sériques (12). Selon la majorité des études, les statines réduisent de 30 à 40

% les taux de LDL sanguin, en plus de contribuer à une modeste augmentation des taux de HDL (4;6-9).

Les études 4S (6), WOSCOPS (9), CARE (8) and AFCAPS (7) ont démontré l'efficacité des statines en prévention primaire et secondaire, avec un taux de réduction des accidents cardiovasculaires se situant entre 20 et 30 % (4;6-9).

1.4 Les effets secondaires musculaires induits par une statine (ESMIS)

1.4.1 La classification des ESMIS

En général, les statines sont bien tolérées, bien qu'elles aient été associées à un éventail d'effets secondaires musculaires dont la définition, la gravité et l'incidence diffèrent selon les études. Certains auteurs utilisent le terme « myalgie » avec une définition qui, pour d'autres, correspond mieux à une « myosite ». Différentes classifications des effets secondaires musculaires induits par une statine (ESMIS) sont disponibles. Par exemple, la *National Lipid Association Statin Safety Task Force* (13;14) propose de classer les ESMIS en quatre grandes catégories : la myopathie, la myopathie symptomatique, la myopathie asymptomatique et la rhabdomyolyse. Gagné et Gaudet (10) divisent pour leur part les ESMIS en quatre classes regroupant la myalgie, la myosite, la myopathie et la rhabdomyolyse, lesquelles sont associés aux symptômes et signes cliniques décrits dans le Tableau 3. Seule la rhabdomyolyse semble avoir une définition claire et uniforme indépendamment des auteurs. Dans le cadre de ce travail, la

terminologie de Gagné et Gaudet (10) est utilisée car les définitions considèrent davantage les symptômes cliniques des patients plutôt que les mesures de laboratoire et sont donc plus appropriées dans le présent contexte.

Tableau 3 : Classification des ESMIS selon Gagné et Gaudet (10)

Type	Symptômes	CK et myoglobine	Biopsie
Myalgie	Douleur diffuse et/ou faiblesse	CK normal	Normal
Myosite	Douleur diffuse et/ou faiblesse	CK normal ou légère élévation	Nécrose; Inflammation
Myopathie	Douleur et faiblesse proximales ou généralisées	CK > 10 N Myoglobinurie	Nécrose multifocale; Régénération; Fragmentation; Inflammation
Rhabdomyolyse	Douleur et faiblesse aiguës	Myoglobinurie Myoglobulinémie	Perte du noyau et striation; Régénération sans inflammation

1.4.2 L'incidence des ESMIS

Le manque de cohésion dans la nomenclature et la difficulté d'établir un lien de causalité entre les problèmes musculaires et les statines rendent l'incidence des ESMIS difficile à estimer de façon précise. Une étude observationnelle impliquant un échantillon de 7924 patients incidents aux statines, un groupe de chercheurs français (15) a rapporté un lien chronologique clair entre la présence des effets secondaires musculaires et la prise de statines chez 10,5 % des patients questionnés. Malheureusement,

celle-ci ne rapportait pas le niveau de gravité des douleurs musculaires (classification : myalgie, myosite, myopathie ou rhabdomyolyse) ni l'impact de ces effets secondaires sur la non observance ou sur la posologie ni l'impact économique de ces effets secondaires. L'étude OBSTAT financée par les IRSC est une étude clinique présentement en cours qui permettra d'évaluer de façon plus précises l'incidence et les conséquences des ESMIS.

Pour ce qui est de l'incidence des myopathies induites par une statine, elle varie selon les critères utilisés pour établir ce diagnostic. Elle est d'approximativement 1 % en employant des niveaux des CK (16). Cependant, elle grimpe jusqu'à 3 à 5 % quand la myoglobinurie est employée pour détecter la présence des dommages musculaires (14;16;17). La rhabdomyolyse, quant à elle, demeure un évènement rare avec une incidence de moins de 1 % chez les utilisateurs de statines (17).

1.4.3 Le délai d'apparition des symptômes

Les symptômes des ESMIS apparaissent généralement tôt après l'initiation du traitement. En effet, lors d'une enquête faite chez 7924 patients ayant présenté des ESMIS (15), la moitié d'entre eux ont révélé avoir ressenti les symptômes durant le mois suivant l'initiation de leur médication. Le délai d'apparition s'étalait de quelques mois à un an chez les autres participants (15). Dans une autre étude, le délai moyen d'apparition des symptômes était de 6,3 mois et ces derniers disparaissaient en moyenne 2,3 mois après la cessation de la médication. Chez certains patients, ces

symptômes peuvent persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement (20). Encore une fois, l'étude OBSTAT permettra d'évaluer le délai et les facteurs de risque de l'apparition des symptômes de façon plus précise.

1.4.4 Les facteurs de risque d'ESMIS

Certaines caractéristiques pourraient vraisemblablement augmenter la probabilité de présenter des ESMIS. L'incidence des ESMIS serait effectivement plus importante chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de douleurs musculaires associées à la prise de statines, un historique de CK élevés ou de crampes inexplicées de même qu'un diagnostic d'hypothyroïdie (18). Le type et la dose de la statine influenceraient également le risque d'ESMIS(18). Des résultats contradictoires sur l'influence de l'âge, de l'obésité (indice de masse corporelle), du tabagisme et de la prise concomitante de médicaments sont rapportés dans la littérature (16;18;21-23). Des désordres neuromusculaires pourraient également prédisposer à des effets myotoxiques (16;18;22-24). Enfin, il semble que les ESMIS pourraient être déclenchés ou aggravés dans certaines situations, notamment suite à un exercice physique (19-21).

1.4.5 Les conséquences des ESMIS

Les ESMIS représentent une problématique importante dans le traitement des dyslipidémies (15-17). En effet, les rhabdomyolyses, bien que rares, sont accompagnées de conséquences qui peuvent être dramatiques

pour la vie des patients, incluant l'insuffisance rénale chronique impliquant la dialyse et, dans certains cas, le décès.

Pour ce qui est des autres ESMIS, ils persisteront généralement jusqu'à l'arrêt du traitement. Les douleurs disparaîtront toutefois dans la majorité des cas suite à l'arrêt de la médication. Les ESMIS semble causer suffisamment d'inconfort et de douleur pour amener le patient à cesser de prendre sa médication (22-24). Ce dernier peut le faire spontanément ou suite à une discussion avec son médecin traitant, qui peut alors décider de réduire le dosage, de changer de statine ou d'arrêter complètement l'utilisation de cette classe de médicament (15).

L'étude OBSTAT permettra d'obtenir les statistiques réelles et actuelles des conséquences sociales et monétaires encourues par un ESMIS. Cette étude actuellement en court permettra d'identifier, dans un contexte de « vraie vie », le taux de persistance à la prise aux statines ainsi que les différents facteurs qui amènent certains patients à cesser leur traitement. Pour les patients avec les ESMIS, l'intensité, la localisation et la fréquence de ces effets seront évalués en plus, de son impact dans diverses sphères de la vie quotidienne incluant le travail et la qualité de vie. Finalement, l'impact monétaire dans la perspective du ministère de la santé des effets secondaires musculaires attribuables aux statines sera mesuré. Bref, l'étude OBSTAT permettra d'enrichir considérablement la littérature

actuelle en sur les conséquences des douleurs musculaires reliées aux statines.

1.5 Déterminant de la non-persistance aux statines

Tel que mentionné précédemment, les hypolipémiants permettent une réduction significative du risque de MCV, mais ces effets ne sont pas instantanés. Il a été estimé qu'entre 12 et 24 mois sont habituellement requis avant que l'on observe une diminution du risque de MCV chez les patients (4;6-9). Selon une étude menée auprès de patients québécois ayant nouvellement reçu une prescription d'un agent hypolipémiant, 40 % des participants avaient cessé de le prendre après un an, ce qui signifie qu'environ 60 % des patients ayant commencé une thérapie à base de statine, la prenaient suffisamment longtemps pour en avoir les pleins bénéfices (25;26).

Il a été montré que des facteurs tels qu'un niveau d'éducation moindre, le statut de célibataire, un état émotionnel instable et la nécessité de prendre plus qu'un médicament peuvent également contribuer à la non-persistance à la prise de statines (13;25). Le type et la dose du médicament auraient également un impact important (13;25). Toutefois, la présence d'effets secondaires associés à la prise de statines est la cause la plus souvent rapportée pour justifier la non-persistance au traitement (25). Des symptômes musculaires pourraient donc limiter l'atteinte des pleins bénéfices cliniques et socio-économiques des statines.

1.6 Le projet de Génome Québec

Puisque les statines représentent la thérapie de choix pour la prévention primaire et secondaire des MCV (principale cause du décès dans les pays industrialisés) et que leurs effets secondaires musculaires peuvent limiter les pleins avantages de cette classe d'agents, la pharmacogénomique des agents de réduction des lipides semble une approche appropriée pour améliorer la prévention des MCV. C'est pourquoi, une équipe de chercheurs de l'Institut de cardiologie de Montréal tente actuellement de développer un outil pharmacogénomique qui permettrait d'identifier les individus génétiquement prédisposés aux ESMIS. Comme ce projet vise également à fournir une base pour l'intégration de cet outil pharmacogénomique dans la pratique médicale courante, des volets pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, juridiques, cliniques, éthiques et économiques furent incorporés au projet.

Bien que le développement de l'outil soit encore très peu avancé à ce jour, l'élaboration immédiate du modèle de simulation permettra de faire sauver temps et argent lorsque celui-ci sera prêt. Ce travail bien que ne pouvant pas servir de référence, permettra à l'équipe d'acquérir de l'expérience et de trouver s'assurer que le modèle sera prêt dès que les données seront disponibles.

2. L'objectif

Le présent projet s'imbrique dans le processus de commercialisation d'un outil pharmacogénomique permettant de déterminer *a priori* les patients génétiquement à risque de développer des effets secondaires musculaires suite à la prise de statines. L'objectif de ce travail est de nous permettre de nous familiariser avec les techniques de simulation économique et de préparer un modèle préliminaire qui permettra d'estimer quelle serait la valeur monétaire de l'outil en développement.

2.1 L'objectif primaire :

Préparer un modèle qui permettra d'estimer quelle serait la valeur monétaire d'un outil pharmacogénomique permettant de déterminer *a priori* les patients génétiquement à risque de développer des ESMIS.

2.2 Les objectifs secondaires :

1. Permettre à l'équipe de se familiariser avec la pharmacoéconomie par la méthode de Markov et du « Discret Event Simulation ».
2. Déterminer les variables nécessaires à l'élaboration d'un modèle de simulation complet, trouver celles sont disponibles dans la littérature et identifier les variables qui devront être investiguées.
3. Dessiner le modèle dans lequel l'ensemble des variables pourront être considérées quand leur valeur sera connue.

Il y a deux grandes catégories de méthodologies qui peuvent être utilisées pour évaluer la valeur monétaire d'un nouveau produit. La première se base sur une évaluation de la propension à payer des utilisateurs alors que la seconde compare le produit aux autres qui sont semblables sur le marché ou à la solution alternative. Ces deux méthodes sont généralement considérées comme complémentaires. Toutefois, le présent projet s'est limité à la seconde approche et a comparé les coûts associés à la situation actuelle d'utilisation des statines à ceux dans la situation où serait implanté le nouvel outil pharmacogénomique.

Diverses méthodes d'analyses existent en pharmacoéconomie pour comparer des alternatives de traitement. Ces dernières incluent les analyses décisionnelles, les cycles de Markov et la simulation d'évènements discrets (DES). Comme la méthode privilégiée en pharmacoéconomie est habituellement le processus de Markov, ce dernier fut utilisé en premier lieu et présenté à la section 3. Le *Discret Event Simulation* (DES) fut également employée afin de permettre à l'équipe de se familiariser avec la méthode et d'en voir les avantages et des inconvénients. Les sections 4, 5 et 6 traiteront respectivement de la méthode, des résultats et de la discussion entourant la méthode du DES. Vous trouverez également en Annexe 1 un tableau regroupant les données réelles et hypothétiques utilisées pour chacun de ces modèles.

3. Le processus de Markov

Le processus de Markov (aussi appelé cycles ou chaînes de Markov) se définit comme : « le processus probabiliste selon lequel un système passe d'un état à un autre à des intervalles de temps réguliers. L'évolution du processus ne dépend que de l'état dans lequel il se trouve présentement » (27).

En utilisant les concepts de base des statistiques et de la théorie des probabilités, le processus de Markov permet aux décideurs de calculer le montant moyen prévu pour chacune des options qui s'offrent à eux. En comparant les dépenses et la valeur ajoutée aux produits en fonction d'une décision, et en tenant compte des incertitudes et des probabilités des conséquences, le décideur peut identifier l'option qui maximisera la valeur du produit, réduira au minimum les coûts, et/ou fournira le meilleur équilibre entre les deux. En d'autres termes, les chaînes de Markov permettent de calculer la probabilité qu'un évènement se produise sachant que cette probabilité dépend d'une ou de plusieurs décisions ou probabilités subséquentes. Les résultats obtenus permettent ensuite de connaître ou d'estimer à l'infini la probabilité d'être ou de passer par un état particulier. Il est ensuite possible de mettre des coûts ou des conséquences pour chaque état et de connaître la meilleure solution ou la meilleure décision. Les chaînes de Markov sont communément employées comme méthode de décision analytique dans le cadre d'études coût-efficacité de divers médicaments, traitements ou tests cliniques (28;29) .

Dans le cadre du présent projet, les chaînes de Markov ont donc été utilisées afin d'anticiper les conséquences (en terme de coûts) de connaître le profil de prédisposition génétique aux ESMIS des patients qui débutent la prise de statines. Cette anticipation a été calculée en fonction de la probabilité des ESMIS et des décisions cliniques hypothétiques qui leur sont associées. Les avantages et inconvénients en coûts du test pharmacogénomique furent donc analysés en tenant compte des traitements reçus et des probabilités d'ESMIS.

3.1 Modèle

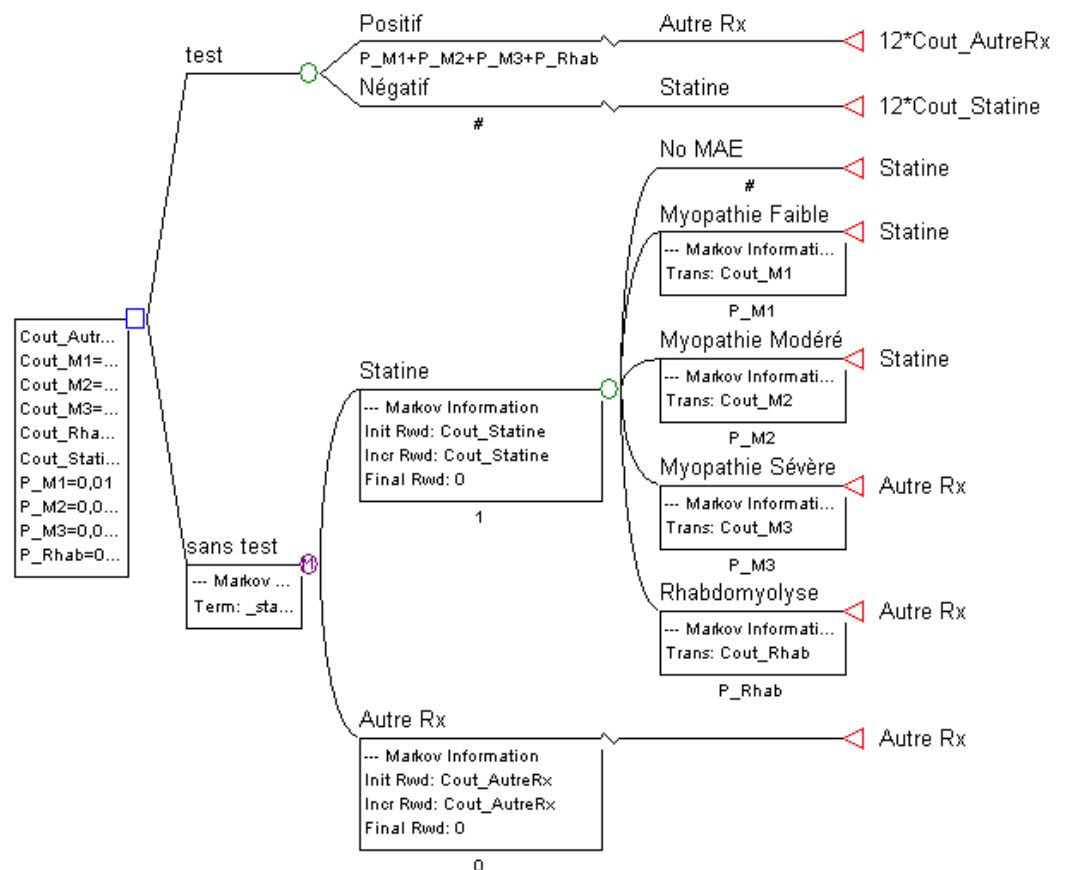
3.1.1 La structure du modèle

La structure utilisée dans la présente étude avait deux branches afin de comparer le cheminement anticipé par deux cohortes hypothétiques de patients qui commenceraient à utiliser une statine chez qui était administré ou non le test pharmacogénomique. Le modèle tenait compte de la médication prise par les patients, de la probabilité des patients d'avoir des ESMIS et du coût pour le traitement de ceux-ci.

