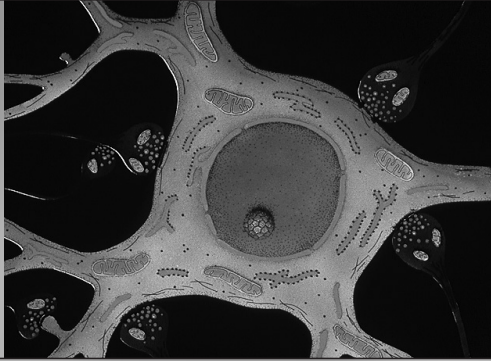


Supplément à Neurone 2007; Vol 12 (N°2)



# Pharmacoeconomie et antipsychotiques

Delatte B, Masson A, Floris M, De Nayer A,  
Pirson O, Domken M-A, Dubois V, Gillain B,  
Mallet L, Detraux J.

## SOMMAIRE

1.	Introduction	3
2.	La pharmacéconomie: définition	3
3.	La vie économique d'un médicament	3
4.	Types d'études économiques	3
4.1	Les études de minimisation des coûts (cost-minimization analysis/kosten-minimaliseringsanalyse)	5
4.2	Les études coûts-conséquences (cost-consequence analysis)	5
4.3	Les études coût-efficacité (cost-effectiveness analysis/kosten-effectiviteitsanalyse)	5
4.4	Les études coût-bénéfice ou coût-avantage (cost-benefit analysis/kosten-batenanalyse)	5
4.5	Les études coût-utilité (cost-utility analysis)	6
4.5.1.	Méthodes de révélation des préférences	6
4.5.1.1.	L'échelle visuelle analogique (visual analog scale, de visuele analoge schaal)	6
4.5.1.2.	Les méthodes de loteries ou la méthode du «jeux de hasard standardisé» (standard gamble)	6
4.5.1.3.	Le marchandage temps (time-trade-off)	6
4.5.1.4.	Les systèmes de classification des états de santé (generieke gezondheidsprofielen)	6
5.	Techniques de modélisation dans la schizophrénie	8
6.	Le concept de QALY	8
6.1	Définition	8
6.2	Difficultés	8
6.3	HYE (Healthy Years Equivalents) et DALY (Disability Adjusted Life Years)	9
7.	Les coûts	9
7.1.	Coûts directs	9
7.2.	Coûts indirects	9
7.3.	Coûts intangibles	9
8.	Le coût de la schizophrénie	9
8.1.	Généralités	9
8.2.	Les pays anglo-saxons	9
8.2.1.	Les Etats-Unis	9
8.2.2.	Le Royaume-Uni	9
8.2.3.	L'Australie	9
8.3.	L'Europe	9
8.4.	La Belgique	9
8.5.	Le coût de la schizophrénie et le GAF	10
9.	Le coût des antipsychotiques	10
9.1.	Implications pharmacoeconomiques des effets secondaires	10
9.2.	Implications pharmacoeconomiques de la toxicomanie	10
9.3.	Etudes pharmacoeconomiques concernant des antipsychotiques	10
9.3.1.	Etudes internationales	10
9.3.2.	Etudes belges	15
10.	Vérification de la robustesse des études économiques	16
10.1.	Eléments descriptifs de la pathologie et de la prise en charge, considérés en termes de santé publique et de dépenses de santé	16
10.2.	Choix du comparateur	16
10.3.	La perspective choisie	16
10.4.	Type d'analyse	16
10.5.	Méthodologie d'études pharmacoeconomiques	17
10.6.	Panels d'experts	17
10.7.	Les différents types de coûts pris en compte	17
10.8.	Analyse incrémentale (différentielle)	17
10.9.	L'horizon temporel	17
10.10.	Analyse de sensibilité	17
10.11.	Actualisation des coûts et des bénéfices	17
10.12.	Facteurs confondants	17
10.13.	Science ou marketing	18
11.	L'impact économique de la pharmacie clinique: possibilités en Belgique	18
12.	Système de remboursement de référence et contrôle de la prescription en Belgique	18
12.1.	Critiques	19
12.1.1.	L'absurdité du système de classification	19
12.1.2.	Les génériques: identiques ou non à l'original?	19
12.1.3.	La schizophrénie, l'adhésion et les génériques	19
12.1.4.	La bio-équivalence des génériques dans la schizophrénie	20
13.	Forfaitarisation des spécialités pharmaceutiques dans les hôpitaux	20
14.	Conclusion	21

## 1. Introduction

La pharmacéconomie est devenue un domaine incontournable dans le monde de la santé. Elle constitue un outil indispensable pour de nombreux acteurs au sein de l'industrie pharmaceutique, des pouvoirs publics et du milieu médical (1). Dans l'interprétation des données il convient de toujours tenir compte de la spécificité individuelle de chaque pays qui est à prendre en considération, sans oublier que la plus grande part de la littérature est limitée au système économique anglo-saxon.

La pharmacéconomie est devenue un domaine incontournable dans le monde de la santé.

La schizophrénie constitue un important problème de santé publique de par sa prévalence (environ 1% de la population mondiale est atteint de schizophrénie à un moment de son existence) (2-7), mais aussi sa morbidité, et les ressources médico-économiques significatives (coûts directs et indirects) qu'elle absorbe (2-5). La schizophrénie est l'une des maladies psychiques les plus coûteuses. Les coûts liés à la prise en charge de la schizophrénie sont considérables: environ \$33 milliards aux Etats-Unis en 1993. Cette somme importante représente 2,5% du budget total de la santé de ce pays. Environ la moitié de ces dépenses est liée aux hospitalisations (4). Il semble que la schizophrénie en Belgique impose également une charge économique majeure sur la société. Plusieurs études réalisées en Belgique ont permis d'estimer l'incidence économique de la schizophrénie à environ 2% des dépenses totales de santé (8).

La schizophrénie génère des coûts directs comportant les hospitalisations, les visites médicales, les soins à domicile, les médicaments, les examens de laboratoire et les séjours institutionnels, autant de dépenses médicales prises en charge par la Sécurité sociale. Les coûts indirects, par ailleurs, correspondent au soutien apporté par la famille et constituent la partie la plus importante du coût total de la prise en charge. Il existe aussi un coût psychologique et émotionnel non mesurable supporté par les patients, les soignants et leur famille (= coûts intangibles) (9). Retenons aussi les coûts de non-productivité et l'importance des coûts de remplacement (allocations familiales majorées, ONEM).

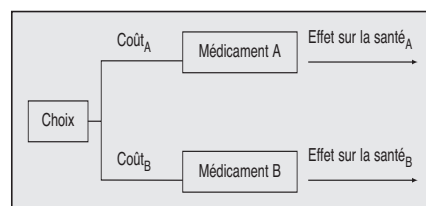
Depuis les dernières années, les nouveaux antipsychotiques constituent dans la clinique quotidienne le traitement de premier choix. Néanmoins, les nouveaux antipsychotiques sont beaucoup plus onéreux que les neuroleptiques conventionnels (10, 11). Par ailleurs, on suppose que ces nouveaux antipsychotiques entraîneraient une baisse significative des budgets de la santé, grâce à une diminution du nombre d'interventions coûteuses, comme les hospitalisations prolongées et fréquentes. De ce point de vue, nous

devons discuter des études pharmacoeconomiques publiées prenant en compte les coûts des médicaments eux-mêmes et par ailleurs, de la robustesse de ces études économiques, du système de remboursement de référence et du concept de la pharmacie clinique en Belgique.

Outre les coûts directs et indirects liés à la schizophrénie, d'autres engagements financiers tels que les allocations ou ceux que la famille doit consentir constituent une charge considérable. C'est l'ensemble de ces interventions qui doit être pris en compte dans la comparaison des neuroleptiques classiques et atypiques.

## 2. La pharmacéconomie: définition

**L'économie de la santé**, par le biais de l'évaluation économique, s'attache à comparer les résultats de diverses procédures thérapeutiques en fonction de leurs coûts. La **pharmacéconomie**, un sous-ensemble de l'économie de la santé, s'attache plus particulièrement à l'analyse comparative des interventions thérapeutiques médicamenteuses et, par extension, certains y incluent des interventions thérapeutiques non médicamenteuses. L'étude pharmacoeconomique tient compte des effets bénéfiques et nocifs sur la santé, de même que des coûts et avantages sociaux et économiques associés à un produit donné, ce dans le cadre du système de soins de santé où il est utilisé ou destiné à l'être (selon 12-14). En bref, une évaluation pharmacoeconomique est une analyse **comparative** de deux médicaments au moins, sur la base de leurs coûts et de leurs effets sur la santé (15).



Le choix du comparateur (le médicament B) est une étape clef dans l'évaluation pharmacoeconomique. Il doit s'agir d'un médicament standard ou usuel et du médicament le moins cher par unité de santé, c'est-à-dire le médicament le plus efficace (*efficiency/efficacite*)\*. Si on choisit un comparateur moins efficace, le traitement évalué peut apparaître plus efficace qu'il n'est en réalité, sans en préjuger de manière absolue.

Les analyses économiques doivent être basées sur des données issues d'essais cliniques, sources de rigueur scientifique: l'efficacité clinique («effectiveness») est préférée à l'efficacité expérimentale («efficacy»)(15).

### \* Efficience (*efficiency/efficacite*):

l'efficacité réelle en tenant compte du coût. Un médicament sera plus efficace qu'un autre s'il permet d'obtenir le même bénéfice thérapeutique avec un coût moindre.

**Efficacité réelle ou clinique (*effectiveness/doeltreffendheid, effectiviteit*):** l'effet du médicament sur la santé en pratique courante.

**Efficacité expérimentale (*efficacy/werkzaamheid*):** l'effet du médicament sur la santé obtenu dans des protocoles expérimentaux ou dans des situations de prise en charge contrôlée.

En conclusion, une étude pharmacoeconomique identifie, mesure et compare les coûts, les risques et les bénéfices de programmes, services ou thérapies et détermine quelle alternative produit le meilleur bénéfice pour la santé par rapport aux ressources investies (16). Si le «coût» est facile à définir, et généralement monétaire, la nature des conséquences diffère (17).

La pharmacéconomie s'attache à l'analyse comparative de l'efficience des différents agents thérapeutiques.

## 3. La vie économique d'un médicament

La conduite d'évaluations économiques à différents moments de la vie d'un médicament présente plusieurs intérêts pour l'industrie pharmaceutique. La vie d'un médicament se décompose en plusieurs étapes, dont les quatre phases classiquement connues (Phase 1-Phase 4). Le **tableau 1** laisse entrevoir pour chacune d'elles le rôle que peut jouer une évaluation économique.

