

Département Prise en charge des maladies non transmissibles
Affections respiratoires chroniques et arthrites

Recommandations pour l'évaluation économique des traitements de l'ostéoporose

*Centre collaborateur de l'OMS pour les aspects de
Santé Publique des affections rhumatismales et de
l'ostéoporose, Liège, Belgique*



© World Health Organization 1999

This document is not a formal publication of the World Health Organization (WHO), and all rights are reserved by the Organization. The document may, however, be freely reviewed, abstracted, quoted, reproduced or translated, in part or in whole, but not for sale nor for use in conjunction with commercial purposes.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être commenté, résumé, reproduit ou traduit, partiellement ou en totalité, il ne saurait cependant l'être pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que les dits auteurs.

Recommandations pour l'évaluation économique des traitements de l'ostéoporose

Centre collaborateur de l'OMS pour les aspects de Santé Publique des affections rhumatismales et de l'ostéoporose, Liège, Belgique

Ces recommandations représentent les vues consensuelles du groupe d'experts suivant :

A. MARCINIAK, Sandwich, Royaume-Uni
W. BEN SEDRINE, Liège, Belgique
J. BEST, Palo Alto, Californie, Etats-Unis
F. CAULIN, Anthony, France
S. CORCAUD, Neuilly sur Seine, France
A. DAWSON, Windlesham, Royaume-Uni
D. ETHGEN, Cincinnati, Ohio, Etats-Unis
H.J. GATHON, Liège, Belgique
M. HAIM NEMERSON, Whitehouse, New Jersey, Etats-Unis
B. PASCHEN, Darmstadt, Allemagne
J.M. SPRAFKA, Cincinnati, Ohio, Etats-Unis
J.Y. REGINSTER, Liège, Belgique



TABLE DES MATIERES

RESUME	1
INTRODUCTION.....	3
PROBLEME A ETUDIER	3
PERSPECTIVE	3
POPULATION CIBLE.....	4
COMPARATEURS.....	4
RECOMMANDATIONS GENERALES	4
CONSEQUENCES A PRENDRE EN CONSIDERATION	4
Conséquences cliniques	4
Morbidité et mortalité	5
Conséquences non ostéoarticulaires.....	5
Mesures des conséquences globales sur l'état de santé	5
COUTS	6
Coûts directs médicaux.....	6
Coûts directs non médicaux.....	6
Coûts indirects.....	6
Coûts intangibles	7
Tableau 1	8
SOURCES DE DONNEES	9
MODELISATION	9
Extrapolation des résultats à d'autres populations traitées	9
Estimation du risque de fracture.....	10
Modélisation de l'effet du traitement en partant de critères d'évaluation intermédiaires ..	10
Incorporation des coûts de différentes sources.....	10
Extrapolation des effets au-delà de la durée de l'essai	11
<i>Patients qui arrêtent le traitement</i>	11
<i>Patients qui continuent le traitement</i>	11
Adaptation des données de l'essai clinique à la situation réelle	12
<i>De l'efficacité théorique à l'efficacité observée en situation pragmatique</i>	12
<i>Patients perdus de vue</i>	12
<i>Observance</i>	13
Techniques de modélisation.....	13
METHODES D'ANALYSE	13
Analyse de minimisation des coûts (AMC)	13
Analyse Coût-Efficacité (ACE)	13
Analyse Coût-Utilité(ACU).....	14
Analyse Coût-Bénéfice (ACB).....	14
HORIZON DE L'ANALYSE.....	14
Actualisation	15
PRISE EN COMPTE DE L'INCERTITUDE	15
Aperçu des méthodes	15
Analyse de sensibilité	16
Analyse statistique.....	17
CONCLUSION	17
BIBLIOGRAPHIE	18

RESUME

L'évaluation économique est un outil essentiel pour l'évaluation des interventions pharmacologiques. Comme cette évaluation est complexe, une méthodologie appropriée est indispensable à la crédibilité des résultats. La Fédération Internationale des Sociétés des Maladies du Squelette (IFSSD), à présent fusionnée avec la Fondation Européenne pour l'Ostéoporose (EFFO) pour constituer la Fondation Internationale contre l'Ostéoporose et les Maladies Ostéo-articulaires (IOF), a réuni un groupe de travail pour élaborer des recommandations. Le but de ces recommandations est de promouvoir la qualité scientifique et la cohérence des évaluations économiques dans le domaine de l'ostéoporose et d'aider les décideurs à optimiser leur choix en matière de politique de santé. Les experts ont fait les recommandations suivantes sur le plan méthodologique:

- Le *problème* à étudier doit être clairement posé et défini.
- La *perspective* doit correspondre à une audience appropriée. La *perspective sociétale* permet une évaluation d'ensemble et doit donc être prise en compte chaque fois que cela est possible.
- La *population cible* doit être clairement définie. L'intervention doit être étudiée dans la population pour laquelle l'indication a été obtenue ou sollicitée. Comme la prévalence de la maladie et les pratiques médicales varient selon les pays, le type de systèmes sanitaire et social, des données locales seront nécessaires pour étayer l'évaluation. On peut recourir à des modèles pour simuler l'impact économique du traitement sur différentes populations.
- Parmi les *comparateurs*, on étudiera l'option « pas de traitement » et les comparateurs les mieux adaptés aux exigences de chaque pays.
- Les *conséquences* à évaluer devraient toujours être basées sur des événements pertinents sur le plan économique, par exemple, au moins les fractures. Si l'on ne dispose de données cliniques que pour un certain type de fracture, on peut extrapoler à d'autres types de fractures si on possède des données qui le permettent. Dans les cas où les données d'efficacité clinique n'existent que pour des critères d'évaluation intermédiaires, on peut relier ces derniers aux critères finaux par une modélisation utilisant les données épidémiologiques. Des données réelles sur les fractures sont cependant préférables à toute extrapolation. Les fractures induisent une morbidité et une mortalité variables selon leur type. L'impact des fractures sur le bien-être du patient peut être étudié par des études de qualité de vie ou de mesure de l'utilité. Ultérieurement, ces données sur la qualité de vie ou sur l'utilité peuvent être combinées à l'analyse économique pour calculer un rapport coût-utilité.
- Les *coûts* à considérer sont ceux du dépistage et du diagnostic, de l'intervention elle-même (qui comprend le coût des médicaments, du suivi, des effets secondaires éventuels) et de l'ensemble des événements cliniques liés à la maladie (y compris les fractures et les troubles non ostéoarticulaires liés au traitement). Il faut également prendre en compte le coût des manifestations aiguës et des conséquences à long terme de la maladie. Les coûts indirects, en particulier le coût du temps passé par l'entourage, sont importants et il faut les prendre en

considération. Les résultats doivent être présentés avec et sans ces coûts indirects. Les résultats doivent d'ailleurs être présentés avec et sans les coûts résultant de l'augmentation de l'espérance de vie.