Puisque le délai d'apparition des myalgies est habituellement de moins d'un an et que le renouvellement des prescriptions se fait généralement à tous les mois, les analyses furent réalisées en faisant 12 cycles ayant une durée respective d'un mois chacun. De cette façon, une année était couverte. La figure 1, montre la structure du modèle utilisé. Il est à noter ici que le

« nœud » de Markov a été utilisé seulement pour la cohorte sans le test puisque les patients de la cohorte avec test ne passaient pas d'un état à l'autre et que l'arbre de décision pour cette section était suffisant.

Figure 1 : Structure du modèle



3.1.2 La cohorte avec test pharmacogénomique

La cohorte de patients chez qui était hypothétiquement administré le test était immédiatement séparée en deux groupes — c.-à-d., ceux qui étaient génétiquement prédisposés aux ESMIS et ceux qui ne l'étaient pas.

Le premier groupe recevait une médication hypolipémiante alternative alors que le second groupe recevait une statine. Puisque les données concernant la discontinuation des statines dues aux ESMIS ne sont pas bien connues, le modèle supposait une compliance parfaite pour tous les patients. Bien que cette hypothèse soit fort probablement fautive, celle-ci nous permet de mieux isoler les variables et de simplifier considérablement le modèle. Leur médication était renouvelée à chaque mois et aucun patient n'avait d'ESMIS.

3.1.3 La cohorte sans le test pharmacogénomique

Au départ, tous les patients de la cohorte sans le test recevaient une prescription de statine. Puis les patients se voyaient attribuer une probabilité d'être dans un des différents états suivants : 1) aucun ESMIS, 2) présence de myalgie, 3) présence de myosite, 4) présence de myopathie, ou 5) présence de rhabdomyolyse. Concernant les probabilités des ESMIS, il convient de noter que la littérature actuelle sur le sujet est encore déficiente de sorte que la justification des valeurs utilisées n'est pas très robuste. Pour contrer ce problème, des analyses de sensibilité furent effectuées. Les probabilités mensuelles de développer une myalgie, une myosite ou une myopathie chez les patients avec statines ont été fixées dans le modèle à 10 %, 1 % et 0,1 % respectivement (18;19;31;32). La probabilité mensuelle de faire une rhabdomyolyse suite à un traitement au statine était estimée à 1 chance sur 100 000 (17). Il a également été supposé que les patients qui développaient une myopathie ou une rhabdomyolyse étaient automatiquement dirigés vers un traitement alternatif. La probabilité de discontinuation pour une raison

autre qu'un ESMIS n'a pas été considérée pour être conséquent avec le groupe avec test.

3.1.4 Les coûts

Les coûts utilisés dans le cadre du présent travail sont exprimés en dollars canadiens de 2007. Les coûts mensuels moyens des traitements standards (statines) et alternatifs (fibrates, niacines ou résines) étaient fixés à 60 \$ par mois. Un montant global fut utilisé afin d'éviter d'avoir recours aux statistiques concernant les habitudes de prescription des médecins du Québec en matière d'hypolipémiant. Ce montant fut choisi afin de représenter le quasi-maximum des coûts pour une prescription mensuelle de statine selon la liste des prix des médicaments en 2007 (33).

Tout comme pour la littérature actuelle sur les probabilités des ESMIS, peu ou pas d'information existe sur les coûts associés à ce type d'effets secondaires. Les valeurs exactes seront connues suite aux résultats de l'étude OBSTAT. Les valeurs utilisées pour cette étude étaient donc des hypothèses ne servant qu'à donner un ordre de grandeur des analyses de sensibilité furent d'ailleurs effectuées pour en vérifier l'impact. Les coûts associés respectivement aux myalgies, aux myosites et aux myopathies étaient fixés à 50 \$, 100 \$ et 200 \$ alors que ceux d'une rhabdomyolyse étaient établis à 100 000 \$.

3.1.5 Le logiciel

TreeAge (30) est un logiciel qui permet de résoudre rapidement les chaînes de Markov. Il génère donc les résultats facilitant la prise de décision dans plusieurs domaines et ce, à partir d'un arbre de décisions. Il peut servir aux décisions d'ordre politique, économique, industriel et comme pour le cas présent, aux décisions reliées au domaine de la santé.

À partir d'un arbre de décision dessiné dans TreeAge, deux méthodes peuvent être employées pour faire les analyses. La première utilise l'analyse de cohorte (valeur prévue) qui évalue les cohortes en tant que groupes homogènes, considérant chaque groupe comme une seule masse. Ces analyses sont alors faites à une seule reprise. L'autre type d'analyse intégré dans le logiciel TreeAge est la micro-simulation de Monte Carlo, où les analyses sont faites en calculant les différentes valeurs finales pouvant être obtenues en supposant à chaque essai des valeurs de variables attribuées au hasard selon les données d'essai clinique. Des essais sont idéalement faits jusqu'à ce que toutes les possibilités extrêmes des variables aient été couvertes. La valeur finale est donc la valeur vers laquelle l'ensemble des données convergent. Dans le présent contexte, l'analyse de cohorte fut employée.

3.2 Résultats

En utilisant le modèle de Markov et en supposant que l'ensemble des probabilités et des coûts qui ont été utilisés est approprié, l'outil pharmaco-

génomique permettait d'épargner 19,43 \$ par patient incident à une molécule de la classe des statines (cf. Tableau 4).

Afin de mieux comprendre l'impact des valeurs de chacune des variables utilisées pour ce modèle, des analyses de sensibilité ont été réalisées. Les analyses ont été faites en modifiant une seule variable à la fois. Les variables furent modifiées pour atteindre une valeur représentant 50 % et 200 % de leur valeur initiale. En modifiant les différentes variables, le montant qui pouvait être économisé par le test variait entre 11,86 et 31,42 \$ (cf Tableau 4).

Tableau 4 : Valeur du test exprimée en dollars en fonction des valeurs des différentes variables

Variable	Valeur de départ (X)	Valeur du test		
		X*2	X	X/2
Coût des statines	60	26,99	19,43	15,65
Coût du traitement alternatif	60	11,86	19,43	23,21
Coût - myalgie	50	25,43	19,43	16,43
Coût - myosite	100	20,63	19,43	18,83
Coût - myopathie	200	19,67	19,43	19,31
Coût - rhabdomyolyse	100000	31,42	19,43	13,43
Probabilité - myalgie	0,1	25,43	19,43	16,43
Probabilité - myosite	0,01	20,63	19,43	18,83
Probabilité - myopathie	0,001	19,66	19,43	19,31
Probabilité - rhabdomyolyse	0,00001	31,42	19,43	13,43

Une deuxième série d'analyses de sensibilité à deux variables fut également effectuée. Cette fois, l'incidence et le coût pour chacun des

ESMIS furent modifiés de façon à ce que les valeurs de chaque variable varient de 50, 100, 150 et 200 % de leur valeur de départ. Le but de ces analyses était de voir quel type d'ESMIS légitimait le mieux l'utilité de ce test. Le coût et la probabilité de chaque niveau d'ESMIS furent comparés séparément. Ces résultats apparaissent dans les Tableaux 5, 6, 7 et 8. L'ESMIS qui avait le plus grand impact relatif sur la valeur du test était la rhabdomyolyse comme on peut le constater dans le Tableau 8. Malgré les variations, la valeur du test demeurait relativement stable allant de 10,43 à 55,40 \$.

Tableau 5 : Valeur du test exprimée en dollars en fonction des valeurs hypothétiques du coût et de l'incidence des myalgies

	Coût d'une myalgie			
	25	50	75	100
Probabilité de myalgie				
- 0,2	19,43	25,42	31,42	37,42
- 0,15	17,93	22,43	26,92	31,42
- 0,1	16,43	19,43	22,43	25,42
- 0,05	14,93	16,43	17,93	19,43

Tableau 6 : Valeur du test exprimé en dollars en fonction des valeurs hypothétiques du coût et de l'incidence des myosites

	Coût d'une myosite			
	50	100	150	200
Probabilité d'une myosite				
- 0,02	19,43	20,63	21,83	23,03
- 0,015	19,13	20,03	20,93	21,83
- 0,01	18,83	19,43	20,03	20,63
- 0,005	18,53	18,83	19,13	19,43

Tableau 7 : Valeur du test exprimée en dollars en fonction des valeurs hypothétiques du coût et de l'incidence des myopathies

	Coût d'une myopathie			
	100	200	300	400
Probabilité d'une myopathie				
- 0,002	19,42	19,66	19,90	20,14
- 0,0015	19,36	19,54	19,72	19,90
- 0,001	19,31	19,43	19,55	19,67
- 0,0005	19,25	19,31	19,37	19,43

Tableau 8 : Valeur du test exprimée en dollars en fonction des valeurs hypothétiques du coût et de l'incidence des rhabdomyolyses

	Coût d'une rhabdomyolyse			
	50000	100000	150000	200000
Probabilité de rhabdomyolyse				
- 0,00002	19,43	31,42	43,41	55,40
- 0,000015	16,43	25,42	34,42	43,41
- 0,00001	13,43	19,43	25,43	31,42
- 0,000005	10,43	13,43	16,43	19,43

3.3 Discussion

Les résultats obtenus à l'aide du modèle de Markov suggèrent que la valeur ponctuelle d'un test pharmacogénomique de susceptibilité aux ESMIS serait aux environs de 20 \$ incluant le coût des médicaments hypolipémiants ainsi que ceux des traitements et de la prise en charge des différents ESMIS. Des analyses de sensibilité du modèle proposé ont montré que la valeur de l'outil restait relativement stable lorsqu'on faisait varier les valeurs des variables incluses dans le modèle.

Par contre, le fait de ne pas considérer l'utilité des statines au chapitre de la prévention des événements cardiovasculaires est une lacune

importante de ce modèle. En effet, en ne considérant pas les évènements cardiovasculaires évités par la réduction des taux lipidiques des patients, la prise de statines ne semblait pas avoir vraiment d'avantage économique. En fait si l'on assumait que les statines n'ont pas d'effets bénéfiques sur les patients, l'option la plus économique dans un tel modèle serait de ne pas traiter les dyslipidémies. Or, il a déjà été démontré que la prise de statines est «rentable» aux plans clinique et économique (34;35). C'est pour pallier à cette lacune qu'un autre modèle devait donc être fait. Ce dernier devait cette fois ci, prendre en considération les risques cardiovasculaires et la mortalité d'origine autre que celles dues aux MCV en plus des risques d'ESMIS associés à la médication. Bien qu'un second modèle aurait pu être fait avec la méthode de Markov, l'équipe a choisi d'utiliser une approche différente.

La simulation d'évènements discrets (Discret Event Simulation (DES) (36;37)) est une méthode qui est utilisée depuis déjà plusieurs années en ingénierie et qui fait maintenant son entrée en pharmacoéconomie. Afin de permettre à l'équipe de se familiariser avec cette nouvelle technique, cette dernière a donc choisie afin de créer le nouveau modèle.

4. Le *Discret Event Simulation* (DES)

Bien que pertinent, l'ajout du risque d'évènements cardiovasculaires augmente de beaucoup la complexité du modèle de simulation à développer. En effet, puisque la probabilité des évènements cardiovasculaires varie en fonction des caractéristiques du patient, de sa médication et du temps depuis le début de son traitement, beaucoup de variables devaient être ajoutées au modèle.

Le DES est une méthode qui permet de reproduire virtuellement une série d'évènements chronologiques. Dans ce type de méthode, des entités sont d'abord créées. Ces entités peuvent être des objets, des personnes, des groupes ou autres. Chaque entité possède des attributs qui la différencient des autres. Les attributs peuvent également permettre d'enregistrer ou de suivre l'évolution d'une entité, en particulier à travers le modèle. Ces entités passent ensuite à travers une série d'évènements. Ces évènements peuvent se produire ou non en fonction des attributs de l'entité ou encore, en fonction des variables du modèle. Les variables d'un modèle ont la même valeur pour un ensemble des entités du modèle. Les variables comme les attributs peuvent être modifiés suite à un évènement. Ces modifications marquent des changements d'état dans le système. Les entités suivent une série d'évènements jusqu'à ce qu'un évènement provoque la fin de la simulation. Les statistiques sont ensuite recueillies par le système.

Un système d'exploitation permettant de faire un modèle DES doit posséder cinq caractéristiques essentielles : une horloge, une liste d'évènements, un générateur de nombres aléatoires, un système statistique et une condition d'arrêt.

L'horloge permet de synchroniser la simulation. Elle sert donc à maintenir le temps de la simulation dans l'unité de mesure qui convient au système modélisé (heures, jours, semaines). Ceci permet d'établir l'horaire des prochains évènements ainsi que l'ordre des priorités.

La liste d'évènements regroupe l'ensemble des variables pour chacun des évènements incluant l'heure ou la condition de départ, l'exécution de l'évènement lui-même et la condition de fin de ce dernier. Les évènements sont habituellement amorcés dynamiquement pendant que la simulation procède.

C'est le générateur de nombres aléatoires qui permet au système de produire des valeurs différentes d'un essai à l'autre pour chaque variable. Il attribuera donc au hasard une valeur en respectant les probabilités imposées à ce même système pour chacune des variables et celles-ci seront différentes dans le temps.

Le système se doit aussi de générer les statistiques des différents évènements survenus.

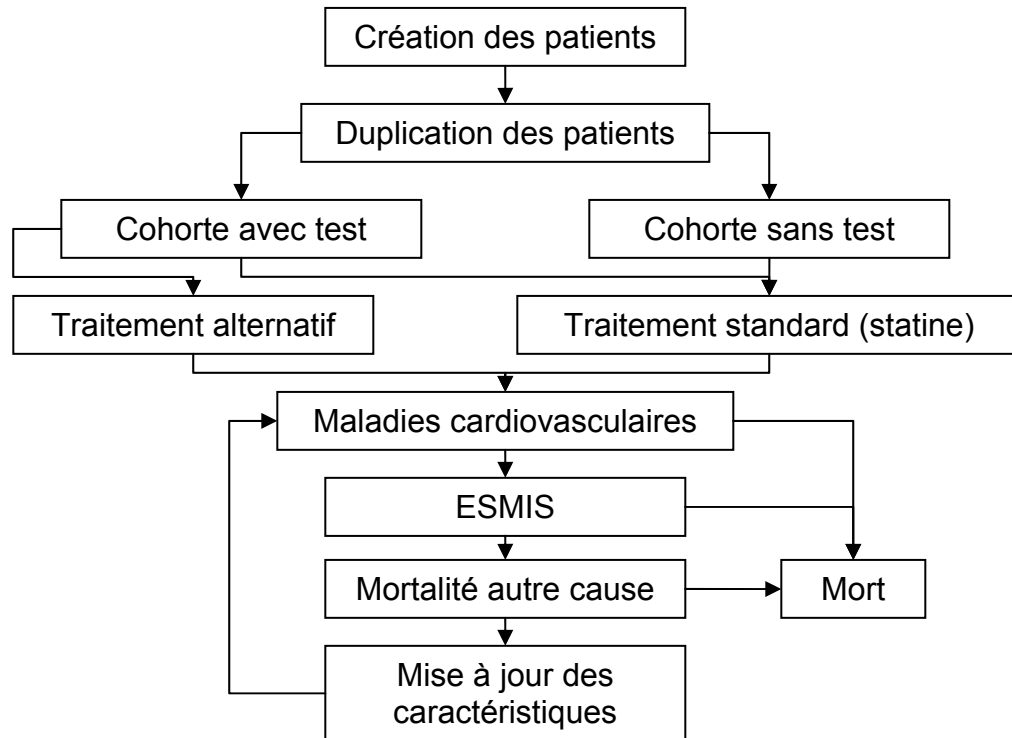
Finalement, le modèle a besoin d'une condition d'arrêt. Ainsi, le concepteur de la simulation doit décider de la ou des conditions qui mettront fin à la simulation. Typiquement, le processus peut prendre fin à un temps donné (ex; la simulation se termine après 5 ou 10 ans), après un nombre d'évènements défini (ex. : lorsqu'il y a eu 100 morts), lorsqu'une variable particulière atteint une valeur déterminée, ou encore quand l'ensemble des entités est décédé.