En Belgique, c'est le Ministère de la Santé publique qui décide de l'accès ou non des médicaments au remboursement, sur la base de leur intérêt social, de critères pharmacothérapeutiques et de critères de prix. Le prix constitue en effet un des critères d'admission au remboursement. Le prix est déterminé par le Ministère des Affaires économiques, avec avis du Conseil Technique des Spécialités Pharmaceutiques (CTSP), sur la base du prix des médicaments comparables qui existent en Belgique et dans l'Union européenne (18). L'accès au remboursement est décidé par le CTSP (Conseil Technique des Spécialités Pharmaceutiques), qui évalue la rentabilité pour l'INAMI.

## 4. Types d'études économiques

Il existe différents types d'évaluation économique (6,15,19-21) (**Tableau 2**). Chacune de ces méthodes repose sur des

hypothèses particulières et répond à des besoins spécifiques mais toutes ont le même but, à savoir, identifier parmi un ensemble d'interventions celle qui s'avèrera la plus profitable au système de remboursement (public ou

privé) et/ou au patient (selon 13).  
Lorsque l'efficacité clinique des diverses options est connue comme étant équivalente, on procédera simplement à une **analyse de minimisation des coûts**.

Lorsque les options diffèrent par leurs effets attendus, et qu'on peut lier les coûts à un seul type d'effet, on pourra effectuer une **analyse coût-efficacité**, en exprimant les résultats en coût par unité d'effet, ou en effet par unité de coût.

Tableau 1: Les étapes de la vie d'un médicament et l'évaluation pharmacoéconomique (selon 13).

Les étapes de la vie du médicament	Description	But de l'évaluation pharmacoéconomique
<b>Première étape: l'élaboration du projet de recherche</b>	Déterminer les caractéristiques du médicament à développer en fonction des besoins de la population, puis initier la phase de recherche et de développement.	Déterminer la rentabilité du produit. Le produit doit satisfaire aux trois critères de base: effet désiré atteint, coût de développement et coût de production acceptables.
<b>Seconde étape: période d'expérimentation chez l'animal, puis chez l'homme</b>	Investigation chez l'animal, éventuellement chez l'homme.	La détermination de la rentabilité potentielle.
<b>Troisième étape: PHASE 1</b>	Etablir le profil de toxicité du médicament chez l'homme.	Etudes du coût de la maladie menées afin de décider de l'avenir du médicament.
<b>Quatrième étape: PHASES 2/3</b>	Lors de la phase II, administration à un petit nombre de patients, afin de démontrer l'efficacité du médicament et de définir la posologie optimale. Lors de la phase III, administration à un grand nombre de patients, selon les posologies établies en phase II afin de confirmer les hypothèses antérieures et d'identifier les effets secondaires.	Dans un contexte d'essais cliniques expérimentaux: - coût de la maladie; - estimation qualité de vie; - collecte de données économiques; - estimation du prix de vente.
<b>Cinquième étape: PHASE 4 ou phase dite «post-marketing»</b>	Etudes pour étayer les indications. Etudes naturalistiques.	Dans un contexte de réalité quotidienne: - se différencier de la concurrence; - défendre le remboursement et le statut prioritaire du médicament; - atteindre l'omnipraticien.
<b>Sixième étape: le passage à un statut de vente libre</b>	Passage si réalisable. Arrivée des copies génériques.	Etablir une stratégie commerciale.

Tableau 2: Types d'études économiques.

Type d'analyse économique	Définition	Procédures	Expression du résultat de l'étude
<b>L'analyse de minimisation des coûts</b> ( <i>cost-minimization analysis</i> )	Destinée à répondre à la question « <b>quelle stratégie est la moins chère?</b> »	On compare des stratégies qui <b>diffèrent uniquement par les coûts</b> qu'elles mettent en oeuvre	Coûts (A) vs Coûts (B)
<b>L'analyse coûts-conséquences</b> ( <i>cost-consequence analysis</i> )	Faire un inventaire de <b>tous les coûts</b> engagés par une action et de <b>toutes les conséquences positives ou négatives</b> qu'elle peut entraîner	On collecte et on classe sous deux aspects d'une action: <b>tous les coûts impliqués + toutes les conséquences</b> économiques ou non	Coûts (A) et Conséquences (A) vs Coûts (B) et Conséquences (B)
<b>L'analyse coût-efficacité</b> ( <i>cost-effectiveness analysis</i> )	Destinée à <b>relier les coûts d'une action à un seul type d'effet exprimé en unités physiques</b> (années de vie sauvées, nombre de cas évités, etc.)	Ratio coût-efficacité en moyenne  Ratio coût-efficacité incrémental	$\frac{\text{Coûts (A)}}{\text{Efficacité (A)}}$ vs $\frac{\text{Coûts (B)}}{\text{Efficacité (B)}}$  $\frac{\text{Coûts (A) - Coûts (C)}}{\text{Efficacité(A) - Efficacité (C)}}$ vs $\frac{\text{Coûts (B) - Coûts (C)}}{\text{Efficacité(B) - Efficacité (C)}}$
<b>L'analyse coût-bénéfice ou coût-avantage</b> ( <i>cost-benefit analysis</i> )	Destinée à relier les <b>coûts d'une action à plusieurs effets différents exprimés en unités monétaires.</b>	L'agrégation coût-bénéfice absolue  L'agrégation coût-bénéfice relative	Bénéfices (A) - Coûts (A) vs Bénéfices (B) - Coûts (B)  $\frac{\text{Bénéfices (A)}}{\text{Coûts (A)}}$ vs $\frac{\text{Bénéfices (B)}}{\text{Coûts (B)}}$
<b>L'analyse coût-utilité</b> ( <i>cost-utility analysis</i> )	Destinée à <b>relier les coûts d'une action à ses conséquences exprimées en variables qualitatives</b>	Nécessite de formaliser l'expression des préférences des patients	$\frac{\text{Coûts (A) - Coûts (C)}}{\text{QALY (A) - QALY (C)}}$ vs $\frac{\text{Coûts (B) - Coûts (C)}}{\text{QALY (B) - QALY (C)}}$

Souvent, il existe plusieurs effets différents pour chacune des options, et on peut alors souhaiter trouver une méthode qui agrège plusieurs effets différents en une seule mesure, par exemple un équivalent monétaire, qui permettra de réaliser une comparaison directe du coût différentiel du programme avec ses conséquences différentielles. C'est ce qu'on appelle **l'analyse coût-bénéfice**.

L'évaluation monétaire des bénéfices, comme dans l'analyse coût-bénéfice, est discutable, et on peut lui préférer une évaluation tenant compte des préférences des individus ou de la société par rapport à un ensemble de résultats de santé. C'est le rôle de l'analyse **coût-utilité**, qui prend en particulier en considération les mesures de qualité de vie (15, 17).

Chacune de ces méthodes d'analyse possède son champ d'application et ses limites propres.

#### 4.1. Les études de minimisation des coûts (*cost-minimization analysis/ kosten-minimalisierungsanalyse*)

Ce type d'analyse permet simplement de répondre à la question «quelle stratégie est la moins chère?». Les études de **minimisation des coûts** sont utilisées dans les cas où **les stratégies comparées diffèrent uniquement par les coûts** qu'elles mettent en oeuvre (15, 19, 21-24). Lorsque deux stratégies ont la même efficacité thérapeutique, les mêmes conséquences, mais des coûts différents, on recherche la stratégie la moins chère (15, 24-25). Certains nient l'existence des études de minimisation des coûts, en arguant du fait que les hypothèses qu'elles impliquent (même efficacité, même utilité, etc.) ne sont jamais réunies dans la réalité (25).

#### 4.2. Les études coûts-conséquences (*cost-consequence analysis*)

Les **études coûts-conséquences** se proposent de **faire un inventaire de tous les coûts** engagés par une action et de **toutes les conséquences positives ou négatives** qu'elle peut entraîner (25, 26). Lorsque ces études ne mettent pas en relation les moyens et les résultats au travers d'un critère explicite, elles ne sont pas considérées comme de véritables évaluations économiques, étant donné qu'elles mélangent des éléments qualitatifs et quantitatifs. Ce sont des outils d'aide à la décision qui laissent au décideur une marge de liberté encore plus grande que les autres. En effet, elles consistent, pour un thème donné, à identifier toute l'information pertinente et utile à la prise de décision, à la collecter et à la classer sous deux aspects d'une action: d'un côté, tous les coûts impliqués par elle,

indépendamment de leur nature et de la méthode de mesure et, d'un autre côté, toutes les conséquences économiques ou non, que l'action va entraîner (en excluant les coûts pour éviter les doubles emplois) (19, 25).

#### 4.3. Les études coût-efficacité (*cost-effectiveness analysis/ kosten-effectiviteitsanalyse*)

Les **études coût-efficacité** sont destinées à **relier les coûts d'une action à un seul type d'effet** exprimé en **unités physiques** (années de vie sauvées, nombre de cas de malades évités, etc.) (15, 20, 23). Elles utilisent une procédure d'agrégation dont la nomenclature est composée d'un critère non monétaire (critère d'efficacité) et de critères dont les unités s'expriment en quantité de monnaie (les coûts). Les critères monétaires sont agrégés en un seul critère monétaire.

L'analyse coût-efficacité prend toujours en compte deux stratégies (A et B) en compétition (19, 24) en comparaison avec un comparateur (C) (= ancien produit de référence, considéré comme efficient) (15).

Deux procédures sont à notre disposition pour nous aider à conclure: *le ratio coût-efficacité en moyenne et le ratio coût-efficacité incremental*.

##### Ratio coût-efficacité en moyenne

$$\frac{\text{Coût (A)}}{\text{Efficacité (A)}} \quad \text{vs} \quad \frac{\text{Coût (B)}}{\text{Efficacité (B)}}$$

##### Ratio coût-efficacité incremental

$$\frac{\text{Coût (A)} - \text{Coût (C)}}{\text{Efficacité (A)} - \text{Efficacité (C)}} \quad \text{vs} \quad \frac{\text{Coût (B)} - \text{Coût (C)}}{\text{Efficacité (B)} - \text{Efficacité (C)}}$$

**Ce résultat peut être opposé à celui qui serait obtenu avec une procédure d'agrégation coût-efficacité en moyenne! Il est donc important de mentionner que les résultats des différentes études, comparant les mêmes interventions ou produits, peuvent varier, en fonction de l'équation utilisée dans l'analyse coût-efficacité (15, 19).**

Considérons l'exemple suivant:

- le traitement A amène un coût monétaire de 200 et une efficacité thérapeutique de 16;
- le traitement B amène un coût monétaire de 300 et une efficacité thérapeutique de 25;
- le comparateur C amène un coût monétaire de 100 et une efficacité thérapeutique de 10.

On souhaite comparer les deux traitements A et B.