- Les *sources de données* à utiliser, sont dans un ordre décroissant de fiabilité, les données primaires, les données secondaires et l'opinion de groupes d'experts.
- On peut recourir à la *modélisation* pour extrapoler les coûts des données primaires et s'affranchir des limites inhérentes au contexte des essais cliniques. Il faut s'assurer que les données soient effectivement extrapolables.
- Les *méthodes d'analyse* à utiliser comprennent l'analyse coût-efficacité, qui doit constituer la base de l'analyse et l'analyse coût-utilité qui est la méthode de choix pour cerner toutes les conséquences de la pathologie.
- L'*horizon de l'analyse* dans le cas de l'ostéoporose doit théoriquement être choisi de manière à couvrir toute la vie de la population. Toutefois, il est à peu près certain que l'on ne disposera pas de données primaires sur une durée aussi longue. C'est pourquoi, le facteur temps doit être pris en compte dans l'évaluation pour extrapoler les coûts et les résultats au-delà de la durée de l'étude et pour tenir compte des changements qui pourraient survenir dans la prise en charge de la maladie, dans la démographie et dans l'épidémiologie.
- Il faut procéder à une *actualisation* en accord avec les recommandations locales.
- Les *sources d'incertitude*, qu'elles soient liées au recueil de données ou aux hypothèses, doivent être étudiées par une analyse de sensibilité et des analyses statistiques. En ce qui concerne l'observance, il faudra étudier différents cas de figure en procédant à une analyse de sensibilité.
- **Le groupe de travail conclut que l'évaluation économique peut être un élément important du processus décisionnel dans le cas de cette affection complexe, à condition de choisir une méthodologie appropriée et de la décrire de manière claire et détaillée.**

INTRODUCTION

L'évaluation économique est un outil essentiel pour évaluer les interventions pharmacologiques et comme il s'agit d'un exercice complexe, une méthodologie appropriée est indispensable à la crédibilité des résultats. La fédération internationale des sociétés des maladies du squelette (IFSSD), à présent fusionnée avec la Fondation Européenne pour l'Ostéoporose (EFFO) pour constituer la Fondation Internationale contre l'ostéoporose et les Maladies Ostéoarticulaires (IOF), a récemment réuni un groupe de travail chargé de faire des recommandations à ce sujet. Le but de ces recommandations est de promouvoir la qualité scientifique et la cohérence des évaluations économiques dans le domaine de l'ostéoporose et d'aider les décideurs à optimiser leurs choix en matière de politique de santé. Le groupe a utilisé comme définition de l'ostéoporose celle qui a été proposée en 1994¹ par l'Organisation Mondiale de la Santé. "L'ostéoporose est une maladie caractérisée par une faible masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux, induisant une plus grande fragilité osseuse et une augmentation consécutive du risque de fracture". A l'heure actuelle, la majorité des données mettant en évidence une relation entre densité minérale osseuse (DMO) et fractures provient d'études réalisées chez des femmes ménopausées. La relation entre DMO et fractures dans l'ostéoporose masculine et dans les autres formes cliniques (par exemple, l'ostéoporose iatrogène due aux glucocorticoïdes) est moins bien documentée. Ce ne sera que lorsque les données sur ces types d'ostéoporose existeront que l'on pourra évaluer si les méthodes recommandées ici sont extrapolables à d'autres types d'ostéoporose.

Les autorités chargées de l'enregistrement des médicaments évaluent l'efficacité, l'innocuité et la qualité des médicaments pour déterminer si l'on peut ou non autoriser leur usage à des fins médicales. Les recommandations du présent groupe de travail ne sont pas destinées à ces autorités mais à ceux qui procèdent à des évaluations économiques ou qui les évaluent, par exemple, les organismes qui décident du prix et du remboursement, les commissions d'inscription sur les formulaires, les associations de malades, les responsables de politiques de santé publique et les sociétés savantes.

Plusieurs recommandations sur les méthodologies pour l'évaluation économique ont déjà été élaborées ou proposées²⁻¹³. Le but de ce groupe de travail était d'émettre des recommandations portant spécifiquement sur l'évaluation économique du traitement de l'ostéoporose qui seraient conforme à l'esprit de ces recommandations générales.

PROBLEME A ETUDIER

Le problème faisant l'objet de l'évaluation doit être clairement défini, surtout en ce qui concerne le but de la recherche et la population étudiée.

PERSPECTIVE

Il faut indiquer quelle est la perspective adoptée dans l'étude. Elle doit être adaptée aux destinataires de l'analyse. Plusieurs perspectives peuvent être adoptées selon les décideurs concernés, mais la *perspective sociétale*, qui permet une évaluation d'ensemble, est recommandée dans le domaine de l'ostéoporose et il faut la présenter car les conséquences de la maladie s'étendent bien au-delà du système de santé.

POPULATION CIBLE

Pour faciliter les comparaisons, la population sur laquelle porte l'évaluation doit être clairement définie et il est recommandé, dans un premier temps, de baser l'évaluation économique sur une population identique à celle des essais cliniques. Il faut en outre que l'évaluation soit adaptée à la population pour laquelle l'indication a été obtenue ou sollicitée. L'analyse de sensibilité permet une simulation sur d'autres populations en faisant varier les facteurs de risque comme par exemple la DMO, les antécédents de fractures ou l'âge.

COMPARATEURS

Le traitement étudié doit être comparé à l'option « pas de traitement » et aux comparateurs les plus appropriés au contexte de chaque pays.

RECOMMANDATIONS GENERALES

Pour les coûts et les bénéfices, les règles habituelles d'évaluation économique doivent s'appliquer:

- Il faut faire une analyse incrémentale (différentielle).
- Les coûts et les conséquences doivent concerner la même population; cependant, dans les cas où cela n'est pas possible, les sources de données doivent être claires et il faut en vérifier l'applicabilité.
- Il faut éviter de compter deux fois les coûts ou les bénéfices au numérateur et au dénominateur.