4.1 Le modèle

Dans le cadre de la présente modélisation, les entités étaient des patients. Pour chacun de ces patients était attribué au départ ; son âge, son sexe, sa consommation d'alcool, sa consommation de tabac, la présence ou l'absence d'une condition diabétique, les taux de HDL, de TG de TC, la pression sanguine systolique (*Systolic Blood Pressure*, SBP) l'historique cardiovasculaire du patient (prévention primaire ou secondaire), la prédisposition du patient aux ESMIS (oui ou non) et, pour les femmes, si elles étaient ménopausées ou non. Ces caractéristiques étaient nécessaires pour estimer leur risque mensuel de maladies cardiovasculaires, d'ESMIS et de mortalité. À chaque mois, les patients voyageaient à travers le modèle et subissaient ou non les différents évènements (évènements cardiovasculaires, ESMIS ou encore décès) selon leurs attributs respectifs. Les caractéristiques des patients et les variables du modèle étaient ajustées en fonction des évènements virtuels. Par la suite, les patients recommençaient le cycle

jusqu'à ce qu'ils soient morts ou que le temps du suivi de ce patient soit de 15 ans (cf. Figure 2).

Figure 2 : Cheminement des patients à travers le modèle



4.1.1 Caractéristiques des patients

Le but était de créer une cohorte de patients virtuels dont l'ensemble des caractéristiques correspondait le plus fidèlement possible aux caractéristiques des patients nouvellement initiés sur une thérapie à base de statine au Canada.

Le risque de MCV était calculé à partir des équations de l'étude de Framingham (3) en incluant les caractéristiques suivantes : l'âge du patient, son sexe, sa consommation d'alcool, sa consommation de tabac, la présence

ou l'absence d'une condition diabétique, les taux de HDL, de TG de TC, la SBP l'historique cardiovasculaire du patient et, pour les femmes, si elles étaient ménopausées ou non.

Les valeurs pour ces caractéristiques ont été attribuées de façon à être représentatives de celles des patients incidents aux statines qui sont disponibles dans la littérature. Ainsi, les valeurs pour l'âge, le sexe, les taux de HDL, de TC, de TG, la SBP, la consommation de tabac et le diabète furent attribuées en suivant la distribution observée dans la population qui a participé à l'étude Calipso (38) (cf Tableau 9). Calipso est une étude observationnelle transversale faite chez 3721 patients québécois et ontariens en 2003. Cette étude avait pour but de décrire le profil des patients traités avec des statines et d'évaluer l'atteinte des taux de LDL recommandés. Il s'agit d'une des rares études ayant à la fois des patients dyslipidémiques en prévention primaire et secondaire sans restriction concernant l'âge ou le sexe des sujets. Toutefois, il est important de noter que cette étude utilisait un devis transversal puisqu'elle portait sur des utilisateurs de statines et non pas sur des patients nouvellement traités aux statines. Les participants prenaient leur statine depuis 4,3 ans en moyenne et étaient en majorité fidèles au traitement de statines. Or, dans les études d'observance aux statines (13), il a été rapporté que les patients fidèles au traitement avaient généralement un niveau d'éducation significativement plus élevé et étaient plus souvent célibataires. Ils démontraient également qu'un état émotionnel plus stable (mesuré par le *Mini-Mental State Examination*) et prenaient moins de

médicaments au total que les patients non observants (13;25). Bref, les facteurs prédisposant à la non-observance ne semblent pas interférer avec les caractéristiques utilisées dans le modèle. Toutefois, il est probable que les patients de l'étude Calipso aient un âge moyen légèrement plus élevé que la population de patients incidents aux statines puisqu'au moment de l'étude, ils prenaient leur statine depuis un certain nombre d'années (4,3 ans en moyenne). Une analyse de sensibilité fut donc réalisée afin de vérifier l'impact de cette différence.

Tableau 9 : Caractéristiques des patients établis à partir de l'étude Calipso (38)

Variables	valeur
Âge ($\bar{X} \pm ET$)	64,6 \pm 11,3 ans
Sexe (% hommes)	58,0 %
Histoire d'évènement cardiovasculaire* (% de patients de prévention secondaire)	46,4 %
Diabète* (% oui)	33,9 %
Consommation de tabac (% oui)	17,0 %
Hypertension* (% oui)	59,5 %
Pression sanguine systolique ($\bar{X} \pm ET$)	134,5 \pm 14,5 mmHg
TC départ ($\bar{X} \pm ET$)	6,58 \pm 1,18 mmol/L
	175,6 \pm 34,3 mg/dL
HDL-C départ ($\bar{X} \pm ET$)	1,21 \pm 0,39 mmol/L
	48.5 \pm 15.5 mg/dL
TG départ ($\bar{X} \pm ET$)	2,43 \pm 1,46 mmol/L
	154.0 \pm 73.5 mg/dL

Puisque les seules données disponibles étaient les valeurs moyennes et l'écart type, la distribution normale fut utilisée pour les caractéristiques comme l'âge, la SBP, le TC, les HDL-C et le TG. Toutefois, dans certain cas, les valeurs créées étaient absolument impossibles. Afin de s'assurer que les

valeurs des caractéristiques telles que les HDL, les TG, le TC et la SBP se situaient à l'intérieur d'un intervalle biologiquement plausible, des valeurs dites « limites » furent déterminées. Ainsi, toutes les valeurs se situant à plus de deux écart-types de la moyenne furent réattribuées automatiquement par le modèle. En utilisant, des bornes situées à 2 écart-types, 95% de la population devrait être couvert, ce qui nous semblait raisonnable. Il est à noter ici que les valeurs « limites » sont souvent des extrêmes et que leur représentation dans le modèle devrait représenter moins que le tiers.

Ainsi, les valeurs de HDL devaient se situer entre 27,9 et 69,9. Les valeurs pour les taux de TC devaient être entre 107 et 244. Pour ce qui est des TG, leurs valeurs devaient être entre 7 et 301. Finalement, la SBP devait être entre 60 et 240. Si les valeurs étaient en dehors de ces intervalles pour une de ces variables, le patient était retiré du modèle et un nouveau patient était créé pour le remplacer. Cette étape était faite avant la duplication de la cohorte d'origine, et avant l'entrée du patient dans le modèle.

Pour ce qui est des variables discrètes (le sexe, historique de MCV, diabète et hypertension) la valeur (1 ou 0) fut attribuée en fonction de la probabilité de chacun.

Puisque aucune étude ne documente la consommation d'alcool chez les patients incidents aux statines, la table de consommation d'alcool de l'Institut national de la santé publique du Québec fut utilisée(44). Cette table

donne la proportion de la population qui ne consomme pas de boisson alcoolisée (37 %) de même que les proportions qui consomment de 1 à 6 consommations par semaine (37,7 %), de 7 à 13 consommations par semaine (15,3 %) et finalement de 14 à 20 consommations par semaine (10 %). Puisque la consommation d'alcool aurait une importance plutôt faible sur le risque de MCV (3;4), cette approximation ne devrait pas avoir une importance majeure dans le modèle.

Les femmes étaient considérées ménopausées lorsqu'elles étaient plus âgées que l'âge prédit de leur dernière menstruation. Ce dernier fut prédit aléatoirement de façon à suivre la distribution de l'âge moyen de la ménopause ($51,4 \pm 0,19$ ans) (39).

Pour ce qui est du risque d'ESMIS, le modèle assumait qu'il dépendait à la fois du médicament qui était prescrit au patient et de sa prédisposition génétique. La médication était attribuée en fonction du résultat du test ou des ESMIS subis dans le passé. La prédisposition génétique aux ESMIS, quant à elle, était définie dans les caractéristiques de départ du patient. Celle-ci fut fixée à 10 % dans la population, ce qui représente la prévalence approximative des douleurs musculaires attribuables aux statines rapportée dans la littérature(15). L'hypothèse que tous les patients avec ESMIS y sont génétiquement prédisposés fut émise puisque la prévalence de la prédisposition génétique dans la population n'est pas connue. Étant donné

qu'il s'agit d'une hypothèse, des analyses de sensibilité ont été faites pour vérifier l'influence de cette variable.

Pour ce qui est du risque de mortalité (description et équation à la section 4.1.5), celui-ci était calculé en fonction de l'âge et du sexe du patient, lesquels étaient définis à partir des données de l'étude Calipso (38).

Une fois que les différentes caractéristiques décrites précédemment furent attribuées aux patients de la cohorte de départ, tous ces derniers furent par la suite dupliqués. Donc, chaque patient avait un double. Un des jumeaux était assigné à la cohorte dite « expérimentale » — c.-à-d. celle chez qui le test pharmacogénomique était effectué avant l'attribution du traitement (cohorte avec test). Pour ce qui est de l'autre jumeau, il était assigné à la cohorte dite « standard » dans laquelle le test n'était pas administré préalablement au choix du traitement (cohorte sans test). Deux cohortes comprenant des patients parfaitement identiques à l'exception de l'administration du test pharmacogénomique furent donc formées.

4.1.2 Attribution des traitements

Tous les patients inclus dans la simulation recevaient un traitement hypolipidémiant. Bien qu'il y ait un nombre important de combinaisons possibles pour le traitement de ce type de désordre, le modèle ne différenciait que deux catégories de médicaments. Le patient recevait soit un traitement à base de statine, soit un traitement alternatif (une fibrate, une niacine, une

résine ou une combinaison de ceux-ci). Les statines et les traitements alternatifs furent analysés en deux groupes, car les données disponibles dans la littérature n'étaient pas suffisamment précises ou complètes pour justifier une division en sous-catégories.

Tous les patients de la cohorte sans le test recevaient le traitement à base de statine au point départ. Pour ce qui est de la cohorte avec test, les patients recevaient un traitement en fonction des résultats du test de prédisposition génétique aux ESMIS.. Dans le cas où le patient n'était pas prédisposé aux ESMIS, il se recevait le traitement à base de statine. Dans le cas où le patient était prédisposé, le patient recevait le traitement alternatif. Afin de simplifier les analyses, le test de prédisposition génétique était présumé parfait — c.-à-d., qu'il avait une sensibilité et une spécificité de 100%. Cette hypothèse est utopiste et peu probable mais les valeurs réelles seront utilisées dès qu'elles seront connues

4.1.3 Probabilité des évènements cardiovasculaires

Le risque d'évènements cardiovasculaires fut attribué en fonction d'une formule tirée de l'étude Framingham (3) qui comprend quatre équations qui tiennent compte du sexe du patient et de son histoire cardiovasculaire (prévention primaire versus secondaire). Cette formule permet de calculer le risque de MCV sur une période de temps relativement courte de 1 à 4 ans. Afin de pouvoir réévaluer pour chaque le risque de MCV sur une base

mensuelle, le modèle utilisait la formule de Framingham pour calculer la probabilité de MCV sur 2 ans et celle-ci était par la suite divisée par 24 mois.

La probabilité d'avoir un évènement cardiovasculaire au cours d'un mois pour un homme en prévention primaire était calculée de la façon suivante :

$$P = \frac{(1 - e^{-uAt})}{24}$$

$$uAt = \frac{\ln(2) - mAt}{0.7764}$$

$$mAt = 12.7868 - 0.4505 \times Age - 0.9494 \times \ln\left(\frac{Tc}{HDL}\right) - 1.0163 \times \ln(SBP) - 0.0161 \times AntiH - 0.4412 \times Diabete - 0.6042 \times Tabac$$

Où : âge est l'âge du patient;

TC est le taux de cholestérol total;

HDL est le taux de HDL total;

SBP est la pression artérielle systolique;

AntiH est la présence (1) ou l'absence (0) d'une thérapie contre l'hypertension;

Diabète est la présence (1) ou l'absence (0) du diabète;

Tabac est la présence (1) ou l'absence (0) de l'usage du produit du tabac.

La probabilité mensuelle d'avoir un évènement cardiovasculaire pour une femme en prévention primaire était calculée à l'aide de la formule suivante :

$$P = \frac{(1 - e^{-e^{uAt}})}{24}$$

$$uAt = \frac{\ln(2) - mAt}{0.7333}$$

$$mAt = 20.4049 - 0.0622 \times Age - 3.8236 \times menopause + 0.0717 \times Age \times menopause - 0.8902 \times \ln\left(\frac{Tc}{HDL}\right) - 2.3607 \times \ln(SBP) - 0.0097 \times AntiH - 0.5734 \times Diabete - 0.4041 \times Tabac + 0.0461 \times Alcool$$

Où : âge est l'âge de la patiente;

Ménopause est la présence (1) ou l'absence (0) de l'arrivée de l'âge de la ménopause;

TC est le taux de cholestérol total;

HDL est le taux de HDL total;

SBP est la pression artérielle systolique;

AntiH est la présence (1) ou l'absence (0) d'une thérapie contre l'hypertension;

Diabète est la présence (1) ou l'absence (0) du diabète;

Tabac est la présence (1) ou l'absence (0) de l'usage du produit du tabac;

Alcool est le nombre de consommations par semaine.

La probabilité mensuel d'avoir un évènement cardiovasculaire pour un homme en prévention secondaire était égale à :

$$P = \frac{(1 - e^{-e^{uAt}})}{24}$$

$$uAt = \frac{\ln(2) - mAt}{0.9994}$$

$$mAt = 4.995 - 0.0145 \times Age - 0.6738 \times \ln\left(\frac{Tc}{HDL}\right) - 0.3042 \times Diabete$$

Où : âge est l'âge du patient;

TC est le taux de cholestérol total;

HDL est le taux de HDL total;

Diabète est la présence (1) ou l'absence (0) du diabète.

Pour une femme en prévention secondaire, la probabilité d'avoir un évènement cardiovasculaire au cours du mois était égale à :

$$P = \frac{(1 - e^{-e^{uAt}})}{24}$$

$$uAt = \frac{\ln(2) - mAt}{1.0313}$$

$$mAt = 13.537 - 0.0225 \times Age - 0.834 \times \ln\left(\frac{Tc}{HDL}\right) - 1.3713 \times \ln(SBP) - 0.7829 \times Diabete - 0.36692 \times Tabac$$

Où : âge est l'âge de la patiente;

TC est le taux de cholestérol total;

HDL est le taux de HDL total;

SBP est la pression artérielle systolique;

Diabète est la présence (1) ou l'absence (0) du diabète;

Tabac est la présence (1) ou l'absence (0) de l'usage du produit du tabac.

Correction en fonction de la médication

Une fois que la probabilité mensuelle de MCV était calculée avec la formule de Framingham appropriée, un facteur de diminution du risque fut ajouté en fonction de la médication attribuée au patient. Étant donné que les statines permettent une diminution du risque cardiovasculaire, non seulement par une diminution des LDL mais également par un ensemble d'effets pléiotropes (40), un nouveau risque ne pouvait pas être simplement réattribué en fonction des nouveaux taux de lipides ajustés. Donc, les taux lipidiques demeuraient stables et à partir du risque de MCV du patient, un facteur d'efficacité du médicament fut attribué en fonction du traitement et de la durée d'utilisation de ce traitement. Le taux d'efficacité du traitement à base des statines fut établi en fonction des résultats de grandes études telles que 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID et AFCAPS (4;6-9). Comme ces études ont été faites avec différentes molécules, des doses variables et plusieurs types de patients différents, il était difficile d'établir un pourcentage d'efficacité précis. Ce dernier a néanmoins été fixé à 30 % dans le modèle sur la base des résultats de ces études. Une analyse de sensibilité fut par la suite effectuée afin de vérifier l'impact de l'efficacité des statines en faisant varier celle-ci de 20 à 45 %.