Ratio coût-efficacité en moyenne (A) = 12,5 (200/16)

**(A supérieur à B)**

Ratio coût-efficacité en moyenne (B) = 16,7 (300/25)

Ratio coût-efficacité en moyenne (C) = 10 (100/10)

Ratio coût-efficacité incremental (A) = 16,7 (200-100/16-10)

Ratio coût-efficacité incremental (B) = 13,3 (300-100/25-10) **(B supérieur à A)**

Ratio coût-efficacité incremental (C) = 10 (100/10)

**En fonction de la formule choisie, A est supérieur à B, ou B supérieur à A.**

#### 4.4. Les études coût-bénéfice ou coût-avantage (*cost-benefit analysis/ kosten-batenanalyse*)

Les **études coût-bénéfice ou coût-avantage** sont destinées à **relier les coûts d'une action à plusieurs effets différents** exprimés en **unités monétaires**. Elles mettent en oeuvre une nomenclature qui traduit tous les critères en termes monétaires (15, 19-21, 23, 24, 27). L'analyse coût-bénéfice se distingue donc de l'analyse coût-efficacité en ce qu'elle implique que tous les coûts et toutes les conséquences de la stratégie évaluée soient exprimés en termes monétaires (15, 25). Cependant, la valorisation monétaire des résultats de santé pose de nombreux problèmes, surtout s'agissant des effets non marchands (24, 25).

Il s'agit maintenant de décider laquelle des stratégies est préférée à l'autre. Nous avons le choix entre deux procédures dites d'agrégation (15):

- agrégation coût-bénéfice absolue

L'agrégation **coût-bénéfice absolue** consiste à préférer le traitement qui procure l'efficacité la plus élevée, c'est-à-dire la différence la plus élevée entre le bénéfice et le coût.

$$\text{Bénéfice (A)} - \text{Coût (A)} \quad \text{vs} \quad \text{Bénéfice (B)} - \text{Coût (B)}$$

- agrégation coût-bénéfice relative

L'agrégation **coût-bénéfice relative** consiste à préférer le traitement pour lequel le quotient bénéfice sur coût est le plus grand.

$$\frac{\text{Bénéfice (A)}}{\text{Coût (A)}} \quad \text{vs} \quad \frac{\text{Bénéfice (B)}}{\text{Coût (B)}}$$

Tout en étant rigoureuses, **ces deux méthodes de calcul peuvent aboutir à des résultats opposés et rendre l'observateur perplexe!** (15). En fait, en économie de la santé, plus qu'ailleurs, ce sont rarement les résultats bruts qui sont intéressants à connaître mais plutôt la discussion même de ces résultats en fonction des hypothèses qui ont été émises. Toute conclusion peut en effet être remise en question par l'application d'une autre méthodologie fondée sur des hypothèses différentes!

## 4.5. Les études coût-utilité (*cost-utility analysis*)

Les **études coût-utilité relient les coûts d'une action médicale à ses conséquences** exprimées en **variables qualitatives**. Elles font intervenir une nomenclature qui comporte plus d'un critère non monétaire. C'est par exemple le cas lorsqu'au critère nombre d'années de vie gagnées on souhaite également associer la qualité de vie due à ces années gagnées (par exemple le QALY). L'analyse coût-utilité est donc un cas particulier de l'analyse coût-efficacité par l'introduction dans la mesure de l'efficacité de composantes de qualité de vie (15, 19, 23): en plus du nombre d'années de vie supplémentaires offert par un traitement, l'analyse coût-utilité prend souvent en compte la qualité de cette vie ou «utilité». L'utilité exprime les préférences des individus à l'égard des différents états de santé (20). Une utilité de 0,80 veut dire que le traitement A, du fait de ses effets secondaires par exemple, offre une qualité de vie diminuée de 20% par rapport à une vie normale, alors qu'une utilité de 0,90 signifie que le traitement B ne la réduit que de 10%.

L'analyse coût-utilité est particulièrement utilisée lorsque les impacts sur la survie et/ou la qualité de vie sont des critères importants pour juger des effets des stratégies de santé. Il est donc nécessaire d'agréger ces deux critères en un seul. Le bénéfice médical sera évalué par le nombre d'années de vie gagnées pondéré par la qualité de vie au cours de ces années. Cette fonction doit par exemple pouvoir permettre de calculer le niveau d'utilité de 10 ans de vie avec une mobilité restreinte ou de 5 ans de vie avec une mobilité moyenne (28).

Coût (A) – Coût (C)	vs	Coût (B) – Coût (C)
QALY (A) – QALY (C)		QALY (B) – QALY (C)

Lorsque la fonction d'utilité est construite, nous sommes ramenés aux mêmes problèmes que ceux posés par l'agrégation coût-efficacité; les niveaux d'efficacité étant alors seulement remplacés par des niveaux d'utilité. Il est inutile de souligner les difficultés théoriques d'une telle approche (24) (cf infra).

Cette analyse nécessite de connaître les préférences des patients. Les méthodes développées par les économistes de la santé permettent de révéler ces préférences (15, 25).

### 4.5.1. Méthodes de révélation des préférences (15, 17, 25)

Il existe plusieurs façons d'estimer la valeur ou la «désirabilité» d'un état de santé (son utilité).

#### 4.5.1.1. L'échelle visuelle analogique (*visual analog scale, de visuele analoge schaal*)

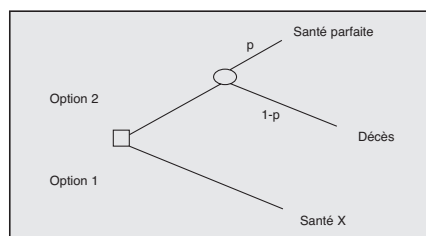
On demande au sujet de placer les états de santé sur une

échelle, en respectant les intervalles entre les positions en fonction des écarts de préférence. L'échelle peut être numérique, catégorielle, analogique... L'échelle visuelle analogique, la méthode la plus simple, consiste à demander au patient d'estimer sur une échelle linéaire graduée son état de santé. L'individu doit attribuer une valeur numérique comprise entre 0 (décès) et 1 (santé parfaite).



#### 4.5.1.2. Les méthodes de loteries ou la méthode du «jeu de hasard standardisé» (*standard gamble*)

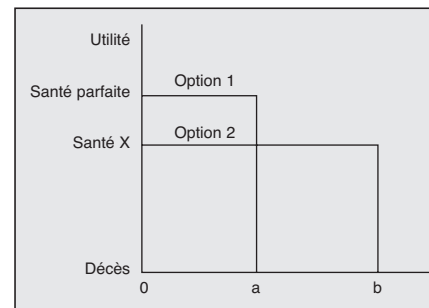
Cette méthode consiste à demander à un sujet s'il préfère l'option 1 ou 2 (voir figure). Les deux options consistent à «vivre avec certitude le reste de sa vie dans un état actuel (santé X)» ou «bénéficier d'une intervention qui lui permettra de vivre le reste de sa vie sans handicap (le patient recouvre une santé parfaite et vit encore t années, avec une probabilité p) en acceptant un risque 1-p de décéder (le patient meurt immédiatement, avec une probabilité 1-p)». On fait varier p jusqu'à ce que les deux options soient indifférentes. On demande alors au sujet de déterminer la valeur p pour laquelle les options 1 et 2 lui paraissent équivalentes. Cette valeur est supposée être l'utilité d'intervalle associée au handicap considéré. La valeur de p exprime donc l'utilité de l'état de santé X du patient.



#### 4.5.1.3. Le marchandage temps (*time-trade-off*)

Il s'agit de demander à un individu, dont l'espérance de vie de la condition est de «b» années, s'il préfère vivre ce temps dans l'état actuel de santé X ou avoir une durée de vie inférieure (a < b) mais en santé parfaite, puis mourir. On fait varier la durée de l'état en pleine santé par rapport à celui de l'état actuel. Le patient doit choisir entre un certain nombre d'années de vie en parfaite santé ou un nombre (supérieur) d'années de vie dans l'état de santé X. On recherche les valeurs pour lesquelles il est indifférent, entre lesquelles il ne peut pas choisir. Le rapport des deux valeurs donne l'utilité de l'état de santé X. Le quotient a/b est donc la valeur de l'utilité de santé X.

Exemple: un patient ne peut choisir entre 10 ans de vie en santé parfaite et 15 ans de vie dans l'état de santé X. L'utilité de X est donc 10/15 ou 0,67.



#### 4.5.1.4. Les systèmes de classification des états de santé (*generieke gezondheidsprofielen*)

Ils proposent de calculer l'utilité attachée à un état de santé à partir des utilités attachées aux dimensions composant cet état de santé; ces utilités sont issues d'enquêtes en population générale grâce aux méthodes de révélation des préférences. L'utilité calculée est alors une évaluation de l'indice de préférence moyen qui serait attribué à cet état de santé par un échantillon aléatoire du grand public. Les principales méthodes sont le QWB (*Quality of Well-Being*), le HUI (*Health Utility Index*) et l'EuroQol (25).

Le HUI, par exemple, est une mesure générique de l'état de santé destinée à évaluer les aspects à la fois quantitatif et qualitatif de la vie, au moyen de scores allant de 0,0 (le pire état de santé, décès) à 1,0 (le meilleur état de santé, parfaite santé). Le HUI Mark III, par exemple, fournit une description de la santé fonctionnelle générale du sujet à la lumière de huit attributs: vision, audition, élocution, mobilité (aptitude à se déplacer), dextérité (usage des mains et des doigts), cognition (mémoire et pensée), émotion (sentiments), et douleur (Tableau 3). Les réponses sont pondérées, et les scores calculés décrivent l'état de santé fonctionnel général du sujet (19, 29).

#### Un autre exemple sont les formulaires de demande d'allocations pour personnes handicapées (formulaires 3+4), comportant 6 catégories évaluées de 0 à 3.

Par exemple: Possibilité de vivre sans surveillance, d'être conscient des dangers et d'être en mesure d'éviter les dangers:

0. Pas de difficulté, pas d'effort particulier et pas de besoin d'aide particulière;
1. Difficultés limitées, ou efforts particuliers limités, ou recours limité à des moyens d'aide particuliers;
2. Grandes difficultés ou grands efforts particuliers ou recours élargi à des moyens d'aide particuliers;
3. Impossibilité sans l'aide d'un tiers, sans le recours à un environnement supervisé, ou sans recours à un environnement entièrement adapté.

Les méthodes de révélation des préférences les plus utilisées sont les méthodes de loteries (*standard gamble*), du marchandage temps (*time trade-off*) et les échelles graduées (*rating scale*). Parmi les différentes méthodes les échelles visuelles analogiques doivent être utilisées avec précaution, en raison des problèmes que suscite leur

Tableau 3: Dimensions et niveaux du HUI Mark III (30).