CONSEQUENCES A PRENDRE EN CONSIDERATION

Il faut procéder à une analyse incrémentale des conséquences qui permette d'évaluer les différences entre alternatives thérapeutiques. Les diverses conséquences à prendre en considération sont étudiées ci-après :

Conséquences cliniques

Lorsqu'on effectue une évaluation économique de l'impact de différentes thérapies sur les diverses conséquences d'une maladie, c'est toujours le ou les critères d'évaluation finaux de cette maladie qu'il faut prendre en considération, c'est-à-dire pour l'ostéoporose, le nombre de patients ayant de nouvelles fractures (idéalement tous les types de fractures) et la mortalité. Cependant, on pourra trouver de nombreuses études cliniques qui utilisent des critères d'évaluation intermédiaires (ou de substitution) pour évaluer la réduction du risque de fracture, comme la DMO, qui généralement ne se prêtent pas directement à une analyse économique. Il faut que l'existence d'une relation entre ces critères d'évaluation

intermédiaires et les critères d'évaluation finaux soient clairement établis et il faut ensuite voir dans quelle mesure on peut l'utiliser. Quand on ne dispose de preuves que pour un seul type de fracture (par exemple, fracture vertébrale) dans un essai clinique, il est possible de recourir à la modélisation pour estimer l'effet de l'intervention sur d'autres types de fractures, en s'appuyant sur les relations épidémiologiques qui ont pu être établies entre eux.

Si l'on prend l'incidence des fractures comme critère d'évaluation, il faut donner une définition claire de la fracture, notamment dans le cas des fractures vertébrales dont la définition est complexe. De plus, il arrive qu'un patient ne consulte qu'après la survenue de plusieurs fractures. C'est pourquoi la comparaison des différents traitements implique des méthodes d'évaluation identiques. L'analyse doit être basée sur le nombre de femmes ayant eu une fracture et non sur le nombre de fractures.

Morbidité et Mortalité

La morbidité et la mortalité dépendent du type de fracture. Une fracture du col du fémur détermine une morbidité et une mortalité importantes; une fracture vertébrale affecte davantage la morbidité que la mortalité et une fracture de poignet ne touche que la morbidité sans aucun impact sur le pronostic vital¹⁴. Pour mesurer la mortalité, on utilisera le nombre d'années de vie sauvées plutôt que le nombre de décès évités.

Conséquences non ostéoarticulaires

L'analyse doit prendre en compte les conséquences des interventions pour la santé, même si certaines de ces conséquences ne sont pas de nature ostéoarticulaire.

Mesure des conséquences globales sur l'état de santé

Il faut prendre en considération les conséquences qui correspondent à l'effet global du traitement sur la vie des patients, mesuré par des critères d'évaluation finaux, par exemple les années de vie gagnées et les années de vie pondérées en fonction de leur qualité (QALYs) pour prendre en compte toutes les conséquences de l'intervention. Ces deux méthodes d'analyse permettent de comparer les rapports coût-efficacité des différentes interventions dans différentes situations cliniques, mais la seconde est préférable pour prendre en compte la morbidité associée aux fractures vertébrales ou aux fractures du poignet.

Il convient de présenter les résultats exprimés en années de vie gagnées, qui doivent intégrer les données concernant la qualité de vie (par ex. les QALY gagnées). Cependant, il faut présenter ces résultats à la fois avant et après pondération en fonction de la qualité de vie. Les instruments utilisés doivent être convenablement validés et traduits et s'appuyer sur des échelles de cotation et des tests statistiques reconnus. Les outils de mesure doivent être réservés à l'usage auquel ils étaient destinés (par exemple, on ne peut pas établir un score global au moyen d'un instrument multidimensionnel sans que la pondération des dimensions n'ait été validée.

On peut recourir à un instrument générique pour mesurer l'impact d'une intervention sur une population de patients et ce type d'instrument est intéressant parce qu'on peut s'en servir pour toute une gamme d'interventions ou d'états de santé. Cependant, on obtient

souvent une meilleure sensibilité avec un instrument spécifique d'une maladie ou d'une localisation.

La mesure de l'utilité est très utile pour estimer les conséquences globales de paramètres multiples sur la qualité de vie liée à la santé du patient et pour procéder à une analyse coût-utilité. Elle est particulièrement intéressante pour intégrer les diverses conséquences des différentes fractures, vertébrales et autres ; cependant, en raison de la nature relativement expérimentale de ce domaine (avec différentes méthodologies, notamment *jeu de hasard idéalisé* ("standard gamble"), *marchandage temps* ("time-trade-off") et *échelle visuelle analogique* ("visual analogue scale ")¹², il faut en examiner les résultats avec précaution.

COÛTS

- L'évaluation économique doit prendre en considération le coût du dépistage et du diagnostic, de l'intervention (notamment les médicaments, le suivi, les effets secondaires éventuels) et des événements cliniques liés à la maladie (y compris les fractures et les événements non ostéoarticulaires liés à l'intervention).
- Une évaluation complète doit incorporer le coût des conséquences immédiates des événements cliniques évoqués plus haut (par exemple, hospitalisation pour fractures, chirurgie, médicaments) et les conséquences à long terme de la maladie (par exemple, modification du traitement, invalidité, dépendance, placement en institution, mortalité¹⁵).

Il est recommandé de recueillir et de présenter les unités de ressources du système de soins consommées avant de calculer les coûts. Bien sûr, ces coûts doivent être rapportés au contexte local et ne peuvent pas être transposés d'un pays à un autre par simple application du taux de change des devises correspondantes.

Les méthodes de calcul des coûts et les hypothèses sur lesquelles elles s'appuient doivent être explicitées et il faut s'assurer qu'elles sont pertinentes compte tenu du point de vue choisi et des recommandations locales. Il faut toujours indiquer quelles valeurs unitaires on utilise et quelle est l'origine des données sur lesquelles on se fonde. Les coûts d'opportunité sont préférables; cependant, on est souvent contraint d'utiliser les prix observés comme substituts aux coûts d'opportunité.

Les interventions influent sur différents types de coûts qu'il faut évaluer dans la mesure du possible (quelques exemples figurent au tableau 1 de la page suivante).

Coûts directs médicaux

Les coûts directs médicaux correspondent aux services et biens consommés pour le traitement de la pathologie ou des conséquences de la pathologie (médicaments, hôpital, institution). Leur inclusion dans les analyses d'économie de la santé est universellement acceptée et ne fait pas l'objet de controverses.