L'efficacité du traitement alternatif à réduire le taux d'évènements cardiovasculaires fut, pour sa part, fixée à 20 % en se basant principalement sur des études portant sur des molécules de la classe des fibrates (41;42). De la même façon que pour l'efficacité du traitement à base de statine, celle du traitement alternatif fut soumise à des analyses de sensibilité où le pourcentage d'efficacité fut varié entre 10 et 35 %.

Diverses études ont montré que les bénéfices de la réduction des lipides sur l'incidence des MCV demande un délai d'au moins six mois (6-10;25). Par la suite, cet effet protecteur augmente progressivement dans le temps, pour atteindre leurs pleins bénéfices après 18 à 24 mois d'utilisation (6-10;25). La probabilité finale (P) de maladie cardiovasculaire fut donc calculée par l'équation suivante :

$$Pf = P * \left(1 - \frac{(TempsStat - 6) * EffStat}{18} \right) * \left(1 - \frac{(TempsAlternatif - 6) * EffAlternatif}{18} \right)$$

Où : P est la probabilité mensuelle obtenue à partir de l'équation de Framingham;

TempsStat est le nombre de mois depuis l'initiation de la statine;

EffStat est le facteur d'efficacité de la statine (soit 30 %);

TempsAlternatif est le nombre de mois depuis l'initiation du traitement alternatif;

EffAlternatif est le facteur d'efficacité du traitement alternatif (soit 20 %).

Probabilités pour les sous-types d'évènements CV

Chez les patients ayant fait un évènement cardiovasculaire, il fallait en déterminer la nature. Pour ce faire, les distributions relatées dans l'article *Primary and subsequent coronary risk appraisal; New results from The Framingham Study* (3) furent utilisées. Ces auteurs ont recensé chez les patients en prévention primaire et secondaire les types d'évènements cardiovasculaires qui s'étaient produits dans les quatre premières années de suivi. Le pourcentage de chaque type d'évènement fut donc calculé par rapport au total des évènements cardiovasculaires afin de voir la distribution de ceux-ci en fonction du sexe du patient et du type de la présence ou l'absence de MCV dans l'histoire médicale de ce patient. Les valeurs utilisées sont présentées au Tableau 10.

Tableau 10 : Pourcentage du type d'évènement cardiovasculaire en fonction du sexe et de l'histoire d'évènement cardiovasculaire des patients.

Sexe	Hommes		Femmes	
	Non	Oui	Non	Oui
Historique de MCV				
Infarctus du myocarde	52,2	45,1	36,1	47,4
Angine	40,7	18,8	56,5	21,8
Insuffisance coronarienne	1,3	11,3	5,6	14,1
Mort soudaine	4,5	15,5	1,8	5,1
Mort non soudaine	1,3	9,3	0	11,6
Total	100	100	100	100

4.1.4 Probabilité des ESMIS

Dans le modèle de simulation, tous les patients ayant survécu au segment cardiovasculaire étaient ensuite dirigés dans le segment des probabilités de risque d'ESMIS. Pour avoir ce type d'effets secondaires, les

patients devaient être susceptibles d'expérimenter un ESMIS — c.-à-d., qu'ils devaient à la fois être exposés aux statines et avoir une prédisposition génétique aux ESMIS.

La probabilité d'ESMIS a été démontrée comme n'étant pas constante à travers le temps (15). Ces derniers se manifestent généralement rapidement suite à l'initiation du traitement à base de statine. Cependant, cette diminution de l'incidence à mesure que le temps s'écoule depuis la première prescription semble être due davantage à une déplétion des individus susceptibles de développer des ESMIS. En d'autres mots, si l'on suppose que seulement les patients susceptibles aux ESMIS en feront un et que suite à un ESMIS, la plupart des patients cessent de prendre leur médication, tous les patients susceptibles auront (avec le temps) expérimenté un ESMIS. Au fur et à mesure que le traitement avance dans le temps, le nombre de patients susceptibles de faire un ESMIS diminue. À la lumière de ces considérations, il était donc logique de garder constante l'incidence d'ESMIS à travers le temps. L'incidence mensuelle des ESMIS utilisée sur chez les patients susceptibles d'avoir ce type d'effet secondaire (c'est-à-dire chez les 10% de la population qui sont génétiquement prédisposés aux ESMIS et prenant toujours une statine) fut fixée à 40 %. En utilisant cette hypothèse, le délai médians avant le développement de l'ESMIS est d'un peu plus d'un mois et s'échelonne du moment de la consommation de la première statine à un an suite à celle-ci (20).

L'incidence des rhabdomyolyses est de 5,3 pour 100 000 utilisateurs de statines (16). Puisque le modèle prend en considération que seulement 10 % des patients sont à risque de développer un ESMIS, l'incidence chez les patients susceptibles sera donc de 5,3 cas pour 10 000 soit 0,053%.

Pour ce qui est de l'incidence des myopathies -- c.à-d., des douleurs et faiblesses musculaires importantes accompagnées d'une élévation du taux de CK à 10X la normale, elle est d'environ est d'environ 0,5% (16) . Puisque seulement 10 % de la population sous statine était susceptible de développer un ESMIS selon nos hypothèses de départ, il a été estimé que 5 % de la population ayant un ESMIS aurait une myopathie.

Vu l'importance clinique de la rhabdomyolyse et de la myopathie, l'hypothèse que tous les patients ayant expérimenté l'un ou l'autre de ces effets cessaient automatiquement de prendre leur statine et étaient mis sur un traitement alternatif fut émise. La mortalité suite à une rhabdomyolyse fut estimée à 10 % de ces cas (43).

Pour ce qui est des patients ayant eu un ESMIS autre qu'une rhabdomyolyse ou une myopathie (c.-à-d., myalgie ou myosite), les conséquences sont en principe moins dramatiques. Bien qu'il n'y ait aucune donnée sur le sujet dans la littérature, l'hypothèse que 90 % de ces patients cessaient leur médication sans consulter leur médecin fut émise. Pour les autres patients, il a été assumé qu'ils avaient rencontré leur médecin et

subissaient la gestion clinique dans les cas d'ESMIS à faible impact tel que rapporté dans l'étude de Bruckert (15) — c.-à-d. la moitié d'entre eux recevait une autre molécule de la classe des statines, le quart un traitement alternatif et le dernier quart ne recevait plus sa médication hypolipidémiante, quelle qu'elle soit.

4.1.5 Probabilité d'autres causes de mortalité

Le risque de mourir d'une cause autre que cardiovasculaire fut calculé pour chaque « couple » de patients jumeaux (patient avec et sans intervention ensemble). Pour ce faire, une fois que les deux clones avaient traversé l'ensemble des événements (événements cardiovasculaires et ESMIS), ceux-ci étaient regroupés et le système leur attribuait la probabilité de mort autre cause. Par la suite, ces derniers pouvaient mourir ou non, puis les clones étaient séparés à nouveau avant de retourner dans le modèle et de continuer leur cheminement séparément. Cette procédure était répétée à la fin de chaque mois. La probabilité de mortalité attribuée à cette étape était calculée en utilisant le risque de mort toute cause selon l'âge et le sexe des patients (d'après les statistiques de l'Institut de la statistique du Québec, dans la Table de mortalité selon le sexe pour les années 2004 à 2006) (44) moins le risque de mort cardiovasculaire toujours selon le sexe et l'âge et ce, tel qu'établi par l'Agence de santé publique du Canada) (45).

4.1.6 Réattribution des caractéristiques

Avant de recommencer le cycle, les caractéristiques des patients étaient réajustées. Ainsi, les patients étaient vieillis d'un mois et passaient à la pharmacie pour aller chercher leur médication du mois suivant.

4.2 Les coûts

4.2.1 Actualisation des coûts

L'actualisation est une méthode servant à ajuster les prix de façon à ce qu'ils soient en unités comparables entre elles. L'actualisation est nécessaire puisque la valeur de l'argent change à travers le temps. Les coûts furent actualisés de façon à être exprimés en dollars canadiens de 2008. Le taux d'actualisation standard (5 %) fut utilisé, selon les lignes directrices pour l'évaluation économique des produits pharmaceutiques au Canada (46).

4.2.2 Coûts des médicaments

Les coûts mensuels des médicaments furent attribués selon les coûts en vigueur en 2008 (47). Puisque les coûts des molécules de la classe des statines varient de 0,57 à 2,15 \$ l'unité, le coût de statine utilisé fut fixé à 40,00 \$ par mois et une analyse de sensibilité fut réalisée.

La même logique a été appliquée pour les médicaments alternatifs; le coût d'une fibrate varie de 0,43 à 1,21 \$ l'unité, celui d'un acide nicotinique est de 1,10 \$ l'unité alors que le coût d'une cholestyramide varie de 0,23 à 0,82 \$ l'unité. Donc, le coût mensuel du traitement alternatif fut fixé à 25,00 \$ et une analyse de sensibilité fut réalisée.

4.2.3 Coûts des évènements CV

Les coûts assignés à la gestion clinique des évènements cardiovasculaires furent obtenus à partir de « l'Ontario Case Costing Initiative » (OCCI) (48) (cf. Tableau 11).

Tableau 11 : Coût des différents évènements cardiovasculaires en dollars canadiens

Intervention	Coût de l'OCCI(48) 2003/2004	Coût actualisé 2008
Infarctus du myocarde	8 662 \$	10 042 \$
Angine	3 429 \$	3 975 \$
Insuffisance coronarienne	9 372 \$	10 865 \$
Mort soudaine	N/A	Valeur de la vie + 10 000\$
Mort non soudaine	N/A	Valeur de la vie

4.2.4 Valeur de la vie

Les coûts attachés à la mort étaient attribués en fonction du temps écoulé entre la mort des deux jumeaux. Ainsi la différence en mois entre la vie des deux représentait les mois de vie perdus. Chaque mois avait la même valeur pour tous les patients. Le montant attribué fut estimé à 5000 \$ par mois de vie perdu à partir des primes d'indemnité octroyées par la Régie de l'assurance automobile du Québec (49). Comme la valeur d'un mois de vie est une estimation pour laquelle aucune donnée n'est disponible dans la littérature, une analyse de sensibilité fut effectuée à cet effet.

4.2.5 Coûts des ESMIS¹

Les coûts des myosites et des myalgies ont été estimés à 50 \$. Le coût d'une myopathie avec hospitalisation fut fixé à 10 000 \$. Pour ce qui est des coûts associés à une rhabdomyolyse, ils ont été estimés à 100 000 \$.

4.2.6 Condition de roulement

Le modèle créa un total de 25 cohortes de 100 000 patients virtuels qui furent dupliquées et comparées entre elles. La simulation de cohorte avec 100 000 jumeaux fut choisie afin de permettre d'observer au moins quelques rhabdomyolyses par essai. Pour ce qui est des 25 répétitions, le nombre est certainement insuffisant, mais la puissance de l'ordinateur utilisé était trop faible pour la complexité du modèle, ce qui fait que le temps de roulement est extrêmement long. C'est pourquoi le nombre de répétition fut limité à 25. Chaque répétition se terminait lorsque tous les patients étaient décédés ou avaient atteint une période de 15 ans de suivi. Une analyse de sensibilité a également été faite pour évaluer l'impact de la durée du suivi sur la valeur du test.

4.3 La validation

Avant d'utiliser le modèle pour les analyses, celui-ci fut validé afin de s'assurer de l'exactitude des équations et ce, pour chacune des différentes sections du modèle — c.-à-d., la création des patients, l'établissement du

¹ Tel qu'expliqué précédemment, aucune donnée n'existe dans la littérature sur la valeur des coûts des ESMIS. Ces coûts ont donc été estimés de façon approximative. Pour palier à

risque de MCV, celui du risque ESMIS et celui du risque de mortalité.

4.3.1 La création de patients

La première étape était de s'assurer que la cohorte créée représentait bel et bien une cohorte de patients incidents aux statines. Pour ce faire, une première série de 5000 patients fut créée et les valeurs de leurs caractéristiques furent ensuite comparées à celle des valeurs obtenues dans l'étude Calipso. Les résultats ont révélé que les deux distributions étaient similaires.

Le Tableau 10 permet par ailleurs de constater que les caractéristiques de l'ensemble de la cohorte virtuelle de 100 000 patients ne différaient pas de celles observées dans l'étude Calypso. Les seules différences se trouvaient au niveau de la variation (écart-type) de la SBP et des taux de HDL, de TC et de TG. Ces différences s'expliquaient par le fait que tous les patients virtuels dont les valeurs étaient à plus de deux écarts-types de la moyenne pour ces quatre caractéristiques furent éliminés du modèle et remplacés par d'autres.

Tableau 12 : Comparaison entre les caractéristiques des 100 000 patients de la cohorte virtuelle créée par le modèle et celles observées dans l'étude Calipso.

Caractéristiques	Cohorte virtuelle	Patients de l'étude Calipso
Age en années ($\bar{X} \pm ET$)	64,4 \pm 11,4	64,6 \pm 11,3
Sexe (% hommes)	57,8	58,1
Age de la ménopause en années ($\bar{X} \pm ET$)	51,4 \pm 0,18	51,4 \pm 0,19
Antécédent de MCV (% oui)	46,4	46,3
Diabète (% oui)	33,3	33,8
Fumeur (% oui)	17,5	17,1
Hypertension (% oui)	59,1	59,4
Pression sanguine systolique en mmHg ($\bar{X} \pm ET$)	134,9 \pm 10,6	134,5 \pm 14,5
TC départ en mg/dL ($\bar{X} \pm ET$)	175,7 \pm 30,4	175,6 \pm 34,3
HDL-C départ en mg/dL ($\bar{X} \pm ET$)	48,9 \pm 10,7	48,5 \pm 15,5
TG départ en mg/dL ($\bar{X} \pm ET$)	153,4 \pm 64,8	154 \pm 73,5

4.3.2 Incidence des évènements cardiovasculaires

Une seconde analyse fut effectuée afin de s'assurer que la répartition des évènements cardiovasculaires était la même pour les cohortes avec et sans test pharmacogénomique. Un essai avec 100 000 paires de jumeaux fut donc effectué afin de vérifier si les proportions pour chaque type d'évènement cardiovasculaire (angine, infarctus du myocarde, insuffisance coronarienne, mort soudaine et non soudaine) étaient les mêmes dans les deux cohortes

Le Tableau 13 montre que la distribution des effets cardiovasculaires était pratiquement identique dans les deux groupes. Il y avait seulement une différence de 0,1 % entre les deux cohortes pour l'incidence de ces évènements à l'exception de l'angine dont la proportion était identique dans

les deux cohortes.

Tableau 13 : Proportion de chaque type d'évènements cardiovasculaires dans les deux cohortes avec et sans test pharmacogénomique

	Nombre		Pourcentage	
	Cohorte avec test	Cohorte sans test	Cohorte avec test	Cohorte sans test
Évènements cardiovasculaires	24 019	23 998	100,0	100,0
Angine	5 546	5 542	23,1	23,1
Infarctus du myocarde	11 140	11 155	46,4	46,5
Insuffisance coronarienne	2 597	2 575	10,8	10,7
Mort soudaine	2 615	2 600	10,9	10,8
Mort non soudaine	2 122	2 126	8,8	8,9

4.3.3 La distribution des ESMIS

Il fallait par ailleurs s'assurer que le nombre de cas pour chaque type d'ESMIS était représentatif et conforme à ce qui est rapporté dans la littérature. Une cohorte de 10 000 patients fut créée par le modèle afin de comparer la proportion pour chaque type d'ESMIS avec les postulats de départ. Comme le montre le Tableau 14, les pourcentages obtenus lors de l'expérimentation sont semblables aux résultats attendus.