Dimension	Niveau	Description
Vision	1	Etre capable de voir suffisamment bien pour lire un journal ordinaire et reconnaître un ami de l'autre côté de la rue, sans lunettes ni lentilles cornéennes.
	2	Etre capable de voir suffisamment bien pour lire un journal ordinaire et reconnaître un ami de l'autre côté de la rue, mais avec des lunettes ou des lentilles cornéennes.
	3	Etre capable de lire un journal ordinaire, avec ou sans lunettes, mais incapable de reconnaître un ami de l'autre côté de la rue, même avec des lunettes ou des lentilles cornéennes.
	4	Etre capable de reconnaître un ami de l'autre côté de la rue, avec ou sans lunettes, mais incapable de lire un journal ordinaire, même avec des lunettes ou des lentilles cornéennes.
	5	Etre incapable de lire un journal ordinaire et de reconnaître un ami de l'autre côté de la rue, même avec des lunettes ou des lentilles cornéennes.
	6	Etre totalement incapable de voir.
Audition	1	Etre capable d'entendre ce qui se dit au cours d'une conversation avec un groupe d'au moins 3 autres personnes, sans appareil auditif.
	2	Etre capable d'entendre ce qui se dit au cours d'une conversation avec 1 autre personne dans une pièce tranquille, sans appareil auditif, mais avoir besoin d'un tel appareil pour entendre ce qui se dit au cours d'une conversation avec un groupe d'au moins 3 autres personnes.
	3	Etre capable d'entendre ce qui se dit au cours d'une conversation avec 1 autre personne dans une pièce tranquille, avec un appareil auditif, et être capable d'entendre ce qui se dit au cours d'une conversation avec un groupe d'au moins 3 autres personnes, avec un appareil auditif.
	4	Etre capable d'entendre ce qui se dit lors d'une conversation avec 1 autre personne dans une pièce tranquille, sans appareil auditif, mais être incapable d'entendre ce qui se dit lors d'une conversation avec un groupe d'au moins 3 autres personnes, même avec un appareil auditif.
	5	Etre capable d'entendre ce qui se dit lors d'une conversation avec 1 autre personne dans une pièce tranquille, avec un appareil auditif, mais être incapable d'entendre ce qui se dit lors d'une conversation avec un groupe d'au moins 3 autres personnes, même avec un appareil auditif.
	6	Etre totalement incapable d'entendre.
Parole	1	Etre capable de me faire comprendre parfaitement en parlant avec des étrangers ou des personnes qui me connaissent bien.
	2	Etre capable de me faire comprendre en partie en parlant avec des étrangers, mais capable de me faire comprendre parfaitement en parlant avec des personnes qui me connaissent bien.
	3	Etre capable de me faire comprendre en partie en parlant avec des étrangers ou des personnes qui me connaissent bien.
	4	Etre incapable de me faire comprendre en partie en parlant avec des étrangers, mais capable de me faire comprendre en partie en parlant avec des personnes qui me connaissent bien.
	5	Etre incapable de me faire comprendre en parlant avec d'autres (ou être totalement incapable de parler).
Mobilité	1	Etre capable de marcher dans le quartier sans difficulté et sans appareil d'aide à la marche
	2	Etre capable de marcher dans le quartier avec difficulté mais sans avoir besoin d'un appareil d'aide à la marche ou de l'assistance d'une autre personne.
	3	Etre capable de marcher dans le quartier avec un appareil d'aide à la marche, mais sans l'assistance d'une autre personne.
	4	Etre capable de marcher dans le quartier avec un appareil d'aide à la marche et avoir besoin d'un fauteuil roulant pour se déplacer dans le quartier.
	5	Etre incapable de marcher seul, même avec un appareil d'aide à la marche. Etre capable de marcher sur de courtes distances avec l'assistance d'une autre personne et avoir besoin d'un fauteuil roulant pour se déplacer dans le quartier.
	6	Etre totalement incapable de marcher.
Dextérité	1	Avoir l'usage complet de ses 2 mains et de ses 10 doigts.
	2	Avoir des limitations dans l'usage de ses mains ou de ses doigts, mais ne pas avoir besoin d'outils spéciaux ni de l'assistance d'une autre personne.
	3	Avoir des limitations dans l'usage de ses mains ou de ses doigts, être autonome dans l'utilisation d'outils spéciaux et ne pas avoir besoin de l'assistance d'une autre personne.
	4	Avoir des limitations dans l'usage de ses mains ou de ses doigts, et avoir besoin de l'assistance d'une autre personne pour certaines tâches (non autonome même dans l'utilisation d'outils spéciaux).
	5	Avoir des limitations dans l'usage de ses mains ou de ses doigts, et avoir besoin de l'assistance d'une autre personne pour la plupart des tâches (non autonome même dans l'utilisation d'outils spéciaux).
	6	Avoir des limitations dans l'usage de ses mains ou de ses doigts, et avoir besoin de l'assistance d'une autre personne pour toutes les tâches (non autonome même dans l'utilisation d'outils spéciaux).
Emotion	1	Heureux et aimant la vie
	2	Assez heureux
	3	Assez malheureux
	4	Très malheureux
	5	Malheureux au point de considérer que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue
Cognition	1	Etre capable de se souvenir de la plupart des choses, de penser clairement et de résoudre les problèmes courants.
	2	Etre capable de se souvenir de la plupart des choses, mais avoir un peu de difficulté à penser et à résoudre les problèmes courants.
	3	Etre assez oublieux, mais capable de penser clairement et de résoudre les problèmes courants.
	4	Etre assez oublieux et avoir un peu de difficulté à penser et à résoudre les problèmes courants.
	5	Etre très oublieux et avoir beaucoup de difficulté à penser ou à résoudre les problèmes courants.
	6	Etre incapable de se souvenir de quoi que ce soit et de penser ou de résoudre les problèmes courants.
Douleur	1	Absence de douleur et de malaise
	2	Douleur légère à modérée qui n'empêche aucune activité
	3	Douleur modérée qui empêche quelques activités
	4	Douleur modérée à intense qui empêche certaines activités
	5	Douleur intense qui empêche la plupart des activités

interprétation. La méthode du pari standard et le marchandage temps paraissent donc plus appropriés avec des qualités et des limites différentes de l'une à l'autre. Les raisons qui auront conduit à retenir une méthode plutôt qu'une autre devront donc être explicitées dans les études d'évaluation.

La spécificité des types d'étude économique et de leur champ d'application doit être mentionnée avant toute comparaison.

## 5. Techniques de modélisation dans la schizophrénie

Les techniques de modélisation sont utilisées couramment dans des domaines variés tels que la démographie, l'épidémiologie ou encore la finance. Les études de modélisation sont fondées sur l'analyse d'aide à la décision, une méthode reconnue pour analyser les conséquences de décisions prises dans un environnement d'incertitude. A partir d'algorithmes de prise en charge, un modèle peut être construit, qui considère les interventions et leurs conséquences et probabilités dans le temps (15, 25).

Un modèle d'analyse décisionnelle consiste en une série de branches, chacune représentant différentes options (décision ou événement), qui surgissent à différents moments, et sont appelées des nuds (i.e. nud de décision ou nud de chance). En effet, un modèle montre les conséquences et les complications de différentes interventions thérapeutiques, et doit correspondre au mieux à la situation du patient dans la vie réelle (15).

Il existe de nombreuses techniques de modélisation: les modèles peuvent être schématisés par de simples arbres décisionnels ou être plus complexes comme les modèles de Markov (15, 31). Les modèles de Markov sont à utiliser en premier choix pour l'analyse de maladies chroniques telles que la schizophrénie. En revanche, les arbres décisionnels sont à utiliser pour des épisodes aigus ou des maladies de courte durée. La structure du modèle et les variables qui le composent sont tirées de la littérature clinique, des essais cliniques terminés, et des études épidémiologiques, tentant de représenter le traitement réel de patients dans des situations de vie réelle. De plus, la modélisation peut être une solution aux limites des études prospectives, surtout pour une maladie chronique, qui requiert des extrapolations à long terme sur l'efficacité des traitements et les implications de coûts (31).

Selon Hansen (31) le design du modèle le plus réaliste et illustratif pour des maladies chroniques comme la schizophrénie serait une combinaison du processus de Markov et d'un arbre d'analyse décisionnelle. La partie Markov du modèle couvrirait la possibilité pour les patients de transiter à double sens entre les états de santé lorsqu'ils entrent dans un nouveau cycle tandis

que l'arbre d'analyse décisionnelle révélerait des trajectoires et des probabilités distinctes.

Un modèle d'analyse décisionnelle montre les conséquences et les complications de différentes interventions thérapeutiques; il doit correspondre au mieux à la situation du patient dans la vie réelle. Le modèle optimal serait une combinaison du processus de Markov et d'un arbre d'analyse décisionnelle.

## 6. Le concept de QALY

L'approche QALY est très largement utilisée dans la littérature internationale et elle constitue même, dans certains pays comme le Royaume-Uni ou le Canada, l'outil de référence exigé par les instances publiques en matière d'évaluation économique des technologies médicales (19). L'estimation de la qualité de vie s'est imposée comme l'un des plus importants indicateurs de résultats en ce qui concerne l'analyse pharmacoéconomique de la schizophrénie (28). Pourtant, en dépit de ces avantages, les QALYs ont suscité, dès l'origine, des débats passionnés et passionnels dans la communauté des économistes. Le débat sur les QALYs est complexe parce qu'il articule différents registres empirique, théorique, éthique, qui tous mériteraient une attention particulière. Néanmoins, malgré ses faiblesses méthodologiques évidentes, le QALY connaît un succès grandissant auprès des économistes de la santé et des professionnels de la gestion (25).

### 6.1. Définition

La notion de QALY (*Quality-Adjusted Life Year/année de vie ajustée quant à la qualité/het voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar*), formalisée en 1977 par Weinstein et Stason, est issue de l'application au champ de la santé de la théorie de l'utilité développée par les économistes. C'est un moyen de formaliser l'expression des préférences individuelles et collectives entre différents états de santé et de qualité de vie (10). Le concept de QALY consiste à mesurer les résultats de santé non seulement de manière quantitative, en l'occurrence le nombre d'années de vie gagnées converties en termes monétaires, mais également de façon qualitative, en introduisant la pondération que représente la notion de qualité de vie (15, 19). Les QALYs présentent l'avantage de prendre simultanément en compte les gains qualitatifs (morbidité) et les gains quantitatifs (mortalité) en les agrégeant en une mesure unique (17).

Le **QALY** est défini comme une année de bonne santé. Pour cette mesure, qui est à la fois qualitative et quantitative, une année d'espérance de vie parfaite a la valeur 1. Si une année de vie est moins parfaite, sa valeur varie entre 0 et 1, selon la qualité de cette année. Le décès représente la valeur 0 (19, 24). Si à la suite d'une intervention, l'espérance de vie est prolongée d'une année en bonne santé, le résultat est un QALY. De même si l'intervention ne prolonge pas la durée de vie mais améliore la qualité de vie, par exemple en passant d'une qualité réduite à un tiers à une qualité entière pendant trois ans, il y aura également un gain d'un QALY. L'analyse de coût-efficacité multiplie les années de vie supplémentaires offertes par un traitement, par ce facteur de pondération, pour obtenir un nombre d'années de vie ajusté à la qualité ou «QALY».