Tableau 1: Coûts à inclure dans les évaluations économiques de l'ostéoporose*

Origine du coût	Unité de Mesure
Traitement des fractures	
Soins ambulatoires	Consultations médicales
	Radiographies
	Examens de laboratoire
	Consultations externes
	Visites au service d'urgence
Médicaments et effets secondaires	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
	Hypnotiques
Soins hospitaliers	Durée du séjour
	Visites médicales
	Radiologie
	Chirurgie
	Physiothérapie
	Autres services spécialisés
Jours de travail ou d'autres activités perdus	Nombre de jours
Réadaptation après fracture	
Soins médicaux en établissement de soins et centre de réadaptation	Durée de séjour
	Visites médicales
	Physiothérapie
	Autres services spécialisés
Soins médicaux à domicile (assistance spécialisée)	Visites d'auxiliaires médicaux
Soins médicaux	Physiothérapie
	Équipement médical (ex: fauteuil roulant, déambulateur)
Autres prestations (aide ménagère, transports, portage de repas)	Unités/fréquence de l'utilisation des Services (x coût par service)
	Temps passé par des professionnels
Soins informels (assistance de l'entourage)	Nombre d'heures
Temps passé par un proche au ménage, à la préparation des repas, à la toilette et autres	
Jours de travail ou d'autres activités perdus	Nombre de jours
<p><i>* Les coûts qui figurent dans ce tableau sont donnés uniquement à titre d'exemple et la liste n'en est pas exhaustive. Les coûts considérés dans chaque étude doivent être adaptés à la perspective choisie et au pays pour lequel l'étude est conduite.</i></p>	

Coûts directs non médicaux

Les coûts directs non médicaux incluent les coûts des autres moyens mis en oeuvre pour le traitement (par exemple, transports, aide ménagère), non liés directement au traitement de la maladie mais résultant de ce traitement. Ils devraient aussi être inclus dans l'analyse mais la difficulté de leur mesure fait qu'ils le sont moins souvent.

Coûts indirects

Les coûts indirects sont ceux liés aux pertes de temps et de production dues à la maladie (temps de travail, décès prématuré, temps passé par l'entourage).

Ces coûts sont importants pour le patient et doivent donc être pris en compte; cependant, les problèmes méthodologiques pour la mesure de ces coûts ne sont pas encore résolus. Les recommandations concernant l'inclusion des coûts indirects varient et c'est la raison pour laquelle il faut présenter les résultats, à la fois avec et sans ces coûts indirects.

Les coûts indirects doivent être présentés comme des unités physiques (par exemple, jours de travail perdus ou jours d'activités quotidiennes perdus). Les coûts indirects varient selon que les patients se trouvent à tel ou tel stade de leur existence. Ainsi, on ne devra donc pas s'intéresser uniquement aux pertes de journées de travail, mais aussi au temps perdu pour les loisirs et aux modifications de la vie familiale qui sont importantes pour le patient. De plus, chez les patients jeunes, certaines fractures comme celle du poignet, auront un impact en terme de temps de travail perdu supérieur à ce qu'il serait chez des personnes plus âgées, habituellement retraitées.

Les personnes de l'entourage qui soignent les patients atteints de fractures peuvent leur consacrer un temps considérable. Bien qu'il soit difficile d'attribuer à ce temps une valeur, il faudrait en tenir compte. Il faut encourager les études sur l'impact du temps passé en soins aux malades par leur entourage.

Coûts intangibles

Il s'agit des coûts liés à la douleur et à la diminution de qualité de vie que l'on ne peut pas exprimer en termes monétaires. En pratique, ces coûts intangibles sont intégrés dans le dénominateur du rapport coût-utilité évoqué plus loin.

SOURCES DE DONNEES

Les sources de données cliniques, épidémiologiques ou concernant l'utilisation des ressources des systèmes de santé devraient toujours être transparentes et il faut en discuter la qualité. Il faut également vérifier la comparabilité des données en fonction des populations de patients et des interventions évaluées. Les sources de données utilisables sont les suivantes (par ordre de fiabilité décroissante) :

- Sources primaires - par exemple études économiques sur le sujet (avec mention des coûts et des conséquences) ; essais cliniques randomisés de grande taille ; méta-analyses de ces essais ; méta-analyses de ces essais et d'essais moins rigoureux ; enquêtes épidémiologiques ; essais cliniques sur un échantillon réduit.
- Sources secondaires - par exemple études rétrospectives ; analyse de la bibliographie ; opinions consensuelles d'experts.

On recommande une approche dynamique de l'évaluation : les données primaires doivent remplacer les données secondaires dès qu'elles deviennent disponibles. Comme les modalités de traitement varient selon les systèmes de santé, il faut recourir autant que possible à des données émanant du pays même. On peut cependant utiliser des données internationales à condition de s'assurer qu'elles sont applicables à la population qui fait l'objet de l'étude.

MODELISATION

En ayant recours à des modèles, il est possible d'intégrer les données secondaires aux données primaires (par exemple, l'effet de l'intervention sur des populations qui ne sont pas spécifiquement étudiées dans l'essai clinique ou les conséquences de l'intervention au-delà de la durée de l'essai). En outre, pour ce qui est de l'analyse elle-même, les modèles sont utiles pour décrire la succession des événements cliniques, la progression de la maladie, les événements résultant de la maladie ou de l'intervention⁵, ou encore les modalités de traitement. Les conditions spécifiques de l'utilisation de modèles pour l'évaluation économique des interventions sur l'ostéoporose est discuté ci-dessous.

Extrapolation des résultats à d'autres populations traitées

La population qui fait l'objet d'un essai clinique est nécessairement plus restreinte que la population générale et elle n'en est pas forcément représentative. Les données relatives aux coûts et aux conséquences calculées à partir de cette population sont extrapolables à d'autres populations dans les deux cas suivants :

- application des résultats à une population plus restreinte et plus homogène pour laquelle on peut attendre des résultats différents en termes de coût-efficacité.
- application des résultats à l'ensemble du pays pour voir quelles seront les implications financières de l'intervention pour le système de santé.

Dans les deux cas, les hypothèses doivent être claires et soigneusement testées lors de l'analyse de sensibilité.