Tableau 14 : Pourcentage pour chaque type d'ESMIS dans une cohorte de 10 000 patients ne recevant pas le test en comparaison avec les postulats de départ

ESMIS	Cohorte virtuelle		Postulat
	Nombre	%	%
Myalgie et myosite	9866	9,866	10
Myopathie	515	0,515	0,5
Rhabdomyolyse	5	0,005	0,0053

4.3.4 La mortalité

Il fallait enfin s'assurer que la mortalité totale dans le modèle était représentative de la réalité. Pour ce faire, une cohorte de 5000 hommes de 45 ans fut créée et modélisée jusqu'à ce qu'ils soient tous morts. Pour chacun d'eux, l'âge du décès fut enregistré. Par la suite, la moyenne d'âge au moment de leur décès fut comparée à l'espérance de vie d'un homme de 45 ans selon les statistiques québécoises récentes (44) . La même procédure fut ensuite répétée avec d'autres cohortes d'hommes ayant 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 et 90 puis avec des cohortes de femmes.

Chez les hommes (Tableau 15), comme chez les femmes (Tableau 16), l'âge du décès moyen était proche de l'espérance de vie tel que rapportée dans la table de mortalité abrégée selon le sexe au Québec entre 2004 et 2006 (44) .

En général, les patients modélisés mourraient légèrement avant leur âge d'espérance de vie. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les patients modélisés avaient des problèmes de dyslipidémie et donc un risque de MCV légèrement plus élevé que la population générale, expliquant ainsi leur espérance de vie légèrement inférieure.

Tableau 15 : Comparaison entre l'espérance de vie virtuelle et réelle par tranches d'âge chez les hommes

	Statistiques québécoises 2004-2006	Expérimentale	
		Moyenne	ET
45	79,82	78,0	13,7
50	80,23	78,7	12,7
55	80,80	79,7	11,7
60	81,58	80,8	10,7
65	82,66	82,6	9,6
70	84,06	83,4	8,4
75	85,86	85,4	7,5
80	88,14	88,7	6,2
85	91,00	90,7	5,3
90	94,50	94,4	4,7

Tableau 16 : Comparaison entre l'espérance de vie virtuelle et réelle par tranches d'âge chez les femmes

	Statistiques québécoises 2004-2006	Expérimentale	
		Moyenne	ET
45	84,12	83,3	12,6
50	84,45	83,7	12,0
55	84,89	84,5	11,2
60	85,48	85,1	10,2
65	86,24	86,1	9,5
70	87,22	87,1	8,5
75	88,52	88,5	7,4
80	90,23	90,2	6,3
85	92,47	92,4	5,4
90	95,41	94,9	4,8

5. Résultats

Une fois prêt et validé, le modèle généra 100 000 patients à 25 reprises et répertoria l'ensemble des évènements pour les deux cohortes durant les 15 ans de suivi. Le nombre de patients générés fut fixé à 100 000 afin de s'assurer d'avoir quelques rhabdomyolyses dans chacun des essais. Le temps pris pour générer les résultats était très long à cause de la complexité du modèle. L'ordinateur prenait en moyenne trois jours pour générer les résultats d'un seul essai. Vingt-cinq répétitions du modèle furent effectuées afin de vérifier la reproductibilité des résultats. Les analyses ont révélé une grande variabilité des résultats obtenus et ce, pour chacune des 25 répétitions. Cette grande variabilité, due au nombre insuffisant de répétition, empêche l'émergence de toute différence statistiquement significative entre les deux cohortes. À noter que ce commentaire s'applique à toutes les comparaisons entre les cohortes.

5.1 Les évènements

5.1.1 Les évènements cardiovasculaires

Le nombre d'évènements cardiovasculaires moyen (Tableau 16) pour la cohorte chez qui le test pharmacogénomique n'était pas administré (cohorte sans test) était de 23 998 sur une période de 15 ans alors qu'il était de 24 019 dans l'autre groupe (cohorte avec test). La différence entre les moyennes des deux groupes était donc de 21 cas en faveur du groupe avec test et cette différence n'était pas statistiquement significative. Tout comme dans la validation du modèle, la répartition pour chaque type d'évènement

cardiovasculaire était la même pour les deux cohortes. La cohorte de patients avec test avait une incidence moyenne d'évènements cardiovasculaires causant la mort (soudaine et non soudaine) légèrement plus élevée (environ 10 de plus voir Tableau 16) mais cette différence n'atteignait pas le seuil de signification statistique.

Tableau 16 : Nombre moyen de cas d'évènements cardiovasculaires pour chaque cohorte de 100 000 patients suivis durant une période de 15 ans

Évènements	Nombre de cas		
	Cohorte avec test	Cohorte sans test	Différence
Cardiovasculaires totaux	24 019,25	23 998,05	-21,20
Angine	5 545,60	5 541,75	-3,85
Infarctus du myocarde	11 140,25	11 154,50	14,25
Insuffisance cardiaque	2 596,60	2 575,25	-21,35
Mort soudaine (CV)	2 614,60	2 600,20	-14,40
Mort non soudaine (CV)	2 122,20	2 126,35	4,15

Pour ce qui est du nombre de mois de vie perdus en moyenne par patient, il était un peu plus petit en moyenne pour la cohorte avec test que pour la cohorte sans test, tel qu'illustré au Tableau 17.

Tableau 17 : Nombre moyen de mois de vie perdus par patient pour chaque cohorte de 100 000 patients suivis 15 ans

	Cohorte avec test	Cohorte sans test	Différence
Nombre de mois de vies perdues prématurément	7,63	7,67	0.04

5.1.2 Les renouvellements de prescriptions

Pour ce qui est du nombre de renouvellements de prescriptions pour l'ensemble des médicaments hypolipidémians, il était plus élevé pour la cohorte de patients chez qui le test pharmacogénomique était administré. Sur une période de 15 ans, les patients de la cohorte avec test renouvelaient en moyenne leur prescription d'agent hypolipidémiant pour 12,8 mois de plus par rapport à la cohorte standard (Tableau 18).

Pour ce qui est du nombre de renouvellements de prescriptions de statines, il était légèrement plus élevé chez la cohorte sans test. La différence moyenne par patient entre les deux groupes était de 0,3 renouvellement. Enfin, le nombre total de prescriptions d'un agent réducteur de lipides, autre que les statines, était beaucoup plus important chez les patients de la cohorte avec test tel qu'illustré au Tableau suivant.

Tableau 18 : Nombre moyen de prescriptions par patient-année pour chaque cohorte de 100 000 patients suivis 15 ans

	<u>Nombre moyen de prescriptions par patient</u>		
	Cohorte avec test	Cohorte sans test	Différence
Total	145,5	133,0	-12,5
Statine	131,6	131,9	0,3
Alternatif	13,9	1,1	-12,8

5.1.3 Les ESMIS

Puisque le modèle supposait un test parfait, aucun patient susceptible d'avoir une myopathie ne recevait une statine. Par conséquent, aucun patient de la cohorte avec test n'a expérimenté d'ESMIS. Pour ce qui est des patients de la cohorte chez qui le test pharmacogénomique n'était pas administré, 10 % d'entre eux ont eu une myalgie, 0,5 % furent hospitalisés suite à une ESMIS et 5 rhabdomyolyses ont été recensées parmi les 100 000 patients (cf. Tableau 19).

Tableau 19 : Nombre d'ESMIS par chaque cohorte de 100 000 patients suivis sur 15 ans

	Nombre de cas		
	Cohorte avec test	Cohorte sans test	Différence
Myalgie	0	9898,8	9898,8
Hospitalisation	0	521,7	521,7
Rhabdomyolyse	0	5,1	5,1
Mort	0	0,1	0,1

5.2 Les coûts

L'étape suivante de la modélisation fut d'associer un coût à chaque évènement à l'aide de la méthodologie décrite précédemment, de calculer et de comparer les dépenses encourues pour chaque cohorte. Cette procédure permettait ainsi d'obtenir une estimation de la valeur du test pour le système de santé. Dans le présent cas, la différence moyenne des coûts totaux pour chaque cohorte avantageait le groupe de patients chez qui le test pharmacogénomique était effectué et ce, d'une somme de 28,89 \$ en

moyenne. Cette dernière pourrait être vue comme un estimé de la valeur de l'outil pharmacogénomique en termes de dollars épargnés en soins de santé. Toutefois, l'écart-type à la moyenne était considérable atteignant une somme de 416,22 \$. Une telle variabilité remet sérieusement en question la valeur de l'estimation monétaire du test pharmacogénomique de l'ordre de 28,89 \$ en moyenne.

Lorsque les différentes catégories de dépenses étaient prises en considération (cf. Tableau 20), il ressortait que le total des dépenses en traitement des complications cardiovasculaires chez les deux cohortes groupes était presque identique. La différence était de 0,63 \$ en faveur de la cohorte qui recevait une statine sans avoir le test pharmacogénomique au préalable¹.

Pour ce qui est des dépenses en traitement hypolipidémiant, les coûts en médicament étaient plus élevés en moyenne pour la cohorte chez qui était effectué le test. La différence moyenne par rapport à la cohorte sans test était de 246,12 \$ par patient pour les 15 ans de suivi.

Les dépenses engendrées pour le traitement de l'ensemble des ESMIS étaient de 67,17 \$ pour la cohorte sans le test. Comme il était assumé que la cohorte ayant reçu le test n'aurait aucun ESMIS, il n'y avait aucun coût

¹ À noter que la très grande taille des écart-types à la moyenne empêchait l'émergence de toute différence statistiquement significative entre les deux cohortes.

attaché au traitement de ces derniers.

Finalement, les résultats obtenus avec la modélisation révélèrent que patients de la cohorte sans le test vivaient, en moyenne, moins longtemps dans le modèle. La différence de gain en capital humain par rapport aux patients chez qui le test pharmacogénomique était effectué a été estimée à 208,47\$ par patient en moyenne. Toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative, l'écart-type à la moyenne étant considérable (cf. Tableau 20).

Tableau 20 : Différences moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction des catégories de dépenses

	Moyenne	ET
Évènements cardiovasculaires	-0,63	18,53
Médicaments	-246,12	59,96
ESMIS	67,17	2,39
Durée de vie	208,47	401,30
Total	28,89	416,22

5.2.1 Les coûts des traitements des évènements cardiovasculaires

Le Tableau 21 montre les différences moyennes de coûts dans les deux cohortes pour le traitement de chacun des types d'évènements cardiovasculaires et au total. Aucune de ces différences n'atteignait le seuil des significations statistiques. Le coût total des traitements des évènements

cardiovasculaires était de l'ordre de 1833,40 \$ par patient pour la cohorte avec le test et de 1832,90 \$ par patient pour la cohorte sans le test.

L'évènement cardiovasculaire pour lequel la différence de coûts entre les groupes était la plus importante était l'insuffisance cardiaque (Tableau 21).

Tableau 21 : Différences moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction des types d'évènement cardiovasculaire

	Moyenne	ET
Évènements cardiovasculaires (total)	-0,63	18,53
Angine	-0,15	4,22
Infarctus	1,43	17,18
Insuffisance	-2,32	6,22
Mort soudaine	0	0
Mort non soudaine	0,42	5,56

5.2.2 Les coûts des médicaments

Tel que mentionné précédemment, la cohorte avec le test prenant plus de médicaments, le coût total de ces derniers était donc plus élevé dans cette cohorte comparativement à celle sans le test, la différence moyenne était de 246,12 \$ sur 15 ans. Le Tableau 22 liste les différences de coûts entre les cohortes pour chaque type de médicaments. La cohorte qui prenait le plus de statine était celle chez qui le test pharmacogénomique n'était pas effectué. En termes de coûts totaux, ceci représentait près d'un million de dollars pour les 100 000 patients de cette cohorte. Par contre, le nombre de prescriptions en traitements hypolipémiants alternatifs était beaucoup plus important

chez la cohorte recevant le test, ce nombre étant environ 10 fois plus élevé que dans le groupe sans le test. Cela explique que les dépenses en médicaments pour le groupe avec test soient beaucoup plus élevées par rapport à l'autre groupe (cf. Tableau 22).

Tableau 22 : Différences moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction des médicaments

	Moyenne	ET
Médicaments (total)	-246,12	59,96
Statine	9,82	4,66
Alternatifs	-255,94	61,01

5.2.3 Les coûts des ESMIS

Les hospitalisations dues aux ESMIS coûtaient en moyenne 52,17 \$ par patient chez la cohorte qui ne recevait pas le test, soit 77,6 % du total moyen par patient pour le traitement des ESMIS. En seconde position, viennent les myalgies avec 14,8 % des coûts totaux et finalement les rhabdomyolyses avec 7,6 % du total des dépenses en ESMIS. Évidemment, chez la population ayant reçu le test, aucun évènement musculaire ne fut recensé étant donné qu'il était assumé que le test était parfait. Par conséquent, les coûts de santé reliés au traitement des ESMIS dans cette cohorte étaient nuls. La différence des coûts entre les deux cohortes était donc égale aux coûts encourus par celle qui ne recevait pas le test pharmacogénomique.

Tableau 23 : Différences moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction des ESMIS

	Moyenne	ET
ESMIS	67,17	2,39
Myopathie	9,90	0,11
Hospitalisation	52,17	1,90
Rhabdomyolyse	5,10	1,83

5.3 Analyses de sensibilité

Afin de mieux comprendre l'impact des différents paramètres utilisés pour le modèle, plusieurs analyses de sensibilité ont été effectuées. Tel que mentionné précédemment, les variables furent d'abord modifiées une par une, à la hausse et à la baisse, de façon à pouvoir y observer l'influence de chacune d'elles sur la valeur monétaire du test. La direction et l'amplitude du changement de la valeur furent ensuite notées pour chaque variable afin d'évaluer l'impact des modifications effectuées. Compte tenu du nombre important de variables, les analyses de sensibilité furent effectuées avec un nombre restreint de patients. De plus, une seule répétition avec 5000 autres patients fut effectuée pour la plupart des analyses de sensibilité.

5.3.1 Influence du risque cardiovasculaire des patients

Bien que les deux cohortes étaient identiques en termes de leurs caractéristiques de départ, ces dernières pouvaient néanmoins influencer la valeur du test. Une première analyse de sensibilité en fonction du risque de MCV de la population fut donc réalisée en simulant 5000 patients ayant différents risques de MCV. Une population ayant exactement les mêmes

caractéristiques que celles utilisées au départ (cohorte de référence) fut créée, de même que trois autres cohortes semblables. La première de ces trois cohortes supposait que tous les patients étaient en prévention primaire, la seconde, tous les patients en prévention secondaire, et la dernière, tous les patients diabétiques. Les résultats de cette analyse de sensibilité sont reproduits dans le Tableau 24.

Tableau 24 : Différences moyennes entre les groupes soumis au test ou non pour des patients qui étaient tous en prévention primaire, tous en prévention secondaire ou tous diabétiques

Différence moyenne des coûts** (\$)	Différence moyenne des coûts (dollar)			
	Prévention Primaire	Cohorte de référence*	Prévention secondaire	Diabétiques
- Évènements cardiovasculaires	-0,42	-0,63	-0,59	-0,02
- Médicaments	64,55	67,17	64,05	59,94
- ESMIS	-293,26	-246,12	-236,44	-247,47
- Durée de vie	113,36	208,47	133,01	482,39
- Total***	-115,77	28,89	-39,97	294,84
*la population de référence réfère à la cohorte utilisée pour l'ensemble des analyses				
** Différence moyen des coûts = Coût moyen sans test - Coût moyen avec test				
*** La différence total représente la somme des différences et représente la valeur du test.				

La différence des coûts pour le traitement des évènements cardiovasculaires, des renouvellements de prescriptions des médicaments, pour le traitements des ESMIS et pour compenser les mois de vie entre les deux groupes ne variait pas de façon à favoriser un groupe par rapport à un autre lorsque les patients étaient plus à risques de MCV (cohorte de référence vs prévention primaire, prévention secondaire et diabète). La

modification du niveau de risque de MCV de la population créée au point de départ ne semblait donc pas créer d'erreur systématique dans l'estimation de la valeur du test. Toutefois, il est important de noter que dans un contexte de vie réelle, la dose de statine pourrait être ajustée en fonction du risque de MCV au point de départ, ce qui modifierait le risque ultérieur de MCV et d'ESMIS. Dans un tel contexte, on pourrait penser que la variation du risque de MCV pourrait avoir une certaine importance dans la détermination de la valeur du test.