### 6.2. Difficultés

Il est clair que la spécification multiplicative est extrêmement sensible aux changements affins, et montre une manipulation possible des conclusions fournies par les QALYs. Le QALY comme utilité rencontre deux types de difficultés: pratiques et théoriques. Sur le plan empirique, il est possible de trouver des contre-exemples montrant qu'un individu rationnel peut parfaitement préférer un état de santé qui «procure» moins de QALYs qu'un autre. Sur le plan théorique, la question est de savoir à quel système d'axiomes doivent obéir les préférences des sujets pour qu'elles puissent être correctement représentées par des QALYs. Les axiomes de la théorie d'utilité multi-attributs de Pliskin et al (32) reconnaissent l'aspect aléatoire de nombreux éléments déterminants. Duru et al (33) ont produit des données expérimentales montrant que les axiomes de la théorie d'utilité multi-attributs de Pliskin et al (32) ne correspondent pas aux comportements observés d'une population réelle. Une autre difficulté apparaît dès que l'on veut comparer deux mesures de QALYs. En effet, il suffit que le coefficient de qualité de vie ait été calculé par des méthodes différentes ou en adoptant les préférences d'individus différents pour que les QALYs ne soient pas comparables. L'agrégation des QALYs individuels pour obtenir une mesure collective dans des groupes de populations soulève également de délicats problèmes d'équité (25, 33, 34). Dans les travaux empiriques, le résultat d'un traitement est présenté le plus souvent sous la forme d'un gain total de QALYs sur une population de patients ou, ce qui revient au même, sous la forme d'un gain moyen par patient. Il est dangereux d'utiliser des QALYs agrégés dans des populations dont on ne s'est pas assuré au préalable qu'elles étaient homogènes quant à leurs préférences vis-à-vis des états de santé. Un dernier point concerne le débat éthique sur l'utilisation des QALYs (p. ex. la réduction d'une vie humaine à un nombre n'est-elle pas moralement inacceptable?) (25).

Les instruments de mesure de la qualité de la vie n'ont pas tous la même valeur scientifique, et tous n'ont pas été



élaborés selon des critères scientifiques également rigoureux. Qui plus est, même les instruments qui permettent de bien contrôler la fiabilité et la validité peuvent se révéler inadéquats pour la population étudiée (28).

### 6.3. HYE (*Healthy Years Equivalents*) et DALY (*Disability Adjusted Life Years*)

Les difficultés pratiques et théoriques de la construction des QALYs comme utilités ont conduit des auteurs canadiens, Mehrez et Gafni (35), à proposer une mesure alternative des états de santé, les HYE (*Healthy Years Equivalents/équivalent des années de vie en Santé/het gezond-jaar equivalent*). Les tentatives de substitut au QALY (HYE, DALY, et autres mesures synthétiques de résultats associant qualité de vie, durée et/ou efficacité) relèvent à des degrés divers des mêmes limitations méthodologiques (25).

L'estimation de la qualité de vie s'est imposée comme l'un des plus importants indicateurs de résultats en ce qui concerne l'analyse pharmaco-économique de la schizophrénie. QALYs, HYE et DALYs en constituent autant de mesures qui souffrent toutefois de fortes limitations méthodologiques.

## 7. Les coûts

### 7.1. Coûts directs

Les coûts directs sont les **coûts directement imputables à la pathologie et/ou à sa prise en charge**. Ils peuvent être médicaux (hospitalisation, consultations, examens, tests, diagnostics, explorations, médicaments, imagerie, traitement associé, etc.) ou non médicaux. Le coût non médical direct regroupe les dépenses qui ne sont pas directement liées aux soins mais qui les accompagnent fréquemment, par exemple, le transport du patient, nourriture, aide à domicile... (5, 26, 36-38)

### 7.2. Coûts indirects

Les coûts indirects sont **liés aux conséquences négatives indirectement induites par la pathologie et/ou son traitement**: pertes de productivité liées aux arrêts de travail, pour les malades salariés et leur entourage, en rapport avec le programme de soins et/ou la maladie. La mesure de ces coûts est le plus souvent fondée sur le concept du capital humain (*human-capital approach*): l'évaluation de la perte de productivité s'effectue à partir des

pertes de salaire brut (nombre de journées de travail perdues x la valeur de cette production, le salaire brut par jour). En pratique, cette méthode surestime très probablement le coût réel en raison de la mise en place de phénomènes compensatoires. Par exemple, en cas d'arrêt de travail de courte durée, le fait que l'absence soit compensée par une augmentation de la productivité des autres employés, ou que l'employé rattrape son travail après son arrêt maladie. C'est pourquoi il est de plus en plus recommandé d'utiliser une approche intégrant ces mécanismes pour la prise en compte des coûts indirects: on parle dans ce cas de coûts de friction (*friction costs*) (5, 26, 37, 38). De plus, la méthode du capital humain ne tient pas compte de la douleur ni de la souffrance associées à une maladie ni de la qualité de vie réduite des patients, de leur famille et de leurs soignants (38).

### 7.3. Coûts intangibles

Ces coûts intangibles représentent **les conséquences sociales ou psychologiques induites par la pathologie et son traitement**. Ils reflètent les coûts humains et psychologiques liés à la maladie. C'est la perte du bien-être du patient: les coûts liés à la douleur, au stress, aux déficiences physiques, intellectuelles, affectives, sociales et, de manière plus générale, à la perte du bien-être et de la qualité de vie ressentie par le patient. Plus largement, ils peuvent inclure les coûts résultant de la perte de qualité de vie subie par l'entourage du patient lors ou au décours de la maladie (37). L'importance de ces coûts intangibles peut être appréhendée par des questionnaires de qualité de vie. Mais leur nature subjective rend leur monétarisation difficile et aléatoire. En pratique, ces coûts sont difficilement «mesurables». Ils sont implicitement quantifiés par la mesure de l'utilité pour le patient (en termes d'unité de santé) ou par une approche de «disposition à payer» (*willingness to pay WTP*) en termes monétaires. La «disposition à payer» vise à évaluer la charge économique d'une maladie en termes de somme qu'un groupe d'individus serait prêt à payer pour réduire le risque de cette maladie (38). C'est pourquoi les coûts intangibles sont souvent exclus d'une analyse pharmacoéconomique.

## 8. Le coût de la schizophrénie

### 8.1. Généralités

La schizophrénie est l'une des maladies mentales les plus graves et peut conduire à une incapacité chronique à long terme (2, 3). La question du coût de la santé, et plus particulièrement celle du coût des maladies très invalidantes, revêt aujourd'hui une importance accrue.

### 8.2. Les pays anglo-saxons

#### 8.2.1. Les Etats-Unis

Les coûts liés à la prise en charge de la schizophrénie aux

Etats-Unis sont considérables: environ \$32,5 milliards en 1990 (39), \$40 milliards en 1992 (2) et \$33 milliards en 1993 (4). Ces sommes importantes représentent environ 2,5% du budget total de la santé de ce pays. La majorité des coûts liés au traitement de la schizophrénie résultent de l'hospitalisation (2, 3, 6, 26, 28). Selon l'étude de Wyatt et al (40), publiée en 1995, le coût monétaire direct de la schizophrénie, estimé par le National Institute of Mental Health, atteint US \$19 milliards en 1991. Le coût indirect (coût individuel et social) était évalué à US \$46 milliards.

#### 8.2.2. Le Royaume-Uni

Les coûts liés à la prise en charge de la schizophrénie au Royaume-Uni sont également considérables: environ £2.6 milliards en 1992/1993 (3). Au Royaume-Uni le coût total pour la société par schizophrène était évalué à £23.000/an (41). La majorité des coûts liés au traitement de la schizophrénie résultent de l'hospitalisation (2, 3, 6, 26, 28). Dans diverses études accomplies au Royaume-Uni, le coût hospitalier annuel par patient était estimé à £40.000 (6).

#### 8.2.3. L'Australie

En Australie, le calcul du coût direct par incidence aboutit à un montant de US \$24.621 millions (42).

### 8.3. L'Europe

En Europe, quelque 4.292.000 individus ont été diagnostiqués comme souffrant de schizophrénie, avec un coût direct pour l'Union européenne de 10 milliards à 52 milliards d'euros (43).

L'étude EPSILON (European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs), une étude comparative menée dans cinq pays européens, estimait le coût direct moyen annuel de la schizophrénie par patient à 8293 euros (44). Une étude réalisée en France en 1992 (45) donne un coût total de 2.671 millions de euros (46). Garattini et al (47), dans une étude rétrospective, ont estimé les coûts directs des soins de la schizophrénie dans les Centres de Santé Mentale en Italie. Les résultats indiquaient un coût direct (pour une période de 2 mois) compris entre 798,35 et 1.433,51 euros par patient. Dans une étude prospective de Garattini et al (48), le coût direct moyen annuel de la schizophrénie par patient en Italie était estimé à 5.276 euros.

Le coût médicamenteux de la schizophrénie, selon diverses études menées dans les années 90, représentait approximativement 4% du coût total au Royaume-Uni (49), 7% en Italie (50), 5,6% en France (51) et 1,1% aux Pays-Bas (52, 53).

### 8.4. La Belgique

La schizophrénie en Belgique impose une charge économique majeure sur la société. Une étude, basée surtout sur la banque de données des caisses mutuelles, a permis

d'établir une estimation de prévalence ponctuelle de 2,5 Belges sur 1.000 touchés par la schizophrénie (8). Plusieurs études réalisées en Belgique ont permis d'estimer l'incidence économique de la schizophrénie à environ 2% des dépenses totales de santé. Cependant, ces chiffres ne tiennent pas compte des coûts induits par la perte de productivité ou d'autres facteurs économiques défavorables (54, 55).

De Hert et al (8, 56) ont évalué les coûts directs du traitement des patients schizophrènes dans différents services en Belgique. Les coûts étaient calculés en 1994 pour les patients et le système d'assurance médicale belge. Le coût monétaire direct de la schizophrénie était estimé à 225.583.107,54 euros, soit 1,9% des dépenses gouvernementales de santé (8, 56). Le coût moyen des dépenses médicales directes par patient par an était de 8.960,76 euros. Cela signifie que les dépenses pour un patient atteint de schizophrénie sont 10 fois plus importantes que celles pour un citoyen moyen (8, 56, 57). 89,7% de ces dépenses étaient dues aux hospitalisations; 5,4% aux médicaments (8, 58). Le coût des médicaments pour les patients atteints de schizophrénie représente seulement 0,5% du budget total gouvernemental pour les produits pharmaceutiques (56) et moins de 5% du coût total des dépenses par patient (58). Si l'on prend en compte le fait que les hospitalisations représentent environ 90% des dépenses en Belgique, la prise en charge de la schizophrénie chronique exercera une influence manifeste sur le coût total (59). En Belgique, 63% des patients atteints de schizophrénie connaissent une évolution vers un stade chronique. La moyenne de la durée de séjour dans les hôpitaux est de plus de 2 ans pour 73% des patients (56).