Estimation du risque de fracture

L'idéal serait de pouvoir disposer de données sur le risque de fracture pour chaque sous-population et chaque type de fracture. Quand ce n'est pas le cas, on peut recourir à la modélisation pour extrapoler des données d'une sous-population ou d'un type de fracture à un(e) autre, à condition que le lien entre les deux soit clairement identifié. Le risque annuel de fracture peut être calculé à l'aide d'équations de risque à plusieurs variables aléatoires faisant intervenir des facteurs comme l'âge, la DMO et les antécédents de fractures^{16,17}. Une méthode plus directe consiste à estimer le risque de fracture spécifique pour l'âge en se basant sur les données qui figurent dans les registres d'entrée et de sortie des hôpitaux nationaux¹⁸ ou encore sur des données épidémiologiques. Cependant, l'utilisation des taux de fractures spécifiques pour l'âge ne permet pas toujours d'analyser les sous-populations définies par rapport au risque encouru et la probabilité que le traitement soit bénéfique. Par exemple, les équations de risque permettraient d'étudier l'impact du traitement sur des femmes qui ont une DMO faible (de 2 à 2,5 écarts-types au-dessous de la moyenne) alors que le recours aux taux d'incidence ne le permet pas forcément.

Modélisation de l'effet du traitement en partant de critères d'évaluation intermédiaires

Quand on ne dispose pas de données cliniques se présentant sous forme de critères d'évaluation finaux, ces derniers peuvent être modélisés à partir de critères intermédiaires. Cependant, il faut admettre que plus on recourt à la modélisation, plus les risques d'erreur augmentent et il vaut donc mieux utiliser les critères finaux plutôt que de procéder à une modélisation complexe de la relation entre les critères intermédiaires et les critères finaux.

La modification du risque par l'intervention dans une population peut être immédiate, progressive ou ne se manifester qu'avec un certain délai. On ne dispose pas de données permettant de juger du réalisme de telle méthode de modélisation par rapport à telle autre; la variabilité de la modification du risque observée dans l'essai clinique doit être testée lors de l'analyse de sensibilité.

Du fait qu'on dispose désormais de données sur l'effet de certains traitements sur l'incidence des fractures¹⁹⁻²³, la nécessité de modéliser l'effet thérapeutique par extrapolation (variation de la DMO extrapolée en variation du risque de fracture) est moindre pour ces produits¹⁶. La réduction du risque de fracture observée lors des essais cliniques avec ces produits est directement applicable à la probabilité de fracture spécifique à la tranche d'âge concernée¹⁷.

Cependant, il peut s'avérer nécessaire de modéliser la relation entre DMO et risque de fracture pour les études cliniques de médicaments pour lesquels on ne dispose pas de données sur l'incidence des fractures (surtout ceux enregistrés sans données sur les fractures) et pour les essais sur échantillon de taille réduite. Il peut aussi être utile de modéliser la relation entre fracture et mortalité.

Incorporation de coûts de différentes sources

Il peut être nécessaire de modéliser les coûts dans les cas suivants :

- Quand les données sur les coûts et les conséquences n'ont pas été recueillies de la même manière ; dans ce cas, il faut discuter les différences entre les diverses sources (population et environnement clinique).
- Quand les données relatives à l'utilisation des ressources et celles qui concernent les coûts unitaires ont été obtenues dans des contextes de systèmes de soins différents ; dans ce cas, il faut vérifier que ces contextes sont similaires.
- Quand la conception de l'essai clinique n'est pas compatible avec les exigences de l'évaluation économique (voir *Patients perdus de vue* dans le paragraphe *Adaptation des données de l'essai clinique à la situation réelle* ci-dessous).
- Quand on n'a pas recueilli de données de coût détaillées durant l'essai clinique, et que les résultats d'études plus détaillées sont indispensables pour compléter l'évaluation.
- Quand un recueil prospectif des coûts à long terme n'a pas été possible lors de l'étude.

Quand les données de coût ne sont pas recueillies de façon prospective, on peut recourir aux techniques d'analyse de décision pour intégrer les coûts. Dans ce cas, il faut soigneusement vérifier l'applicabilité des données utilisées à la population étudiée et au système sanitaire et social local.

Extrapolation des effets au-delà de la durée de l'essai

Un protocole d'essai clinique stipule la durée du traitement pendant la durée de l'étude. Après la fin de l'essai, la poursuite ou non du traitement dépendra des recommandations médicales et de la motivation des patients. En pratique clinique réelle, la population inclut des patients qui ont différents degrés d'observance et différentes durées de traitement.

Patients qui arrêtent le traitement

On a peu de données sur la modification du risque de fracture après l'arrêt du traitement. On peut modéliser deux scénarios extrêmes :

- Tout le bénéfice est immédiatement perdu (le risque relatif de fracture monte à 1,0 immédiatement après l'arrêt du traitement).
- Le risque relatif de fracture reste au niveau observé à la fin de l'étude¹⁷.

Comme aucun de ces scénarios ne semble entièrement plausible, il est sans doute préférable d'envisager un scénario intermédiaire (par exemple, le risque relatif de fracture

augmente de façon linéaire jusqu'à la mort; à ce stade, le risque relatif est censé être égal à 1, lors de la dernière année de vie). Il faut tester les différents scénarios plausibles.

Patients qui continuent le traitement

Certains traitements sont censés être poursuivis indéfiniment. Cependant, les essais cliniques ont une durée nécessairement limitée. On peut de la même manière envisager deux scénarios extrêmes :

- La poursuite du traitement n'apporte pas de bénéfice supplémentaire (par exemple, le risque relatif de fracture atteint un plateau et la poursuite du traitement ne sert qu'à conserver le bénéfice acquis).
- Le risque relatif de fracture continue à diminuer selon les modalités observées durant l'essai.

Encore une fois, comme aucun de ces scénarios ne semble entièrement plausible, il est sans doute préférable d'envisager un scénario intermédiaire (le risque relatif de fracture diminue à un taux marginal décroissant). Il faut tester et présenter les différentes hypothèses.

On peut envisager d'autres scénarios, par exemple, administration chronique ou séquentielle pendant toute la vie ou pendant un certain nombre d'années; usage prolongé amenant une inversion du risque, effets sur d'autres facteurs de risque.

Seul le suivi à plus long terme des patients permettrait une meilleure compréhension de l'impact de l'arrêt ou de la poursuite prolongée du traitement. Tant que nous ne disposons pas de données, nous sommes réduits à émettre des hypothèses sur ce qui se passe au-delà de la période pour laquelle nous avons des données et il faut clairement énoncer ces hypothèses dans le rapport. Dans tous les cas, il faut modéliser de nombreux paramètres: efficacité, innocuité, observance et, pour les traitements séquentiels, la durée des cures et les interruptions du traitement. L'impact de ces hypothèses sur les résultats doit être testé lors de l'analyse de sensibilité.