5.2.2 Influence de l'efficacité des statines dans la prévention des MCV

Une seconde analyse de sensibilité fut réalisée pour évaluer l'impact d'une efficacité variable des statines à protéger contre MCV sur la valeur du test. Dans le modèle de base, il était postulé qu'une statine permettait de réduire le risque de MCV de 30 %. Cependant, puisque l'efficacité des statines change en fonction de la molécule et de la dose, il y avait lieu de se questionner à savoir si en faisant varier ce paramètre, la valeur du test serait modifiée. Encore une fois, une cohorte de 5000 patients virtuels fut simulée en modifiant l'efficacité des statines assumée au départ de 30 % pour qu'elle soit de 10, 20, 30 % et 40 %.

Tableau 25 : Différences moyennes des coûts en dollar entre les groupes soumis au test ou non en fonction de la diminution du risque cardiovasculaire procurée par une statine

Différence moyenne des coûts** (\$)	Différence moyenne des coûts (dollar)			
	10 %	20 %	30 %	40 %
- Évènements cardiovasculaires	0,90	0,18	-0,63	-0,26
- Médicaments	-232,18	-242,60	-246,12	-259,67
- ESMIS	62,37	67,20	67,17	90,07
- Durée de vie	-2943,11	-4599,97	208,47	5016,91
- Total***	-3112,02	-4775,18	28,89	4847,05
*la population de référence réfère à la cohorte utilisée pour l'ensemble des analyses ** Différence moyen des coûts = Coût moyen sans test - Coût moyen avec test *** La différence total représente la somme des différences et représente la valeur du test				

Tel qu'attendu, plus les statines étaient efficaces pour prévenir les MCV, moins les coûts en traitement des évènements cardiovasculaires étaient importants. Par contre, la différence entre les deux groupes, elle, variait peu (0,90 \$ à 0,26 \$), ce qui fait que l'impact sur la valeur du test était négligeable. Les coûts en traitement des ESMIS demeuraient relativement les mêmes, peu importe l'efficacité des statines. La mortalité était également un plus élevée dans les deux groupes, mais la différence était parfois plus grande et parfois plus petite. En somme, la valeur du test ne semblait pas affectée uniformément par l'efficacité du traitement à base de statine.

5.3.3 Influence de l'efficacité des traitements alternatifs dans la prévention des MCV

Une troisième analyse de sensibilité fut menée afin de vérifier l'impact de l'efficacité des traitements alternatifs aux statines pour prévenir les

maladies cardiovasculaires sur la valeur du test. Un groupe de 5000 patients fut créé par le modèle en modifiant l'efficacité des traitements alternatifs à diminuer les MCV. Postulé au départ de l'ordre de 20 %, le risque de diminution de MCV fut abaissé et augmenté de 10 %

Comme le montre le Tableau 26, la différence des coûts totaux augmentait entre les deux groupes avec l'augmentation de l'efficacité du traitement alternatif. Ces résultats suggèrent qu'un traitement alternatif plus efficace pourrait peut-être augmenter la valeur monétaire du test. Toutefois, la très grande variabilité des écart-types à la moyenne ne permet pas de confirmer cette hypothèse.

Tableau 26 : Différences moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction de la diminution du risque cardiovasculaire procurée par un traitement hypolipidémiant alternatif

Différence moyenne des coûts** (\$)	Diminution du risque de MCV (%)		
	10 %	20 %	30 %
- Évènements cardiovasculaires	-0,36	-0,63	-1,37
- Médicaments	-243,66	-246,12	-266,18
- ESMIS	80,81	67,17	84,89
- Durée de vie	-1212,72	208,47	3015,88
- Total***	-1375,93	28,89	2833,22
*la population de référence réfère à la cohorte utilisée pour l'ensemble des analyses			
** Différence moyen des coûts = Coût moyen sans test - Coût moyen avec test			
*** La différence total représente la somme des différences et représente la valeur du test			

5.3.4 Influence de la proportion de patients génétiquement prédisposés aux ESMIS

Dans le modèle, il était postulé que le test pharmacogénomique représentait un avantage uniquement pour 10 % de la population, soit pour les patients prédisposés aux ESMIS. Or, si le pourcentage de patients prédisposés est le double dans la population, alors la valeur du test se voit doublée elle aussi. Cette variable avait donc un très grand impact dans le modèle puisque qu'elle est directement proportionnelle à la valeur du test.

5.3.5 Influence de la sensibilité du test

Pour vérifier quel serait l'impact de la sensibilité du test pharmacogénomique, une autre cohorte de 5000 patients fut créée en supposant que la sensibilité n'était pas de 100 % (tel que postulé dans le modèle) mais de 70, 80, et 90 %. Tel qu'attendu, la diminution de la sensibilité du test abaissait la valeur de ce dernier passant de 28,89 \$, pour une sensibilité de 100 %, à 18,46 \$ lorsque celle-ci était à 70 % (cf. Tableau 27)

Tableau 27 : Différences* moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction de la sensibilité du test

	Sensibilité du test (%)			
	100	90	80	70
Valeur du test (\$)	28,89	21,47	19,49	18,46
* Différence moyen des coûts = Coût moyen sans test - Coût moyen avec test				

5.3.6 Influence de la spécificité du test

Pour évaluer l'impact de la spécificité sur la valeur monétaire du test de prédisposition génétique aux ESMIS, la même procédure que celle utilisée pour vérifier l'influence sa sensibilité fut employée. Comme on peut le constater au Tableau 28, la diminution de la spécificité amenait une très légère diminution de la valeur du test.

Tableau 28 : Différences* moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction de la spécificité du test

	Spécificité (%)			
	100	90	80	70
Valeur du test (\$)	28,89	28,81	28,79	28,63
* Différence moyen des coûts = Coût moyen sans test - Coût moyen avec test				

5.3.7 Influence de l'observance aux médicaments hypolipémiants

Une autre analyse de sensibilité fut effectuée afin de vérifier l'impact de l'observance des patients à leur traitement sur la valeur monétaire du test. Alors que l'observance était assumée être de 100 % au départ, celle-ci fut diminuée à 70, 80, et 90 %. Le fait d'utiliser de 70 à 100% d'observance est plutôt optimiste, mais suite à l'étude OBSTAT présentement en cours, la valeur réelle de l'observance chez les patients sans ESMIS sera utilisée. Toutefois, l'analyse de sensibilité, tel que présenter dans le Tableau 28 permet de croire que la valeur du test se voyait diminuée proportionnellement au degré d'observance. Toutefois, les différences entre les groupes avec et sans test demeuraient relativement petites.

Tableau 29 : Différences* moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction de l'observance des patients à leur agent réducteur de lipide (statine ou autre)

	Observance (%)			
	100	90	80	70
Valeur du test (\$)	28,89	24,34	21,34	21,16
* Différence moyen des coûts = Coût moyen sans test - Coût moyen avec test				

5.3.8 Influence de la durée du suivi

Les analyses furent effectuées pour un suivi maximum de 15 ans. Une analyse de sensibilité sur ce paramètre fut faite afin d'estimer son impact sur la valeur du test. Cette dernière fut calculée pour une cohorte de 5000 patients suivis pour une période de 5, 10, 15, 20 ans ou jusqu'à la mort de tous les patients. Les patients avaient les mêmes caractéristiques que celles décrites dans la méthode. Seule la durée de suivi des patients fut modifiée.

En augmentant la durée du suivi des patients, la différence entre les groupes était parfois plus grande et parfois plus petite (Tableau 30). La durée du suivi ne semblait donc pas créer d'erreur systématique dans la valeur du test.

Tableau 30 : Différences moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction de la durée du suivi

	Durée du suivi				
	5 ans	10 ans	15 ans	20 ans	∞
Différence** moyenne des coûts (\$)					
- Évènements cardiovasculaires	0,24	-1,88	-0,63	-0,61	-0,13
- Médicaments	-91,29	-165,31	-246,12	-293,11	-413,65
- ESMIS	84,90	74,61	67,17	46,99	51,73
- Durée de vie	57,82	-1,93	208,47	-16,32	594,00
- Total***	51,67	-94,50	28,89	-263,05	231,95
*la population de référence réfère à la cohorte utilisée pour l'ensemble des analyses					
** Différence moyen des coûts = Coût moyen sans test - Coût moyen avec test					
*** La différence total représente la somme des différences et représente la valeur du test					

5.3.9 Influence des coûts des médicaments

Pour vérifier l'impact du coût des médicaments sur la valeur du test pharmacogénomique, les statistiques du nombre de prescriptions prises par les patients virtuels furent utilisées. À ces données furent appliqués des coûts différents pour les renouvellements de prescriptions. Comme on peut le noter au Tableau 31, les différences de la valeur du test variaient relativement peu entre les groupes en fonction du coût mensuel des statines. En effet, puisque la différence entre le nombre de prescriptions émises pour chacune des cohortes était très petite, même en triplant le coût d'un mois de statines, la valeur du test variait de seulement 9,82 \$ entre les deux groupes. Le coût attribué aux statines ne semble donc pas une donnée influente dans ce modèle.

Tableau 31 : Différences* moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction du coût mensuel des statines

Coûts (\$) pour un mois	Différence de coût en statine		Différence sommaire des coûts	
	moyenne	ET	moyenne	ET
- 20	4,91	2,33	23,98	417,39
- 30	7,37	3,49	26,44	416,80
- 40	9,82	4,66	28,89	416,22
- 50	12,28	5,82	31,35	415,63
- 60	14,73	6,99	33,80	415,05

* Différence moyen des coûts = Coût moyen sans test - Coût moyen avec test

Pour ce qui est du coût mensuel des agents réducteurs de lipides autres que les statines, ceux-ci avaient une influence marquée sur la valeur du test. En effet, si le coût réel des agents réducteurs de lipides est de plus de 23 \$ par mois, le traitement alternatif ne serait plus suffisamment efficient pour justifier l'usage d'un test prédictif d'ESMIS (cf. Tableau 32).

Tableau 32 : Différences* moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction du coût mensuel des traitements hypolipidémiantes alternatifs

Différence moyenne des coûts (\$) pour un mois	Différence des coûts en agents hypolipidémiantes alternatifs		Différence sommaire des coûts	
	Moyenne	Écart Type	Moyenne	Écart Type
- 10	-127,97	30,50	156,87	406,24
- 20	-255,94	61,01	28,89	416,22
- 30	-383,92	91,51	-99,08	428,14
- 40	-511,89	122,02	-227,05	441,86

* Différence moyen des coûts = Coût moyen sans test - Coût moyen avec test

5.3.10 Influence des coûts des traitements des MCV

Une analyse de sensibilité fut également réalisée afin de voir l'influence des coûts des évènements cardiovasculaires sur la valeur du test de prédisposition génétique aux ESMIS. Pour ce faire, les coûts des évènements cardiovasculaires furent variés de 50, 80, 100, 130 et 150 % par rapport à la valeur estimée au départ. Les différents évènements cardiovasculaires (angine, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde et mort cardiovasculaire (soudaine et non soudaine)) furent considérés. La différence de la valeur du test entre les groupes passait à 29,21 \$ quand les coûts cardiovasculaires étaient 50 % moindres, la valeur initiale du test étant de 28,89 \$ (Tableau 33). Lorsque les coûts étaient multipliés par un facteur de 1,5 fois, la valeur du test devenait 28,58 \$, ce qui, encore une fois, constituait une différence négligeable.

Tableau 33 : Différences* moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction du rapport des coûts des traitements des évènements cardiovasculaires utilisé, par rapport aux coûts initiaux

Facteur de multiplication des coûts CV	Évènements cardiovasculaires		Angine	Infarctus	Insuffisance	Mort CV	Total**	
	Moyenne	ET	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Moyenne	ET
- 0,5	-0,31	9,26	-0,08	0,72	-1,16	0,21	29,21	416,19
- 0,8	-0,47	13,90	-0,11	1,07	-1,74	0,31	29,05	416,18
- 1	-0,63	18,53	-0,15	1,43	-2,32	0,42	28,89	416,22
- 1,3	-0,78	23,16	-0,19	1,79	-2,90	0,52	28,74	416,31
- 1,5	-0,94	27,79	-0,23	2,15	-3,48	0,62	28,58	416,45

* Différence moyen des coûts = Coût moyen sans test - Coût moyen avec test
 ** La différence total représente la somme des différences et représente la valeur du test

Le Tableau 34 présente les résultats des mêmes analyses de sensibilité, mais en ajoutant cette fois aux coûts cardiovasculaires ceux associés à la diminution de l'espérance de vie (en mois). La valeur du test passait alors à -75,03 \$ lorsque l'ensemble des coûts cardiovasculaires était à 50 % de la valeur hypothétique initiale. La valeur du test passait à 132,81 \$ lorsque les coûts étaient de 1,5 fois leur valeur de départ. La valeur du test était donc proportionnelle au coût des traitements des événements cardiovasculaires.

Tableau 34 : Différences* moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction du rapport des coûts de traitements des événements cardiovasculaires utilisées par rapport aux coûts initiaux

Facteur de multiplication des coûts CV	Évènements cardiovasculaires		Durée de Vie	Total**
	Moyenne	Moyenne		
0,5	-0,31	104,24		-75,03
0,8	-0,47	156,35		-23,07
1	-0,63	208,47		28,89
1,3	-0,78	260,59		80,85
1,5	-0,94	312,71		132,81
* Différence moyen des coûts = Coût moyen sans test - Coût moyen avec test				
** La différence total représente la somme des différences et représente la valeur du test				

5.3.11 Influence des coûts des ESMIS

Seuls les patients appartenant au groupe chez qui le test pharmacogénomique était effectué devaient prendre en charge le coût des traitements des ESMIS. Plus ces coûts étaient augmentés, plus la valeur du test était grande (cf. Tableau 35). En augmentant le coût initial des

traitements des ESMIS de 50 %, la valeur du test passait de 28,89 \$ à 62,48 \$ soit plus de 2 fois sa valeur de départ.

Tableau 35 : Différences* moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction du rapport des coûts de traitements utilisés par rapport aux coûts initiaux

	ESMIS	Myopathie	Hospitalisation	Rhabdomyolyse	Total**
Rapport					
0,5	33,58	4,95	26,09	2,55	-4,69
0,75	50,38	7,42	39,13	3,83	12,10
1	67,17	9,90	52,17	5,10	28,89
1,25	83,96	12,37	65,21	6,38	45,69
1,5	100,75	14,85	78,26	7,65	62,48
* Différence moyen des coûts = Coût moyen sans test - Coût moyen avec test					
** La différence total représente la somme des différences et représente la valeur du test					

5.3.12 L'influence de la valeur de la vie

Une dernière analyse de sensibilité fut effectuée afin de mesurer l'impact de la valeur d'un mois de vie sur le montant du test. Cette valeur qui était probablement la plus subjective de toutes les variables incluses dans le modèle était aussi celle qui provoquait les variations les plus importantes sur la valeur du test. Elle pouvait faire diminuer la valeur du test de façon suffisamment importante pour éliminer tout avantage économique. En effet, si la valeur d'un mois de vie est de moins de 4000\$, le test semble être sans bénéfice économique.

Tableau 36 : Différences* moyennes entre les groupes soumis au test ou non en fonction de la valeur d'un mois de vie

	Capital humain		Total**	
	Moyenne	ET	Moyenne	ET
1000	41,69	80,26	-137,88	111,61
2000	83,39	160,52	-96,19	182,56
3000	125,08	240,78	-54,50	259,00
4000	166,78	321,04	-12,80	337,22
5000	208,47	401,30	28,89	416,22
6000	250,17	481,56	70,59	495,62
7000	291,86	561,82	112,28	575,26
8000	333,56	642,08	153,98	655,05
9000	375,25	722,34	195,67	734,95
10000	416,95	802,60	237,37	814,91

* Différence moyen des coûts = Coût moyen sans test - Coût moyen avec test
** La différence total représente la somme des différences et représente la valeur du test

Discussion

Les effets secondaires musculaires des statines limitent le plein potentiel de ces molécules de choix pour la prévention des MCV. L'utilisation de la pharmacogénomique pourrait permettre d'identifier *a priori* les patients génétiquement susceptibles de développer des ESMIS. Dans la perspective de commercialiser un outil génétique de ce type, il est nécessaire d'estimer sa valeur monétaire.