### 8.5. le coût de la schizophrénie et le GAF.

Le coût de la prise en charge de la schizophrénie est associé au score de la GAF (échelle d'évaluation globale de l'état fonctionnel): les coûts moyens du traitement des patients atteints de la schizophrénie avec un score < 20 sur la GAF étaient presque deux fois supérieurs à ceux des patients avec un score > 20 (8, 59, 60).

Selon que l'on considère les coûts directs, indirects ou intangibles, les sommes imputées à la schizophrénie varient mais grèvent toujours lourdement le budget de la santé quel que soit le pays où les études évaluatives ont été menées.

## 9. Le coût des antipsychotiques

Selon Awad & Voruganti (28), la médication représente 5% du budget total (1% selon Rice et Miller, 1996) (5% des coûts directs selon Davies et Drummond), ce qui signifie que, dans un contexte économique, le coût des antipsychotiques semble au premier abord trivial (2, 28, 39, 53). Au cours des dernières années les nouveaux antipsychotiques, qui sont généralement plus efficaces sur les symptômes négatifs, affectifs et cognitifs, ayant un meilleur profil de tolérance que les neuroleptiques conventionnels, constituent dans la clinique quotidienne le premier choix dans le traitement de la schizophrénie. Néanmoins, les nouveaux antipsychotiques sont beaucoup plus onéreux que les neuroleptiques conventionnels (10, 11). Ce coût médicamenteux influence les chiffres publiés (53). Dans une étude récente, le coût total médicamenteux concernant la prise en charge des maladies psychiatriques (y compris la schizophrénie: 70% de l'échantillon) représentait 22% du coût direct total (63). Néanmoins, on suppose que ces nouveaux antipsychotiques entraîneraient une baisse significative des budgets de la santé, grâce à une diminution du nombre des interventions coûteuses, comme les hospitalisations prolongées et fréquentes. Les rechutes et les hospitalisations sont des expériences dévastatrices pour les schizophrènes et leur famille et représentent la majorité des frais de soins de santé directs inhérents au traitement de la maladie. En fait, l'hospitalisation de longue durée et les soins en établissement représentent pratiquement 74% de l'ensemble des coûts directs du traitement de la schizophrénie (62).

Presque toutes les études pharmacoéconomiques publiées ont pris en compte comme point focal les coûts des médicaments eux-mêmes. Pourtant les estimations du coût médicamenteux sont basées tantôt sur des dosages médicamenteux recommandés tantôt sur des dosages médicamenteux utilisés dans la pratique clinique quotidienne.

### 9.1. Implications pharmacoéconomiques des effets secondaires

Une analyse pharmacoéconomique approfondie doit inclure les coûts de traitement des effets indésirables à court et long terme (64). Rodríguez-Monguió et al (65), aux Etats-Unis en 2000, ont montré que les effets indésirables étaient associés à des séjours hospitaliers plus longs (1, 2-3, 8 jours en moyenne), et en augmente aussi les coûts (US \$2.284-5.640 par patient). Selon une enquête publiée dans le *Journal of the American Pharmacists' Association* en 2001, le coût de la morbidité et de la mortalité liées aux médicaments aux Etats-Unis s'élevait en 2000 à plus de US \$177,4 milliards, les hospitalisations représentant environ 70% (US \$121,5 milliards) du coût total. Les auteurs ont constaté que, depuis 1995, les dépenses

générées par les problèmes dus aux médicaments utilisés aux services ambulatoires ont plus que doublé (66).

Les nouveaux antipsychotiques comme la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone, et l'aripiprazole font partie des traitements de première intention dans la prise en charge des troubles psychotiques. Ils représentent un progrès pour de nombreux patients sensibles notamment aux effets secondaires neurologiques des neuroleptiques conventionnels et sur le plan du contrôle des symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie. Ces nouveaux traitements ont néanmoins leurs propres effets secondaires, augmentant de cette manière le coût direct médicamenteux.

On doit donc aborder les notions de pharmacoéconomie liées aux effets indésirables. Nasrallah (64), dans une revue, traite des conséquences pharmacoéconomiques du gain de poids, de la dyslipidémie, de l'hyperglycémie, du diabète sucré et de l'allongement du QTc. Pour le système social l'obésité est un problème onéreux (environ US \$99,2 milliards aux Etats-Unis en 1995). Il y a d'abord les coûts directs du traitement de l'obésité et des problèmes de santé comorbides: p. ex. maladies coronariennes, diabète sucré non-insulinodépendant, ... Ensuite, il y a les coûts indirects dus aux problèmes psychosociaux causés par l'obésité: p. ex. dépression (64, 67).

### 9.2. Implications pharmacoéconomiques de la toxicomanie

Les effets secondaires mais aussi les interactions médicamenteuses et l'abus des substances illicites peuvent avoir une conséquence économique. La toxicomanie a des répercussions importantes sur la sévérité et l'évolution de la schizophrénie (68, 69). Des études récentes indiquent que plus de 40% des patients psychotiques souffrent d'une toxicomanie concomitante. Elle menace sévèrement l'efficacité du traitement, induit de nombreuses hospitalisations, des recours plus fréquents aux services de secours, des problèmes médicaux, et une résistance aux antipsychotiques par modification des systèmes dopaminergiques mésolimbiques, de sorte que des doses plus élevées de médicaments peuvent être nécessaires pour contrôler les symptômes (70).

### 9.3. Etudes pharmacoéconomiques concernant les antipsychotiques

#### 9.3.1. Etudes internationales

Aujourd'hui en évaluation pharmacoéconomique et notamment dans le domaine de la psychiatrie, l'analyse de coût-efficacité est le modèle le plus répandu (1). Les études en miroir, ou études «pré-post»,

**Tableau 4: Evaluation des répercussions économiques de l'utilisation d'antipsychotiques comparée aux neuroleptiques conventionnels dans le traitement de la schizophrénie (72-110).**

Etudes rétrospectives	Pays	Produit utilisé	Produit comparatif	Dosage moyenne (mg/j)	Résultat pharmacoéconomique
Gianfrancesco et al (2002)	Etats-Unis	RIS	NL	NR	Coûts directs RIS < NL Coût hospitalisation RIS < NL Coût médication RIS > NL
Ghaemi et al (2001)	Etats-Unis	RIS	HAL et THIO	RIS: 6,5 HAL: 29,4 THIO: 23,2	RIS = HAL et THIO Coût hospitalisation RIS < HAL et THIO Coût médication RIS > HAL et THIO
Coley et al (1999)	Etats-Unis	RIS	HAL et PER	RIS: 4 PER: 10 HAL: 4	Coûts direct RIS > HAL et PER
Nightengale et al (1998)	Etats-Unis	RIS	NL	NR	Réduction du coût total avec RIS, accroissement du coût total avec NL
Glennie et al (1997)	Canada	RIS et CLZ	HAL, HAL dépôt, FLU dépôt, et CHLOR	NR	CLZ < HAL et CHLOR RIS < HAL, HAL dépôt et FLU dépôt
Gianfrancesco et al (2005) (abstract)	Etats-Unis	QUE	NL	QUE: 200	Coût total plus bas et diminution du coût des hospitalisations après l'introduction de QUE
Revicki et al (1990)	Etats-Unis	CLZ	NL	CLZ: 390	Coûts directs CLZ > NL Coût hospitalisation CLZ < NL Coût total CLZ deuxième année < NL
Etudes rétrospectives	Pays	Produit utilisé	Produit comparatif	Dosage moyenne (mg/j)	Résultat pharmacoéconomique
Galvin et al (1999)	Etats-Unis	RIS et CLZ	CHLOR et HAL	CLZ: 443 RIS: 7	Diminution du coût total après l'introduction de CLZ et RIS (non significative)
Hammond et al (1999)	Etats-Unis	RIS	NL		Accroissement du coût total mensuel après l'introduction de RIS (significatif)
Schiller et al (1999)	Etats-Unis	RIS	NL	NR	Accroissement du coût total après l'introduction de RIS (non significatif)
Finley et al (1998)	Etats-Unis	RIS	NL	RIS: 6	Baisse du nombre de séjours hospitaliers pour les répondeurs (significative), diminution du coût total (niveau de significativité non mentionné) après l'introduction de RIS
Carter et al (1998)	Etats-Unis	RIS	NL	NR	Diminution des visites à l'urgence, baisse du nombre de séjours hospitaliers, accroissement du coût total après l'introduction de RIS (non significative)
Nightengale et al (1998)	Etats-Unis	RIS	HAL	RIS: 4,88 HAL: 9,61	Diminution du coût des hospitalisations et coût total après l'introduction de RIS (significative)
Viale et al (1997)	Etats-Unis	RIS	NL	NR	Diminution des coûts des soins ambulatoires après l'introduction de RIS, et accroissement du coût total (non significative)
Thompson (1997)	Etats-Unis	RIS et CLZ	NL	NR	Diminution du coût total après l'introduction de RIS (significative) et augmentation après l'introduction de CLZ (significative)
Guest et al (1996)	Royaume-Uni	RIS	THIO, ZUCLO, PERPH, CLZ	RIS: 8,8	Diminution du coût hospitalisation et coût total après l'introduction de RIS
Albright et al (1996)	Canada	RIS	NL	NR	Baisse du nombre de séjours hospitaliers, baisse des visites chez le médecin, diminution du coût total (niveau de significativité non mentionné)
Addington et al (1993)	Canada	RIS	NL (orale et dépôt)	NR	Réduction significative (20%) du nombre de jours en hôpital après l'introduction de RIS
Sacristan et al (1998)	Espagne	OLZ	NL	≥ 15 et < 20 (32%) ≤ 20 (68%)	Réduction du coût total (mais non significative)
Lynch et al (2001)	Royaume-Uni	QUE	NL	NR	Coût hospitalisation est plus bas (mais non significatif) après l'introduction de QUE
Drew et al (1999)	Etats-Unis	CLZ	NL	CLZ: 359	Diminution du nombre des hospitalisations (après 3 ans), pas de changement significatif du coût total
Percudani et al (1999)	Italie	CLZ	NL	CLZ: 292	Diminution du coût des hospitalisations et du coût direct total après l'introduction de CLZ (non significative)
Reid et al (1998)	Etats-Unis	CLZ	NL	NR	Baisse du nombre de séjours hospitaliers (significative), diminution du coût total (niveau de significativité non mentionné)
Luchins et al (1998)	Etats-Unis	CLZ	NL	NR	Baisse du nombre de séjours hospitaliers (significative), accroissement marginal du coût total (niveau de significativité non mentionné)
Ghaemi et al (1998)	Etats-Unis	CLZ	NL	NR	Séjours hospitaliers moins longs (significatif) diminution du coût direct (niveau de significativité non mentionné) après l'introduction de CLZ