Adaptation des données de l'essai clinique à la situation réelle

De l'efficacité théorique à l'efficacité observée en situation pragmatique

Dans les essais cliniques relatifs à l'ostéoporose, c'est l'efficacité théorique d'un médicament (c'est-à-dire les résultats qu'il donne dans des circonstances idéales) que l'on évalue, car ces essais sont effectués dans des centres très spécialisés où la prise en charge du patient est plus intensive (par exemple, plus de consultations et d'exams pour tous les patients) que ce que l'on considère habituellement comme nécessaire en pratique clinique. Il en résulte une observance généralement meilleure qu'en pratique clinique, d'où un effet thérapeutique optimal. De plus, l'effet du médicament est souvent comparé à celui d'un placebo, qui peut être différent de celui de l'absence de traitement en pratique clinique. Enfin, dans les essais sur l'ostéoporose, le groupe placebo reçoit souvent une supplémentation en calcium, alors qu'en pratique clinique, le calcium n'est pas toujours prescrit et même s'il l'est, les doses peuvent varier et les malades n'acceptent ou ne suivent pas tous le traitement de la même manière. En raison des éventuelles

discordances entre l'efficacité théorique du médicament lors de l'essai et son efficacité constatée en pratique clinique, une modélisation recourant à des sources de données supplémentaires peut être utile pour adapter les données des essais cliniques à la pratique habituelle.

Patients perdus de vue

Les patients peuvent interrompre leur participation à l'essai clinique soit volontairement, soit à cause du protocole. Ces patients diffèrent sensiblement de ceux qui continuent l'essai pour ce qui est des coûts et des conséquences générés. De plus, les taux de perdus de vue et leurs raisons peuvent différer d'un groupe à l'autre. La modélisation est utile pour tenir compte de ces patients perdus de vue et on peut appliquer les méthodes décrites ci-dessus dans le paragraphe *Extrapolation des effets au-delà de la durée de l'essai*.

Observance

L'observance tend à être meilleure dans le contexte d'un essai qu'en pratique clinique car la surveillance est plus rigoureuse et la durée du traitement plus courte. L'analyse de sensibilité doit prendre en compte différentes hypothèses concernant l'observance.

Techniques de modélisation

En économie de la santé, le modèle de simulation utilisé aux fins de l'analyse doit être à la fois complet et valable. Le modèle de simulation de Markov décrivant le passage par différents états de santé est très largement utilisé et son application à l'ostéoporose a fait l'objet d'un certain nombre de publications^{16,17,18}. Ce type de modèle peut se décrire comme suit: un certain nombre de patients identiques (cohorte) entrent dans le modèle en deux groupes (ceux qui bénéficient de l'intervention et ceux qui n'en bénéficient pas) et passent d'un état de santé à un autre sur une période de temps déterminée (par exemple, un an). En ce qui concerne l'ostéoporose, ces différents états peuvent être par exemple le décès pour toutes causes, le décès consécutif à une fracture du col du fémur, la résidence en institution, l'invalidité et le retour à l'état précédant la fracture. La probabilité que les patients de chaque cohorte (groupe de traitement) atteigne un état de santé déterminé au cours de chaque période de temps peut être tirée de l'essai clinique ou de données secondaires. On peut répéter l'opération sur un nombre défini de cycles (par exemple 20 ans), jusqu'à ce que tous les patients soient décédés donc éliminés de la cohorte, ou jusqu'à ce que le changement en termes d'utilité cumulée entre les cycles tombe en dessous d'une certaine valeur. Des coûts et des niveaux d'utilité peuvent être attribués aux différents états de santé. Ce modèle permet de calculer le nombre de patients qui passent d'un état de santé à l'autre en y associant les coûts et les conséquences correspondants et de calculer ainsi le nombre total de conséquences (événements, années de vie, QALYs) et les coûts totaux. Ce modèle permet de comparer les deux groupes en fonction des résultats obtenus.

METHODES D'ANALYSE

L'application des quatre méthodes d'analyse les plus utilisées en économie de la santé est discutée ci-dessous dans le cas des interventions dans l'ostéoporose.

Analyse de minimisation des coûts (AMC)

L'analyse de minimisation des coûts (AMC) se justifie quand on peut démontrer que les résultats (efficacité et innocuité) de deux thérapies et les populations chez lesquelles on les a évaluées sont équivalents. Par exemple, l'augmentation de la DMO, la diminution du risque de fracture et la nature des effets secondaires doivent être similaires pour les deux médicaments, tout comme la DMO de départ et le risque de fracture dans les deux groupes de traitement. Comme il est peu probable que les populations étudiées et les résultats de deux interventions dans deux essais cliniques différents soient rigoureusement identiques, ce type d'analyse ne s'utilisera que rarement et on ne l'appliquera qu'avec la plus grande prudence à l'évaluation économique des interventions sur l'ostéoporose.

Analyse Coût-Efficacité (ACE)

Dans une analyse coût-efficacité (ACE) on examine et on compare les coûts et les conséquences de deux interventions ayant des conséquences de même nature. Cette méthode est la plus utilisée en économie de la santé et dans le domaine de l'ostéoporose en particulier car elle a l'avantage de conserver les conséquences sous forme d'unités physiques (par exemple, "années de vie sauvées", "fractures évitées"). Si on ne considère que la morbidité (réduction de l'incidence des fractures) dans l'ostéoporose, l'ACE est sans doute la meilleure méthode, résultant en un rapport coût/efficacité : le "coût par fracture évitée". Cependant, si l'on considère la mortalité, l'ACE ne s'impose comme la meilleure méthode que s'il est pertinent de ne considérer que la seule survie (le "coût par année de vie sauvée" étant alors le rapport coût/efficacité le plus approprié). Comme l'ostéoporose est une maladie qui affecte la qualité de vie du patient et sa survie, l'ACE ne rend pas intégralement compte de l'impact de l'intervention. Cependant, elle constitue la base de l'analyse et le fondement de l'analyse coût-utilité, décrite ci-dessous.

Analyse Coût-Utilité (ACU)

Dans une analyse coût-utilité (ACU) on ajuste les années de vie gagnées obtenues par l'ACE en leur appliquant des coefficients d'utilité. Dans l'ostéoporose, l'ACU est la méthode de choix qui permet de saisir tous les aspects des résultats. Par exemple, l'association entre fracture du col du fémur et réduction de la survie et de la qualité de vie est bien documentée, mais cette fracture survient moins souvent que les fractures des vertèbres ou des poignets. Bien que ces dernières aient un impact sur la qualité de vie, elles ont peu d'effet direct sur la survie. Si l'on prend en considération à la fois les implications en matière de survie et de qualité de vie des divers types de fracture et de leur prévention, l'ACU fournit une évaluation plus complète que l'ACE.