Dans le cadre du présent projet, une population virtuelle de 100 000 patients nouvellement initiés sur statine fut simulée pour être ensuite dupliquée. La première cohorte recevait préalablement le test génétique alors que la seconde était directement initiée avec le traitement aux statines. Le modèle de simulation d'évènements discrets a permis de faire évoluer les deux cohortes sur une période de 15 ans en tenant compte du risque de MCV fatal ou non fatal, des ESMIS et de mortalité d'autre cause. Les coûts associés à ces évènements dans les cohortes avec et sans test ont été comparés permettant ainsi d'estimer la valeur monétaire du test en question. Les résultats ont montré une différence moyenne des coûts entre les deux cohortes de 28,89 \$, les coûts étant plus élevés chez celle qui n'était pas soumise au test. Toutefois, l'écart-type à la moyenne était considérable (416,22 \$) remettant en question la validité de l'estimation monétaire du test pharmacogénomique. De plus, cet estimé était fortement influencé par un certain nombre de variables incluses dans le modèle et pour lesquelles des valeurs ont dû être postulées faute de données probantes dans la littérature

existante. Par exemple, les valeurs postulées pour la proportion des patients prédisposés aux ESMIS, les coûts des traitements de ces derniers, ainsi que la valeur associée à l'augmentation de la durée de vie d'un patient furent attribuées de façon relativement arbitraire et les analyses de sensibilité effectuées ont révélé qu'une variation de ces valeurs pouvait avoir un impact important sur la variabilité de l'estimé monétaire du test. Les résultats obtenus quant à la valeur du test génétique pour déterminer la prédisposition aux ESMIS doivent donc être traités avec une extrême prudence. Le présent projet doit donc être vu comme préliminaire et constitue d'abord et avant tout une première étape vers la détermination de la valeur monétaire d'un test pharmacogénomique.

Deux types de méthodologies de simulation (processus de Markov, simulation d'évènements discrets) furent utilisées dans la présente étude afin d'évaluer la valeur de ce produit. Le choix fut de mettre l'emphase sur une approche permettant de comparer le contexte actuel d'utilisation des statines et une situation où sont prédites les conséquences de l'implantation d'un outil pharmacogénomique. Une autre approche — c.-à-d. une étude de propension à payer — aurait également pu être utilisée. Régulièrement utilisée en pharmacoéconomie, mais complètement différente de l'approche utilisée ici, l'étude de la propension à payer estime la valeur d'un outil en mesurant la valeur « émotive » des usagers, présents ou futurs, envers ce dernier. Le principe général de cette méthode est de décrire le produit en question aux patients et de leur demander combien ils seraient prêts à payer

pour y avoir accès. Cette méthode est très pratique pour estimer la valeur d'un produit dans un contexte de libre marché et elle demeure celle qui s'approche le plus de la notion d'offre et de demande de l'économie de marché. Cette méthode comporte toutefois des faiblesses inhérentes. La façon de décrire le produit, ses bénéfices et ses inconvénients a de toute évidence un impact majeur sur la propension des répondants à payer pour le produit. De plus, dans un système de santé comme le nôtre où l'utilisateur (ou le bénéficiaire) n'est pas nécessairement le payeur — car les coûts sont généralement assumés par le gouvernement ou les compagnies d'assurances — il est plus difficile d'identifier à quel groupe revient la décision et qui, du gouvernement ou des compagnies d'assurances, devrait évaluer le produit. La méthode de propension à payer est généralement vue comme une approche complémentaire aux méthodes de simulation comme celles utilisées dans le présent projet. Il y aurait donc lieu de procéder à une étude de propension à payer afin d'obtenir des données supplémentaires pour encore mieux approximer la valeur du test pharmacogénomique de prédisposition aux ESMIS.

Pour ce qui est des approches méthodologiques de simulation utilisées dans le présent projet, elles ont, elles aussi, leurs limites. La première réside dans le fait que la valeur du test obtenue suite à la simulation n'est le reflet que des paramètres qui sont entrés dans le modèle. La méthode n'est alors ni plus juste, ni plus précise que l'ensemble des éléments entrés dans le modèle. Dans un modèle idéal, le choix et les

valeurs des paramètres utilisés devraient tous être justifiés par des données probantes. Par contre, une certaine parcimonie est requise pour des fins de simplification du modèle et seuls les éléments considérés comme importants et pour lesquels des données sont disponibles dans la littérature devraient être tenus en compte.

Dans le modèle de Markov utilisé au point de départ, seuls les coûts engendrés par la médication des patients de même que les probabilités, les conséquences et le traitement des ESMIS étaient considérés. Déjà, la déficience de données probantes sur les coûts associés à ces paramètres fut observée. Cependant, les analyses de sensibilité semblaient démontrer que, même en variant considérablement les coûts et les probabilités des ESMIS, la valeur du test demeurait assez stable. Par contre, le premier modèle ne tenait pas compte d'un élément extrêmement important — c.-à-d., les bénéfices des agents réducteurs de lipides, ce qui était d'une certaine façon illogique, puisque la meilleure solution devenait alors de ne jamais prendre de médication pour réduire les taux de lipides sanguins. Or, il est bien reconnu que la protection des MCV par les statines permet de diminuer les coûts associés à ce type de désordre. Un élément supplémentaire devait donc être ajouté au modèle — c.-à-d., les risques d'évènements cardiovasculaires. Cependant, puisque les MCV peuvent causer la mort et que d'autres causes de mortalité entrent en compétition avec eux, une variable additionnelle devait donc être ajoutée dans le modèle afin d'en tenir compte.

Puisque le modèle dessiné par la méthode de Markov était pratiquement à refaire, l'équipe a donc profité de cette opportunité pour se tourner vers une autre approche novatrice en pharmacoéconomie: la simulation des événements discrets (*Discrete Events Simulation (DES)*).

Le modèle développé à l'aide de cette approche rendait plus facile la modélisation simultanée des risques de MCV, d'ESMIS et de mortalité. D'autres éléments auraient été par ailleurs intéressants et pertinents à considérer dans le modèle tels que le choix de la molécule et de la dose prescrite. Mais puisque les données sur ces paramètres ne sont pas suffisamment précises dans la littérature, celles-ci auraient amené davantage d'incertitudes dans le modèle.

Seules les variables jugées essentielles -- c.-à-d. la classe de médication hypolipémiante, les événements cardiovasculaires, les ESMIS, et la mortalité par d'autres causes furent ajoutés dans le modèle. Tel que mentionné précédemment, plusieurs hypothèses concernant les valeurs de certaines variables incluses dans le modèle ont dues être formulées et testées. Des analyses de sensibilité ont d'ailleurs été effectuées afin d'évaluer l'impact de ces hypothèses sur la valeur du test pharmacogénomique. Les résultats de ces analyses ont démontré une instabilité de la valeur monétaire du test et questionnent jusqu'à un certain point la validité de l'estimation obtenue.

Comme dans les essais cliniques randomisés, la différence observée entre les deux cohortes de patients ici étudiées se limitait en principe à l'intervention (présence ou absence du test pharmacogénomique). Toutefois, ceci ne banalise pas l'importance du groupe étudié. La différence de coûts engendrés par l'utilisation du test aurait pu être plus grande ou plus petite selon le choix des caractéristiques de la population étudiée. Par exemple, il est reconnu que les statines ont un plus petit rapport coût-efficacité chez les patients en prévention secondaire que chez les patients en prévention primaire (34;35). Malgré l'abondance d'études faites sur les statines, rares sont celles qui ne se limitent pas à un groupe restreint de patients. Les populations de patients inclus dans la plupart des grandes études incluent uniquement des individus en prévention primaire ou en prévention secondaire, des hommes ou des femmes, des patients à très haut risque ou des diabétiques. À ce jour, aucune étude incluant des patients qui possèdent des caractéristiques diverses (type de prévention, sexe, degré de risque, etc.) et qui sont initiés sur statine n'a été publiée à notre connaissance.

Il a donc fallu utiliser les résultats de l'étude Calipso (38) qui portait sur des patients canadiens recevant déjà un traitement aux statines pour estimer les valeurs des paramètres inclus dans le présent modèle. Contrairement au présent modèle, ces patients n'étaient pas nouvellement initiés sur une statine mais prenaient leur statine depuis 4,3 ans en moyenne. Les résultats des analyses de sensibilité effectuées chez des sous-groupes restreints de patients (prévention primaire, prévention secondaire, diabète) n'ont pas

révélé que l'augmentation ou la diminution du risque de MCV de la cohorte de départ avait pour effet d'augmenter ou encore de diminuer la valeur monétaire du test pharmacogénomique de façon systématique ou proportionnelle (un risque de MCV plus élevé, n'implique pas nécessairement une valeur du test plus élevée).

Bien que l'étude Calipso (38) fournisse des données sur la grande majorité des facteurs de risque et des paramètres sociodémographiques des patients, elle n'incluait pas toutes les variables nécessaires pour calculer le risque de MCV à l'aide de chacune des équations de Framingham. Il manquait notamment les valeurs concernant la consommation d'alcool et la survenue de la ménopause. D'autres ressources ont donc dûes être utilisées. Ainsi, les données de l'Institut national de la santé publique du Québec furent employées pour déterminer la consommation d'alcool; bien que les données sur cette variable étaient disponibles selon le sexe, il a été décidé de prendre la mesure pour l'ensemble des Québécois puisqu'aucune statistique n'était de toute façon disponible pour les individus ayant reçu un diagnostic de dyslipidémie, et ce, qu'ils soient des hommes ou des femmes. De plus, l'impact de cette caractéristique sur le risque d'évènement cardiovasculaire s'est révélé être négligeable dans le modèle de sorte que la valeur finale du test était peu, pour ne pas dire pas affectée par cette approximation.

Pour ce qui est du fait d'être ménopausée ou non, il a été démontré que ce facteur peut influencer le risque de MCV mais seulement chez les femmes en prévention primaire (3). Cette variable fut estimée dans le présent modèle à partir de la moyenne et de l'écart-type de l'âge moyen observés dans « *Smoking and age at menopause* » (39). Un total de 7828 femmes blanches américaines a été recruté et suivi de façon prospective dans cette étude. Celles-ci devaient toutefois être âgées entre 45 et 55 ans pour être incluses dans ce projet. Le critère d'inclusion ayant trait à l'âge pourrait être vu comme problématique puisqu'il ne considérait ni les femmes ayant une ménopause hâtive (entre 40 et 45 ans), ni les femmes ayant une ménopause tardive (après 55 ans), qui prises ensemble représentent 5 % de la population féminine. L'écart-type dans la population générale est probablement nettement plus grand que les 0,19 ans observés dans cette étude. Or, si la valeur de l'écart-type de 0,19 année était de 10 ans, dans le présent modèle, le risque de maladies cardiovasculaires au départ demeurerait le même pour 84 % des femmes en prévention primaire et le risque moyen d'avoir une MCV pour le même groupe augmenterait de 0,16 % sur 10 ans. L'approximation faite pour la variable de l'âge de la ménopause n'est donc pas considérée comme pouvant avoir un impact significatif sur la valeur monétaire finale du test de pharmacogénomique.

Pour ce qui est de la prédisposition génétique des patients à avoir un ESMIS, celle-ci fut fixée dans le modèle à 10 %, selon les informations contenues dans la littérature (10;14;15;17;18). Cette valeur suppose que

tous les types d'ESMIS sont génétiquement déterminés. Or, aucune littérature existante ne permet de faire une telle affirmation, puisque l'identification des gènes prédicteurs fait encore l'objet de recherche. Les analyses de sensibilité effectuées dans le présent projet ont démontré que la valeur monétaire du test était directement proportionnelle au pourcentage de patients ayant une prédisposition aux ESMIS. Considérant que cette variable a un impact aussi important sur la valeur du test, une étude visant à déterminer la prévalence de la prédisposition génétique aux ESMIS dans la population devra être effectuée une fois les gènes identifiés pour confirmer ou infirmer la valeur donnée à cette variable.

Le risque d'évènements cardiovasculaires des patients a été déterminé dans le modèle à partir des résultats de l'étude de Framingham (3). Ces derniers ont en effet permis de développer des formules pour prédire le risque d'évènements cardiovasculaires d'un patient sur une période de temps donnée. Ces formules sont utilisées en médecine moderne et ont été employées dans plusieurs études (3;50-54). Pour sa part, l'étude Interheart (4) s'est intéressée principalement aux facteurs de risque des MCV qui sont modifiables et les données obtenues ont permis de développer une formule pour calculer le risque. Les habitudes de vie telles que l'alimentation et la pratique d'activités physiques sont utilisées comme variables. Comme ces dernières sont sujettes à changer rapidement dans le temps, il s'agissait donc d'une formule prédictive plus difficilement adaptable au type de modèle utilisé dans la présente étude.

Le modèle développé dans ce projet, le facteur de protection lié aux statines, attribué en fonction de la médication du patient plutôt qu'en fonction de la diminution des lipides. Ceci permettait de considérer l'ensemble des effets pléiotropes (40) et de moduler plus facilement le délai entre l'abaissement des taux de lipides et la diminution des évènements cardiovasculaires, puisque les statines doivent être prises pendant au moins six mois (6-10) pour avoir une efficacité clinique. Dans le modèle, celle-ci fut fixée selon les résultats de grandes études sur l'efficacité clinique des statines telles que 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID and AFCAPS (4;6-9). Bien que ces études évaluent des molécules en particulier ou des doses chez différentes clientèles de patients, les résultats montraient que les statines permettraient de réduire les évènements cardiovasculaires de 20 à 40 %. L'analyse de sensibilité effectuée dans le présent projet a permis de démontrer que la variation du paramètre d'efficacité clinique n'avait pratiquement pas d'impact sur la valeur monétaire du test pharmacogénomique.

Pour ce qui est de l'efficacité des traitements alternatifs à réduire les évènements cardiovasculaires, celle-ci était simulée de façon à représenter une moyenne de l'efficacité des fibrates, des niacines et des résines. Le Gemfibrozil, par exemple, diminue de 20 à 25 % les risques de MCV (55). Dans le modèle, l'efficacité des traitements alternatifs assumée était de l'ordre de 20 % au départ et l'analyse de sensibilité a permis de montrer que

cette variable avait un certain impact sur la valeur du test mais que la très grande variabilité des résultats ne permettait pas d'atteindre le seuil de signification statistique.

Dans le modèle, les patients devaient être exposés à une statine et avoir une prédisposition génétique aux ESMIS. Comme le test pharmacogénomique est toujours en phase de développement, les informations exactes qui seront fournies par l'outil ne sont toujours pas disponibles. Peut-être pourra-t-il classer les patients selon qu'ils ont un risque minime, moyen ou élevé d'ESMIS. Alternativement, il pourra peut-être permettre de déterminer la dose maximale de statine qu'un patient peut recevoir sans que les effets secondaires ne se manifestent. Les informations sur le test pharmacogénomique sont encore beaucoup trop incertaines pour permettre une estimation précise de sa valeur.

Le présent modèle a par ailleurs montré que la valeur du test pharmacogénomique varierait en fonction de sa sensibilité et sa spécificité, bien que les résultats ne fussent pas statistiquement significatifs. Toutefois, ce n'est qu'une fois que l'outil sera prêt à l'emploi que la sensibilité et la spécificité du test seront réellement connues.

Par ailleurs, le modèle ici développé ne prenait pas en compte le facteur de non-observance au traitement suite à des douleurs musculaires non associées à la prise de statines. En effet, il est possible qu'une certaine

proportion de patients développe des douleurs musculaires qui ne sont pas liées au traitement (p. ex. douleurs rhumatismales) mais que, croyant que ces dernières résultent de la statine, ils pourraient être amenés à cesser leurs médicaments. Or, le test pourrait permettre aux patients non prédisposés génétiquement aux ESMIS d'éliminer la prise de statine comme étant la cause de leurs douleurs. Ces derniers pourraient poursuivre leur traitement et avoir un bénéfice cardiovasculaire. Dans une telle perspective, un résultat négatif au test pharmacogénomique permettrait de maximiser les bénéfices des statines au plan cardiovasculaire en augmentant l'observance du traitement par les patients. Comme le présent modèle ne prenait pas en considération ce facteur à cause du manque de données relatives au bénéfice cardiovasculaire dans la littérature, les bénéfices du test, et de ce fait sa valeur monétaire, ont pu être minimisés.