Blieden et al (1998)	Etats-Unis	CLZ	NL	NR	Diminution du coût des hospitalisations et coût direct total après un traitement de 6 mois (significative)
Aitchison & Kerwin (1997)	Royaume-Uni	CLZ	NL	CLZ: 522	Diminution du coût des hospitalisations, coût des soins ambulatoires plus élevés, augmentation de l'utilisation des services, diminution du coût total direct (non significatif)
Jonsson & Walinder (1995)	Suède	CLZ	NL	NR	Diminution du coût des hospitalisations, augmentation des coûts des soins ambulatoires et d'autres coûts, augmentation du coût total (niveau de significativité non mentionné)
Reid et al (1994)	Etats-Unis	CLZ	NL	NR	Diminution du coût total (niveau de significativité non mentionné)
Meltzer et al (1993)	Etats-Unis	CLZ	NL	CLZ: 555,4 (max pour les patients adhérents)	Diminution du coût des hospitalisations et du coût total pour l'ensemble des patients après l'introduction de CLZ
Honigfeld & Patin (1990)	Etats-Unis	CLZ	NL	CLZ: 450 (6 mois)	Diminution du coût des hospitalisations (niveau de significativité non mentionné)
<b>Etudes rétrospectives</b>					
<b>Conley et al (2003)</b>	<b>Etats-Unis</b>	<b>RIS, OLZ, CLZ</b>	<b>FLU dépôt et HAL dépôt</b>	<b>RIS: 4,8 (max) OLZ: 16,2 (max) CLZ: 403,8 (max) FLU: 50,7 (max) HAL: 150,8 (max)</b>	<b>Risque hospitalisation RIS, CLZ, OLZ = FLU dépôt &lt; HAL dépôt</b>
<b>Moore et al (1998)</b>	<b>Etats-Unis</b>	<b>RIS</b>	<b>Dépôt NL (HAL et FLU)</b>	<b>RIS: 5,6 HAL dépôt: 163,69 FLU dépôt: 86,21</b>	<b>Coût total RIS &lt; FLU dépôt &lt; HAL dépôt  Pas de différence entre les taux de réhospitalisation et le coût (direct) entre FLU decanoate et RIS. Traitement avec HAL plus cher.</b>
<b>Hamilton et al (1999)</b>	<b>Etats-Unis</b>	<b>OLZ</b>	<b>HAL</b>	<b>OLZ: 10,9 (phase aiguë) et 15,4 (phase d'entretien) HAL: 9,9 (phase aiguë) et 14,8 (phase d'entretien)</b>	<b>Diminution du coût des hospitalisations, des soins ambulatoires, et du coût total (non significative)</b>
<b>Tunis et al (1999)</b>	<b>Etats-Unis</b>	<b>OLZ</b>	<b>HAL</b>	<b>NR</b>	<b>Meilleur coût-efficacité incrémental pour OLZ, grâce au meilleur fonctionnement et à la meilleure santé des patients</b>
<b>Essock et al (2000)</b>	<b>Etats-Unis</b>	<b>CLZ</b>	<b>NL</b>	<b>NR</b>	<b>CLZ = NL mais tendance vers une diminution du coût des hospitalisations après 2 ans</b>
<b>Rosenheck et al (1997, 1999)</b>	<b>Etats-Unis</b>	<b>CLZ</b>	<b>HAL</b>	<b>NR</b>	<b>Baisse des hospitalisations, du coût direct (non significative)</b>
<b>Etudes rétrospectives</b>					
<b>Tilden et al (2002)</b>	<b>Royaume-Uni</b>	<b>QUE</b>	<b>HAL</b>		<b>QUE, comparé à HAL, pourrait réduire le coût total dans le traitement de la schizophrénie de l'ordre de £ 244 par patient/5 ans</b>

NR = Not Reported

comparent les données sélectionnées avant et après la mise en place du traitement étudié (p. ex. l'initiation de la rispéridone). Ce protocole est simple, mais l'absence de groupe contrôle et le manque d'information sur les «perdus de vue» constituent des biais importants (17, 46). Certes, les études prospectives sont le meilleur moyen d'évaluer l'aspect pharmacoeconomique des médicaments. Le **tableau 4** laisse entrevoir que les individus atteints de schizophrénie et traités avec de nouveaux antipsychotiques sont moins susceptibles d'être admis à l'hôpital qu'avant le traitement. La durée moyenne d'un séjour hospitalier pour les patients traités avec les nouveaux antipsychotiques a également été réduite, en comparaison avec les neuroleptiques conventionnels.

Parmi les antipsychotiques datant des années 70, il semble néanmoins que la clozapine, comparativement à l'halopéridol et à la chlorpromazine, soit un traitement fort rentable chez les patients atteints de schizophrénie réfractaire (71).

#### **Neuroleptiques conventionnels vs nouveaux antipsychotiques**

Il ne semble pas exister de données concernant la comparaison entre l'ARIP et les neuroleptiques conventionnels.

**Il semble que les nouveaux antipsychotiques réduisent les coûts globaux de traitement en comparaison avec les neuroleptiques conventionnels.**

#### **Les nouveaux antipsychotiques entre eux**

Le **tableau 5** laisse entrevoir les répercussions économiques de l'utilisation de la rispéridone vs l'olanzapine vs la quétiapine dans le traitement de la schizophrénie.

**Il semble que la littérature ne permette pas de dégager de façon concluante des avantages économiques pour un agent antipsychotique atypique.**

En général, il semble que la littérature ne permette pas de dégager de façon concluante des avantages économiques pour un agent antipsychotique atypique.

**Tableau 5: Evaluation des répercussions économiques de l'utilisation de la rispéridone vs l'olanzapine, la quétiapine, la ziprasidone, l'aripiprazole et/ou la clozapine, dans le traitement de la schizophrénie (111-136).**

<b>Etudes retrospectives</b>	<b>Pays</b>	<b>Dose moyenne (mg/j)</b>	<b>Résultat pharmacoéconomique Coûts des médicaments (unités en euros)</b>	<b>Résultat pharmacoéconomique Coûts des soins hospitaliers, ambulatoires, résidentiels, accueil de jour</b>	<b>Résultat pharmacoéconomique Coûts totaux santé publique</b>
Johnsrud et al (2005)	Etats-Unis	RIS: 3,81 OLZ: 12,85	OLZ > RIS	OLZ > RIS	OLZ > RIS
Mladišić et al (2004)	Etats-Unis	RIS: 4,45 OLZ: 14,04 QUE: 350,33	QUE > OLZ > RIS (coût médication psychiatrique totale)	NA	NA
Gibson et al (2004)	Etats-Unis	RIS: 4,5 OLZ: 14,2	OLZ > RIS	OLZ < RIS	OLZ = RIS
Zhao et al (2004)	Etats-Unis	RIS: 4,02 OLZ: 10,49	OLZ > RIS	OLZ < RIS	OLZ < RIS
Rascati et al (2003)	Etats-Unis	RIS: 4,4 OLZ: 12,87	NA	OLZ = RIS	OLZ < RIS
Taylor et al (2003)	Royaume-Uni	RIS: 5,5 OLZ: 14,1	OLZ > RIS (coût médication psychiatrique totale)	NA	NA
Neighbors et al (2002)	Etats-Unis	RIS: 4,45 OLZ: 14,04 QUE: 350,33	QUE > OLZ > RIS (coût médication psychiatrique totale)	NA	NA
Zhao (2002)	Etats-Unis	RIS: 4,0 OLZ: 10,5	OLZ > RIS	OLZ < RIS	OLZ < RIS
Fuller et al (2002)	Etats-Unis	RIS: 3,3 OLZ: 11,5	OLZ > RIS	OLZ > RIS	OLZ > RIS
Kasper et al (2001)	9 pays	RIS: 5,3 OLZ: 14,5	OLZ > RIS	NA	NA
Shermcock et al (2001)	Etats-Unis	RIS: NR CLZ: NR	NA	CLZ > RIS	CLZ > RIS
Snaterse & Welch (2000)	Canada	RIS: 4,51 OLZ: 17,86	OLZ > RIS	NA	NA
Voris (2000)	Etats-Unis	RIS: 3,62 (an 1) et 3,33 (an 3) OLZ: 10,19 (an 1) et 10,65 (an 3)	OLZ > RIS	NA	NA
Kozma et al (1999)	Etats-Unis	RIS: 2,3 OLZ: 12,2	OLZ > RIS	NA	NA
Gardner et al (1999)	Canada	RIS: 3,41 OLZ: 16,70	OLZ > RIS	NA	NA
Voris & Glazer (1999)	Etats-Unis	RIS: 3,6 OLZ: 10,2	OLZ = RIS	NA	NA
Procyszyn & Zerjav (1998)	Canada	RIS: 5,83 OLZ: 19,83	OLZ > RIS	NA	NA
<b>Etudes en miroir temporel</b>	<b>Pays</b>	<b>Dose moyenne (mg/j)</b>	<b>Résultat pharmacoéconomique Coûts des médicaments</b>	<b>Résultat pharmacoéconomique Coûts des soins hospitaliers, ambulatoires, résidentiels, accueil de jour</b>	<b>Résultat pharmacoéconomique Coûts totaux santé publique</b>
Byerly et al (2003)	Etats-Unis	RIS: 3,5 OLZ: 18	OLZ > RIS	OLZ = RIS	NA