Analyse Coût-Bénéfice (ACB)

Dans une analyse coût-bénéfice (ACB), on compare le coût d'une intervention avec ses résultats exprimés en termes monétaires. Du fait que les coûts et les conséquences sont exprimés en termes monétaires, il est possible d'évaluer le bénéfice net d'une intervention sans comparaison explicite à une autre intervention. En d'autres termes, si les bénéfices attendus de l'intervention dépassent les coûts attendus, alors l'intervention est justifiée (si l'on estime que les fonds sont suffisants). L'ACB est rarement utilisée dans le domaine de la santé sauf dans des cas limités de prévention primaire (par exemple, les

vaccinations), en premier lieu à cause de la difficulté à attribuer une valeur monétaire à des conséquences comme "amélioration de la survie" ou "meilleure qualité de vie". La méthodologie dite d'« évaluation contingente » consiste à effectuer les évaluations en termes monétaires en utilisant la propension du consommateur à payer pour les résultats attendus (mesurée par un questionnaire) mais pour des raisons évidentes, cette méthode connaît les mêmes limites que l'évaluation de l'utilité. Il faut cependant reconnaître qu'ACU et ACB apparaissent très proches si l'on souhaite comparer leurs résultats à une valeur de référence ou à une valeur seuil. L'ACB peut être un outil utile et pourrait être plus souvent utilisée à l'avenir. L'ACB partielle peut être intéressante pour évaluer les résultats économiques pour une conséquence particulière. Mais pour le moment, cette méthode est d'usage limité dans le domaine de la santé.

Quelle que soit la méthode d'analyse utilisée, d'autres éléments doivent être pris en compte pour la prise de décision, en fonction des priorités des différents interlocuteurs (considérations budgétaires).

HORIZON DE L'ANALYSE

Comme l'ostéoporose est une maladie qui évolue pendant une longue période et que les interventions à visée préventive ou curative sont susceptibles de commencer à un âge relativement jeune (ou même très tôt en cas de prévention primaire), l'horizon de l'analyse économique constitue une question importante. Idéalement, l'analyse économique devrait correspondre à l'espérance de vie de la population étudiée.

Cependant, l'étude d'une période qui va au-delà de la durée de l'essai clinique rend l'évaluation plus aléatoire. En fait, pendant les années de vie potentiellement gagnées par l'intervention, d'autres maladies que l'ostéoporose et ses conséquences peuvent survenir et générer des coûts. L'analyse doit montrer l'impact de l'intervention avec et sans les coûts potentiels résultant d'un allongement de l'espérance de vie. De plus, les thérapies utilisées pour traiter l'ostéoporose peuvent avoir un impact sur d'autres systèmes et par là, engendrer des coûts. Ces coûts doivent toujours être pris en compte dans l'analyse. D'autres questions relatives à l'horizon temporel de l'évaluation sont évoquées ci-dessous.

En premier lieu, il faut émettre des hypothèses sur les effets de l'intervention au-delà de la durée de l'essai clinique pour laquelle on dispose de données (voir *Extrapolation des effets au-delà de la durée de l'essai*). Deuxièmement, les modifications de la prise en charge de l'ostéoporose dans le futur pourraient avoir un impact sur les coûts. Par exemple, l'apparition de nouvelles techniques de mesure de la DMO pourrait diminuer le coût de cet examen dans la décennie à venir, ce qui pourrait réduire le coût du dépistage et de la surveillance et permettrait donc une intervention plus précoce. Cette intervention précoce pourrait à son tour diminuer le risque naturel de fracture et par là, modifier l'épidémiologie de la maladie et les conséquences futures des interventions. Enfin, des changements démographiques et épidémiologiques pourraient modifier les conséquences de l'intervention et il faut donc en tenir compte dans l'analyse de sensibilité.

Il est important que ces changements attendus soient pris en considération tant dans l'évaluation que dans l'analyse de sensibilité.

Actualisation

Comme l'analyse économique des interventions relatives à l'ostéoporose porte sur une longue période de temps, une actualisation des coûts est nécessaire. Cependant, comme l'actualisation des résultats est encore discutée, les résultats doivent être présentés avec et sans actualisation. Comme on le recommande la plupart du temps pour l'évaluation économique dans le domaine de la santé, l'analyse de sensibilité de ce paramètre doit utiliser différents taux d'actualisation²⁻¹¹. Le choix de ces taux doit s'opérer en fonction des recommandations locales. Cependant, pour permettre des comparaisons avec les études publiées (jusqu'à une époque récente, la plupart des analyses effectuées en économie de la santé utilisaient un taux de 5%), les coûts futurs doivent aussi être actualisés à raison de 5 % par an.

PRISE EN COMPTE DE L'INCERTITUDE

Aperçu des méthodes

Toutes les recommandations relatives aux évaluations économiques dans le domaine de la santé insistent sur la nécessité de tenir compte de l'incertitude qui peut entacher les paramètres utilisés dans les évaluations ainsi que la structure des modèles²⁻¹². C'est particulièrement important dans le domaine de l'ostéoporose où, comme il a été discuté ci-dessus, de nombreux paramètres utilisés pour les évaluations, de même que la structure des modèles, sont entachés d'incertitude. Il est utile de classer les facteurs d'incertitude en deux catégories: ceux qui tiennent au recueil des données primaires et ceux qui tiennent aux hypothèses. Dans la plupart des études pharmaco-économiques, cependant, l'incertitude liée aux hypothèses est bien plus importante que celle qui provient du recueil des données primaires. C'est pourquoi la discussion qui suit se concentrera uniquement sur l'incertitude liée aux hypothèses. Pour traiter le problème de l'incertitude, on a habituellement recours à une analyse de sensibilité et à une analyse statistique¹³.

Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité consiste à faire varier la valeur des paramètres critiques par rapport aux valeurs initialement utilisées dans l'évaluation. Les paramètres critiques sont ceux qui apparaissent comme étant à la fois les variables clés de l'évaluation économique et les plus affectés par l'incertitude. La fourchette de variation doit être à la fois plausible et justifiée. Si les résultats sont insensibles à la variation raisonnable d'un paramètre, alors la conclusion de l'évaluation peut être considérée comme "robuste" vis-à-vis de ce paramètre. Si les résultats principaux sont sensibles aux valeurs choisies parmi une gamme d'hypothèses plausibles, alors les conclusions ne sont pas robustes¹³. L'analyse de sensibilité permet souvent d'attirer l'attention sur les variables critiques et de poser la question du besoin de données meilleures ou plus précises¹³. Au nombre des paramètres à soumettre à une analyse de sensibilité figurent les suivants:

- *Coût des fractures par tranche d'âge.* Comme ces données émanent essentiellement de la modélisation, se reporter plus haut à la section *Extrapolation des résultats à d'autres populations traitées.*

- *Taux d'actualisation.* Il faut utiliser un taux de zéro et un taux de 5% pour assurer la comparabilité aux études antérieures. Il faut aussi utiliser d'autres valeurs du taux comme le recommandent actuellement différents pays³⁻¹³.
- *Effet du traitement selon la stratification par âge et la DMO initiale.* Ce paramètre est à étudier lorsque la population sur laquelle porte l'évaluation économique diffère de celle de l'essai clinique (voir ci-dessus *Extrapolation des résultats à d'autres populations traitées*).
- *Effet du traitement et coûts en pratique clinique.* Cette analyse devrait permettre de prendre en compte l'incertitude liée à des facteurs comme par exemple l'observance, qui peuvent ne pas être identiques selon qu'il s'agit d'un essai clinique ou de la pratique clinique en situation réelle (voir ci-dessus *Adaptation des données de l'essai clinique à la situation réelle*).
- *Effet du traitement au-delà de la durée de l'essai.* Cette analyse doit permettre de traiter le problème de l'incertitude liée à la relation entre l'arrêt du traitement, sa poursuite et l'efficacité. Il peut être particulièrement intéressant de faire varier la durée du traitement et ses séquences (voir ci-dessus *Extrapolation des résultats au-delà de la durée de l'essai*).
- *Les modifications potentielles de la prise en charge de l'ostéoporose (voir Horizon de l'analyse), de la démographie de la population traitée et de l'épidémiologie de la maladie survenant dans les limites de l'horizon fixé pour l'analyse.*
- *Coûts dus à l'allongement de l'espérance de vie.*
- *Caractère de la modification du risque (immédiate, progressive, à long terme).*

Analyse statistique

Il est recommandé d'ajouter une analyse statistique à l'analyse de sensibilité pour traiter le problème de l'incertitude; il faut examiner les distributions statistiques et les intervalles de confiance des coûts et des conséquences. Une description détaillée de ces techniques sortirait du cadre de cette publication. Elle est développée ailleurs¹³.

CONCLUSION

L'évaluation économique est un outil de première importance pour l'évaluation des interventions dans l'ostéoporose involutive, notamment lorsque celles-ci impliquent des médicaments ostéotropes ou des produits agissant sur différents systèmes. Comme toutes les évaluations de ce type, les analyses économiques appliquées à cette maladie complexe requièrent une méthodologie bien définie. Les recommandations que le groupe de travail de l'IOF formule dans ce document devraient être utiles dans ce sens. Pour procéder à une évaluation pharmaco-économique approfondie et pertinente, il faut une

analyse à long terme qui tienne compte de facteurs pour lesquels nous ne disposons pas toujours d'informations complètes. La modélisation peut être utilisée pour que l'analyse reste valable malgré le caractère incomplet des données; l'évaluation doit ensuite être mise à jour au fur et à mesure de la disponibilité de nouvelles données. De cette façon, l'évaluation économique des interventions sur l'ostéoporose peut devenir une aide utile à la décision à côté d'outils plus traditionnels comme les évaluations de type risque-bénéfice. Ces recommandations sont destinées aux décideurs comme ceux qui ont la responsabilité de fixer les prix et les taux de remboursement, les commissions d'inscription sur les formulaires, les associations de malades, les responsables des politiques de santé publique et les sociétés savantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rapport d'un groupe d'étude de l'OMS: Evaluation du risque de fracture et son application au dépistage de l'ostéoporose post-ménopausique. OMS, Série de Rapports techniques, No 843, Genève, 1994.
2. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, Second Edition, Oxford University Press, 1997.
3. Detsky AS, Naglie IG. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1990; 328:805-808
4. Russell LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. *JAMA* 1996; 276(14):1172-1177
5. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 1996; 276(15):1253-1258
6. Siegel JE, Weinstein MC, Russell LB, Gold MR. Recommendations for reporting cost-effectiveness analyses. *JAMA* 1996;276(16):1339-1341
7. Australian Commonwealth Department of Human Services and Health. Guidelines for the pharmaceutical industry on preparation of submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; including major submissions involving economic analyses. Canberra: Australian Government Publishing Service, 1995.
8. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCHOTA), Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals. 1st ed. Ottawa: CCHOTA, 1994.
9. England and Wales Department of Health. Guidelines on good practice in the conduct of economic evaluation of medicines. London: Department of Health, 1994.
10. Collège des Economistes de la Sante. Guidelines and recommendations for French pharmacoeconomic studies, La Lettre du College, Avril 1997
11. EU-Project: Harmonization of Methodology. Principles of good evaluation in clinical economic studies, 1995.
12. Dere W, Avouac B, Boers M, Buxton M, Christiansen C, Dawson A, Gennari C, Guillemin F, Lawetz H, Ormskov F, Roumagnac I, Reginster JY. Recommendations for the health economics analysis to be performed with a drug to be registered in prevention or treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1998;63:93-97
13. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press, 1996.
14. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993; 137:1001-1005
15. Phillips S, Fox N, Jacobs J, Wright WE. The direct medical costs of osteoporosis for American women age 45 and older. *Bone* 1988; 9:271-279
16. Tosteson ANA, Rosenthal DI, Melton LJ, Weinstein MC. Cost-effectiveness of screening perimenopausal white women for osteoporosis: bone densitometry and hormone replacement therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113:594-603
17. Jönsson B, Christiansen C, Johnell O, Hedbrandt J. Cost-effectiveness of fracture prevention in established osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1995; 5:136-142
18. Ankjaer-Jensen A, Johnell O. Prevention of osteoporosis: cost-effectiveness of different pharmaceutical treatments. *Osteoporosis Int* 1996; 6:265-275
19. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308:1081-1082
20. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE for the Fracture Intervention Trial Research Group: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348:1535-1541
21. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mineral density and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992; 305:556-561
22. Riggs BL, Seeman E, Hodgson SF, Taves DR, O'Fallon WM. Effects of fluoride/calcium regimen on vertebral fracture occurrence in post-menopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1982; 306:446-450

23. Pak CYC, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson RD, Pointdexter JR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123:401-408