Une autre limite du modèle était le manque de données concernant les réactions des patients suite à un ESMIS. L'étude *Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study* (15) documentait les décisions qu'avaient prises les médecins lorsqu'ils soupçonnaient que leur patient souffrait d'un ESMIS. Toutefois, on ignore quelle est la proportion réelle de patients ayant des ESMIS qui en parlent à leur médecin dans un contexte de pratique clinique. Dans le présent modèle, il a été assumé que 90 % de ces patients cessent leur médication sans voir leur médecin alors la décision concernant un arrêt ou un

changement de traitement relevait du médecin tel que démontré dans l'étude PRIMO (15).

L'un des coûts les plus difficiles à estimer et à justifier dans le présent modèle fut sans aucun doute celui associé à la valeur du capital humain. Dans la majorité des études en économie de la santé, les investigateurs utilisent une méthode où les coûts sont estimés en termes d'évènement ou vie sauvée. Ce type de méthode permet d'éviter d'avoir à attribuer un coût à la vie ou à une qualité de vie. Dans la présente étude, il n'y avait pas d'alternative comparable à l'outil pharmacogénomique de sorte que l'utilisation de ce type de devis n'était pas envisageable. Il fallait donc assigner une valeur fixe à la vie humaine de façon à tenir compte du temps de vie que les patients pouvaient gagner grâce à cet outil. L'estimation de la valeur de la vie humaine ne fait pas l'objet de consensus dans la littérature. Hirth (56) a d'ailleurs publié en 2000 une revue de la littérature des études de propensions à payer pour une années de vie en bonne santé supplémentaire (56). Les auteurs constatèrent que la valeur variait fortement en fonction de la méthode d'estimation utilisée et du type de population étudiée. Encore aujourd'hui, la détermination de la valeur d'une vie humaine est source de nombreuses discussions. Dans le cadre du présent modèle, il a été décidé d'utiliser le barème d'indemnisation de la Société d'assurance automobile du Québec (SAAQ) (49) pour fixer la valeur d'une vie humaine (5000\$ par mois de vie) et ce, quel que soit l'âge du patient au moment du décès. Il est logique de penser que la valeur qu'une personne attribue à la

prolongation de sa propre vie grâce à un traitement peut se rapprocher de l'estimé qu'en fait le payeur (gouvernement).

En bref, le modèle développé dans le cadre du présent projet a permis de tenir compte d'une grande partie des facteurs pouvant influencer la valeur d'un test de prédisposition génétique aux ESMIS. Bien que les valeurs attribuées à plusieurs de ces facteurs ne pouvaient s'appuyer sur des données probantes provenant de la littérature, des analyses de sensibilité furent effectuées afin d'évaluer leur impact sur l'estimation monétaire du test. La valeur du test n'était pas significativement influencée par le risque de MCV des patients, par l'âge des patients et l'efficacité des statines. Elle était légèrement affectée par la sensibilité du test de même que par sa spécificité. Il en était de même pour le degré d'observance des patients à leur traitement et pour les coûts des statines et ceux associés aux traitements des MCV. L'influence de ces variables était toutefois faible et un plus grand échantillon aurait été nécessaire pour atteindre le seuil de signification statistique. Il est à noter enfin que seules des analyses de sensibilité à une variable furent réalisées. Des analyses multivariées auraient pu également mettre en évidence un impact plus ou moins important des différents paramètres lorsqu'ils sont combinés ensemble, mais ce type d'analyses était au-delà des exigences requises dans le cadre du présent type de mémoire.

Malgré le fait que les méthodes de simulation permettent théoriquement de créer un nombre illimité de patients, le temps requis au

système informatique pour créer et analyser une cohorte de 100 000 patients devait être tenu en compte car il limitait le nombre de répétitions possibles. Bien que le processus de simulation fut répété à 25 reprises dans deux cohortes de 100 000 patients fictifs et que ce nombre est beaucoup plus important que celui utilisé dans n'importe quelle étude de terrain, il n'était pas suffisant pour arriver à des résultats statistiquement significatifs. Des ordinateurs plus puissants seraient donc nécessaires pour que soient inclus un plus grand nombre de patients virtuels et pour accélérer les analyses afin que le processus soit répété plus que 25 fois.

Les résultats du présent modèle ont enfin montré que la valeur du test pharmacogénomique était fortement influencée par la proportion des patients génétiquement prédisposés aux ESMIS, par l'efficacité et les coûts des traitements alternatifs ainsi que par les coûts des ESMIS et la valeur attribuée au gain d'un mois de vie. Tant et aussi longtemps que des données probantes ne seront pas disponibles pour ces variables, il ne sera pas possible d'estimer la valeur exacte, sur le plan monétaire, du test de prédisposition génétique aux ESMIS.

Il convient finalement de noter que la méthode de simulation est une approche qui est purement théorique. Des informations telles que l'usage qui sera fait par les médecins de ce type d'outil pharmacogénomique ne sont présentement pas disponibles et pourraient être très utiles pour déterminer la valeur exacte de l'outil au plan monétaire.

Conclusions

La présente étude fut un exercice intéressant qui aura permis de déceler d'importantes lacunes dans la littérature au sujet des effets secondaires musculaires associées aux statines tel que leur incidence, leurs conséquences et leurs coûts. Des recherches de terrain devront donc faites avant qu'une valeur fiable ne soit attribuée à cet outil.

L'exercice à toutefois permis de préparer et le DES qui pourra être utilisé en temps opportun.

Les résultats du présent projet suggèrent qu'un test de prédisposition génétique aux ESMIS pourrait avoir une valeur d'environ 30 \$ chez des patients s'apprêtant à commencer un traitement à base de statine. Toutefois le nombre de paramètre estimé est beaucoup trop important pour conclure que la valeur d'un tel outil est de 30\$.

Les analyses ont également démontré une instabilité de l'estimation monétaire du test en fonction des valeurs attribuées à certains paramètres inclus dans le modèle, ce qui remet en question, jusqu'à un certain point, la validité de l'estimation obtenue. De plus, considérant la très grande variabilité des valeurs obtenues au sein des deux cohortes simulées, des études pharmacoéconomiques additionnelles, sur de plus grands échantillons de patients, devraient être faites, notamment lorsque des données plus précises seront disponibles sur la prévalence exacte des ESMIS et leur impact sur

l'observance au traitement. Ces études permettraient de mieux déterminer les coûts de ce type de test de même que ceux engendrés par le traitement des ESMIS.

Bibliographie

1. Statistique Canada. Mortalité: Liste sommaires des causes 2005. Statistique Canada . 2009.

Ref Type: Electronic Citation

2. Fondation des maladies du coeur du Québec. Fondation des maladies du coeur du Québec. Fondation des maladies du coeur du Québec . 2009.

Ref Type: In Press

3. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J* 2000;139(2 Pt 1):272-81.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-52.
5. Whitfield MD, Gillett M, Holmes M, Ogden E. Predicting the impact of population level risk reduction in cardio-vascular disease and stroke on acute hospital admission rates over a 5 year period--a pilot study. *Public Health* 2006;120(12):1140-8.
6. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
7. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279(20):1615-22.
8. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N.Engl.J Med.* 1996;335(14):1001-9.
9. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N.Engl.J Med.* 1995;333(20):1301-7.

10. Gagné C, Gaudet D. Les Dylipoprotéïnémies L'approche clinique. 3eed. 2007.
11. IMS Health Canada. Les 50 médicaments les plus prescrits au Canada, 2008. IMS Health Canada . 2008.

Ref Type: Generic

12. Davignon J, Mabile L. [Mechanisms of action of statins and their pleiotropic effects]. *Ann.Endocrinol.(Paris)* 2001;62(1 Pt 2):101-12.
13. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J* 2006;151(1):185-91.
14. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):89C-94C.
15. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(6):403-14.
16. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292(21):2585-90.
17. Jamal SM, Eisenberg MJ, Christopoulos S. Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am Heart J* 2004;147(6):956-65.
18. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):69C-76C.
19. Sinzinger H, Wolfram R, Peskar BA. Muscular side effects of statins. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;40(2):163-71.
20. Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, Tarnopolsky M, Peltier WL, Barboi AC et al. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. *Muscle Nerve* 2006;34(2):153-62.
21. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data--2005. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):6C-26C.
22. Bruckert E, Simonetta C, Giral P. Compliance with fluvastatin treatment characterization of the noncompliant population within a

population of 3845 patients with hyperlipidemia. CREOLE Study Team. *J Clin Epidemiol.* 1999;52(6):589-94.

23. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):52C-60C.
24. Sauvage Nolting PR, Buirma RJ, Hutten BA, Kastelein JJ. Two-year efficacy and safety of simvastatin 80 mg in familial hypercholesterolemia (the Examination of Proband and Relatives in Statin Studies With Familial Hypercholesterolemia [EXPRESS FH]). *Am J Cardiol.* 2002;90(2):181-4.
25. Cardinal H, Monfared AA, Dorais M, Leloirier J. The concept of the 'percent wasted patients' in preventive health strategies. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 2006;15(1):57-61.
26. Lachaine J, Rinfret S, Merikle EP, Tarride JE. Persistence and adherence to cholesterol lowering agents: evidence from Regie de l'Assurance Maladie du Quebec data. *Am Heart J* 2006;152(1):164-9.
27. Office de la langue française. *Le Grand Dictionnaire.* Office de la langue française . 1995.

Ref Type: Electronic Citation

28. Penson DF. Cost-effectiveness of prostate cancer chemoprevention: A quality of life-years analysis Svatek RS, Lee JJ, Roehrborn CG, Lippman SM, Lotan Y, Department of Urology, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX. *Urol.Oncol.* 2008;26(5):564-5.
29. Borg S, Glennard AH, Osterborg A, Persson U. The cost-effectiveness of treatment with erythropoietin compared to red blood cell transfusions for patients with chemotherapy induced anaemia: A Markov model. *Acta Oncol.* 2008;47(6):1009-17.
30. TreeAge Software, Inc. TreeAge Software, Inc website. <http://www.treeage.com/> . 2009.

Ref Type: Electronic Citation

31. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med.* 2004;116(6):408-16.
32. Baer AN, Wortmann RL. Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs. *Curr.Opin.Rheumatol.* 2007;19(1):67-73.
33. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste de médicaments. 2007.

34. Franco OH, Steyerberg EW, Peeters A, Bonneux L. Effectiveness calculation in economic analysis: the case of statins for cardiovascular disease prevention. *J Epidemiol. Community Health* 2006;60(10):839-45.
35. Spaans JN, Coyle D, Fodor G, Nair R, Vaillancourt R, Grover SA et al. Application of the 1998 Canadian cholesterol guidelines to a military population: health benefits and cost effectiveness of improved cholesterol management. *Can.J Cardiol.* 2003;19(7):790-6.
36. Caro JJ. Disease-simulation models and health care decisions. *CMAJ.* 2000;162(7):1001-2.
37. Caro JJ. Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. *Pharmacoeconomics.* 2005;23(4):323-32.
38. Bourgault C, Davignon J, Fodor G, Gagne C, Gaudet D, Genest J et al. Statin therapy in Canadian patients with hypercholesterolemia: the Canadian Lipid Study -- Observational (CALIPSO). *Can.J Cardiol.* 2005;21(13):1187-93.
39. McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Ann.Intern.Med.* 1985;103(3):350-6.
40. Wang CY, Liu PY, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol.Med.* 2008;14(1):37-44.
41. Bloomfield RH, Davenport J, Babikian V, Brass LM, Collins D, Wexler L et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* 2001;103(23):2828-33.
42. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102(1):21-7.
43. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N.Engl.J Med.* 2002;346(7):539-40.
44. Institut de la statistique du Québec. Table de mortalité abrégée selon le sexe, Québec, 2005-2007^P. 2008.
Ref Type: Report
45. Agence de santé publique du Canada. Mortalité par groupe d'âge; Toutes les maladies cardio-vasculaires, femme, 1999, Canada . 2008.
Ref Type: Report

46. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Lignes directrices pour l'évaluation économique des produits pharmaceutiques au Canada. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé . 2008.

Ref Type: Electronic Citation

47. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste de médicaments. 2008.

48. Ontario Case Costing Initiative. <http://www.occp.com/>.
<http://www.occp.com/> . 2008.

Ref Type: Electronic Citation

49. Société d'assurance automobile du Québec.
http://www.saaq.gouv.qc.ca/victime/police/tableau_indem_deces.php.
http://www.saaq.gouv.qc.ca/victime/police/tableau_indem_deces.php .
2008.

Ref Type: Generic

50. Borden WB, Davidson MH. Updating the assessment of cardiac risk: beyond framingham. Rev Cardiovasc Med. 2009;10(2):63-71.
51. Jackson R, Marshall R, Kerr A, Riddell T, Wells S. QRISK or Framingham for predicting cardiovascular risk? BMJ 2009;339:b2673.
52. Kivimaki M, Batty GD, Singh-Manoux A, Ferrie JE, Tabak AG, Jokela M et al. Validating the Framingham Hypertension Risk Score. Results From the Whitehall II Study. Hypertension 2009.
53. McCallum RW, Burgess JR, Greenaway TM. Comparison of the Framingham and United Kingdom Prospective Diabetes Study cardiovascular risk equations in Australian patients with type 2 diabetes from the Fremantle Diabetes Study. Med.J Aust. 2009;191(1):47-8.
54. Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, D'Agostino RB, Sr., Savage PJ, Levy D et al. Trends in Cardiovascular Disease Risk Factors in Individuals With and Without Diabetes Mellitus in the Framingham Heart Study. Circulation 2009.
55. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N.Engl.J Med. 1999;341(6):410-8.

56. Hirth RA, Chernew ME, Miller E, Fendrick AM, Weissert WG. Willingness to pay for a quality-adjusted life year: in search of a standard. *Med. Decis. Making* 2000;20(3):332-42.

Annexe 1 : Tableau résumé des présomptions pour le modèle de Markov et le DES

	Markov	DES
Caractéristiques des patients		
• Âge (années), (ET)	-	64,6 (11,3)
• Sexe (hommes), %	-	58,0
• Histoire d'évènement cardiovasculaire*, %	-	46,4
• Diabète* (oui), %	-	33,9
• Fumeur, %	-	17,0
• Hypertension*, %	-	59,5
• Pression sanguine systolique (mmHg), (ET)	-	134,5±14,5
• TC départ (mg/dL), (ET)	-	175,6±34,3
• HDL-C départ (mg/dL), (ET)	-	48,5±15,5
• TG départ (mg/dL), (ET)	-	154.0+-73.5
Risque de MCV	-	Selon Framingham, voir section 4.1.3
Risque d'ESMIS		40 % par mois des patients avec prédispositions (10 %)
• Myalgie, %	10	} reste 5 0,053
• Myosite, %	1	
• Myopathie, %	0,1	
• Rhabdomyolyse, %	0,001	
Risque de mortalité autre cause	-	Selon l'âge et le sexe, voir section 4.1.5
Coût des médicaments		
• Statine	60 \$	40 \$
• Traitement alternative	60 \$	25 \$
Coût des MCV		
• Infarctus du myocarde	-	10 042 \$
• Angine	-	3 429 \$
• Insuffisance coronarienne	-	10 865 \$
• Mort soudaine	-	Vie + 10 000 \$
• Mort non-soudaine	-	Vie
Coût des ESMIS		
• Myalgie	50 \$	} 50 \$ 10 000 \$ 100 000 \$
• Myosite	100 \$	
• Myopathie	200 \$	
• Rhabdomyolyse	100 000 \$	
Coût de la mortalité autre cause		
• Vie	-	5000 \$ x Nbre de mois de moins que sont jumeau
Caractéristiques du modèle		
• Nombre de cohorte	-	25
• Nombre de patients par cohorte	-	100 000
• Durée des cycles	1 mois	1 mois
• Durée du modèle	12 cycles	15 ans ou mort