<b>Etudes contrôlées randomisées</b>	<b>Pays</b>	<b>Dose moyenne (mg/j)</b>	<b>Résultat pharmacoéconomique Coûts des médicaments</b>	<b>Résultat pharmacoéconomique Coûts des soins hospitaliers, ambulatoires, résidentiels, accueil de jour</b>	<b>Résultat pharmacoéconomique Coûts totaux santé publique</b>
Jerrel (2002)	Etats-Unis	RIS: 5,6 OLZ: 14,6	OLZ > RIS (coût de toute la médication psychiatrique)	OLZ = RIS (coût des hospitalisations)	OLZ = RIS
Edgell et al (2000)	Etats-Unis	RIS: 7,9 OLZ: 17,7	OLZ > RIS	OLZ = RIS	OLZ = RIS
<b>Etudes prospectives observationnelles</b>	<b>Pays</b>	<b>Dose moyenne (mg/j)</b>	<b>Résultat pharmacoéconomique Coûts des médicaments</b>	<b>Résultat pharmacoéconomique Coûts des soins hospitaliers, ambulatoires, résidentiels, accueil de jour</b>	<b>Résultat pharmacoéconomique Coûts totaux santé publique</b>
Ascher-Svanum et al (2004)	Etats-Unis	RIS: 4,5 OLZ: 14,5	NA	OLZ < RIS (coût des hospitalisations)	NA
Percudani & Barbui (2003)	Italie	RIS: 3,1 OLZ: 10,3 CLZ: 227,0	CLZ = OLZ > RIS	NA	CLZ = OLZ = RIS
Verma et al (2001)	Etats-Unis	RIS: 2,2 OLZ: 13,2	OLZ > RIS	NA	NA
Lewis et al (2001)	Royaume-Uni	RIS: 5,6 OLZ: 12,7 CLZ: 378,0	CLZ > OLZ = RIS	CLZ = OLZ > RIS	NA
Moisan et al (2001)	Canada	RIS: 2,85 (jour 60) et 3,23 (point final) OLZ: 12,85 (jour 60) et 12,14 (point final)	OLZ > RIS	NA	NA
<b>Conclusion: Synthèse du nombre des études démontrant les différentes possibilités</b>					
			<b>Coûts des médicaments (unités en euros)</b>	<b>Coûts des soins hospitaliers, ambulatoires, résidentiels, accueil de jour</b>	<b>Coûts totaux santé publique</b>
<b>Conclusion</b>			<b>OLZ &gt; RIS: 20</b>	<b>OLZ &gt; RIS: 3</b>	<b>OLZ &gt; RIS: 2</b>
<b>Nombre</b>			<b>OLZ = RIS: 2</b>	<b>OLZ &lt; RIS: 4</b>	<b>OLZ &lt; RIS: 3</b>
<b>d'études</b>			<b>QUE &gt; OLZ: 2</b>	<b>OLZ = RIS: 4</b>	<b>OLZ = RIS: 4</b>
			<b>QUE &gt; RIS: 2</b>	<b>CLZ = OLZ: 1</b>	<b>CLZ &gt; RIS: 1</b>
			<b>CLZ = OLZ: 1</b>	<b>CLZ &gt; RIS: 2</b>	<b>CLZ = RIS: 1</b>
			<b>CLZ &gt; OLZ: 1</b>	<b>NA: 13</b>	<b>CLZ = OLZ: 1</b>
			<b>CLZ &gt; RIS: 2</b>		<b>NA: 15</b>
			<b>NA: 3</b>		
<b>Modélisation</b>					
Edwards et al (2005)	Réduction coûts directs RIS A.P. de l'ordre de US \$1.068 (comparé à l'ARIP), US \$259 (comparé à la ZIPRA), US \$508 (comparé à la QUE), US \$1.425 (comparé à l'OLZ), et US \$161 (comparé à la RIS per os) <b>par patient par an</b>				
>: plus cher <: moins cher =: pas de différence					

Les facteurs majeurs contribuant à ces données non concluantes peuvent inclure des variations méthodologiques entre les différentes études, en particulier au niveau des populations étudiées, du devis de recherche, des mesures utilisées, des doses, de la sévérité de la maladie, des critères d'inclusion, et des

analyses statistiques. D'autres revues de la littérature (26, 137, 138) confirment cette conclusion.

Abordons spécifiquement l'aspect pharmacoéconomique des médications les plus récemment ou prochainement

disponibles: l'aripirazole, commercialisé sous la marque Abilify®, le plus récent, des nouveaux antipsychotiques oraux; et la rispéridone à action prolongée (RISPERDAL® CONSTA®), le premier antipsychotique de la 2<sup>e</sup> génération disponible sous forme injectable à action prolongée.

### **Aripiprazole**

Le coût-efficacité de l'ARIP en comparaison avec la RIS A.P. a été documenté dans une étude de Edwards et al (136), utilisant un modèle de simulation. Selon cette étude la prescription de la RIS A.P., comparée à l'ARIP, pourrait réduire les coûts directs dans le traitement de la schizophrénie de l'ordre de US \$1.068 par patient. Compte tenu du fait que la majorité des coûts liés au traitement de la schizophrénie résulte de l'hospitalisation (26, 28), le même modèle a démontré que la proportion des individus atteints de schizophrénie, ayant une rechute nécessitant une hospitalisation après 1 an de traitement, était de 41% pour l'ARIP (et la RIS per os), et seulement de 26% pour la RIS A.P. En outre, la durée moyenne d'un séjour hospitalier pour les patients traités avec des injections de RIS A.P. a été réduite à 11 jours, en comparaison avec l'ARIP (et la RIS per os) (18 jours).

### **La rispéridone à action prolongée (RIS A.P.)**

La RIS A.P. est le premier et le seul antipsychotique de la 2<sup>e</sup> génération disponible sous forme injectable à action prolongée. Il associe l'efficacité accrue et les effets secondaires moindres d'un nouvel antipsychotique (même molécule) avec les avantages d'une formule à action prolongée (autre forme).

Un traitement qui pourrait aider un plus grand nombre de patients à éviter l'hospitalisation et à conserver leur autonomie constitue un grand avantage pour eux, mais aussi pour l'ensemble de la société. Les individus atteints de schizophrénie et traités avec la RIS A.P. sont significativement moins susceptibles d'être admis à l'hôpital qu'avant un traitement avec cette forme galénique. De nouvelles analyses (139-146) démontrent que la rispéridone à action prolongée peut réduire la nécessité de recourir à l'hospitalisation chez les schizophréniques.

Dans une analyse, portant sur 397 patients dont la schizophrénie avait déjà été stabilisée à l'aide d'un antipsychotique par voie orale, Chue et al (143) ont constaté une réduction significative du taux de réhospitalisation (12% au cours des trois derniers mois du traitement vs 38% au cours des trois mois avant le traitement,  $p < 0.001$ ) chez des patients ayant reçu des injections intramusculaires de RIS A.P. (25 ou 50mg) toutes les deux semaines pendant un an.

Dans une autre analyse, portant sur les patients traités en polythérapie antipsychotique avant le passage à RIS A.P. (141), la nécessité d'une réhospitalisation a diminué, passant de 55,3% ( $n = 21$ ) à 23,7% ( $n = 9$ ) au cours des 12 dernières semaines de l'étude qui a duré un an ( $p < 0,01$ ).

Dans l'étude de Eriksson et al (139, 140), 92 patients suédois atteints de schizophrénie ou de troubles schizo-affectifs ont été traités par des injections de RIS A.P. durant une période moyenne de 43 mois (25-58 mois). Pendant cette

période, le nombre d'admissions à l'hôpital a été réduit de 23%, de 136 à 104 ( $p = 0,014$ ) par rapport à la même période sans traitement avec cette thérapie. Sur une base «par patient par an», le nombre de réhospitalisations et leur durée moyenne ont été respectivement réduits de 38,1% ( $p = 0,0004$ ) et de 64,6% ( $p < 0,0001$ ). La réduction du nombre et de la durée des hospitalisations liée à l'utilisation de la rispéridone à action prolongée a permis une réduction substantielle des coûts pour le système de santé suédois. L'étude a démontré une économie annuelle moyenne sur les coûts pour le système de santé suédois d'environ 3.500 à 6.300 euros par patient et par an selon la dose prescrite (50mg et 25mg respectivement). L'effet de la rispéridone à action prolongée sur le nombre moyen, la durée moyenne des séjours hospitaliers et le coût hospitalier a été confirmé dans d'autres recherches (145-147).

La prescription des anticholinergiques et des médicaments concomitants peut également entraîner un coût supplémentaire. Dans l'étude de Welch & Snaterse (146), l'introduction de la RIS A.P. réduisait considérablement la polymédication (de 63 à 31%) et la co-médication des anticholinergiques (de 47 à 12%).

Selon une étude récente de Edwards et al (136), en utilisant un modèle de simulation, la prescription de RIS A.P. pourrait réduire les coûts directs dans le traitement de la schizophrénie: US \$397 comparé à la rispéridone per os, US \$1.742 comparé à l'olanzapine per os, et US \$8.328 comparé à l'halopéridol sous forme dépôt. Compte tenu du fait que la majorité des coûts liés au traitement de la schizophrénie résulte de l'hospitalisation (26, 28), le même modèle a démontré que la proportion des individus atteints de schizophrénie, ayant une rechute nécessitant une hospitalisation après 1 an de traitement, était de 66% pour l'HAL sous forme dépôt, 41% pour la RIS per os et l'OLZ per os, et seulement 26% pour la RIS A.P. En outre, la durée moyenne d'un séjour hospitalier pour les patients traités avec des injections de RIS A.P. a été réduite à 11 jours, en comparaison avec l'halopéridol sous forme dépôt (28 jours), la rispéridone per os et l'olanzapine per os (18 jours).

Le coût-efficacité de la RIS A.P. a aussi été documenté dans l'étude française de Llorca et al (148), utilisant un modèle de simulation. Le coût moyen par patient pour un traitement de 2 ans était de €13.168 pour RIS A.P., comparé à l'OLZ per os (€13.280), et l'HAL sous forme dépôt (€16.910).

Ces résultats sont très prometteurs car ils montrent que les patients qui subissent un traitement de longue durée avec des injections de RIS A.P. présentent un risque plus faible d'hospitalisation, et que la RIS A.P. permet de réduire significativement le besoin de soins psychiatriques institutionnels et les coûts qui y sont liés. La RIS A.P. semble donc

constituer un traitement de premier ligne, économiquement satisfaisant dans les divers systèmes des soins de santé étudiés.

### **Ziprasidone**

Joyce et al (149) ont démontré que la ziprasidone, comparativement à la rispéridone et l'olanzapine, est un traitement qui semble rentable chez les patients atteints de schizophrénie ou d'un désordre schizo-affectif. L'amélioration de l'adhésion avec la ziprasidone (87% par rapport à 79% avec les autres traitements) entraînerait une baisse significative des budgets de la santé, principalement grâce à la diminution du nombre d'hospitalisations.

### **Sertindole**

Pas de données disponibles.

## **9.3.2. Etudes belges**

Quelle est la situation en Belgique? De Hert et al (150, 151), en Belgique, dans une étude observationnelle prospective et naturaliste de grande envergure (7 hôpitaux psychiatriques) sur les troubles psychotiques, ont régulièrement évalué tous les patients ( $n = 763$ ) à l'aide du PECC\*\*. Sont apparues une utilisation fréquente des neuroleptiques conventionnels et une combinaison fréquente de médicaments anciennes et nouvelles. 28% des patients recevaient une monothérapie par un neuroleptique conventionnel; 22% des patients recevaient des neuroleptiques conventionnels en association avec l'AP de 2<sup>e</sup> génération; 15% des patients traités par des neuroleptiques conventionnels recevaient une combinaison de deux à cinq neuroleptiques différents. Du point de vue pharmaco-économique, il ressort de cette étude que ces résultats ne sont pas tout à fait satisfaisants: la polymédication et les neuroleptiques classiques sont associés aux effets indésirables plus souvent que les nouveaux antipsychotiques et donc associés à des séjours hospitaliers plus longs, en augmentant aussi les coûts (voir aussi point 9.1).

\*\* PECC (*Psychosis Evaluation tool for Common use by Caregivers*) est un instrument qui a été récemment mis au point pour l'évaluation et le suivi des patients psychotiques tant ambulatoires qu'hospitalisés. Cet instrument permet d'évaluer précisément et longitudinalement différents domaines pertinents pour le patient et pour la planification et l'évaluation d'interventions.

Dans une enquête transversale belge récente, des informations ont été recueillies quant aux coûts des AP chez les patients atteints de schizophrénie ou de troubles psychotiques (152). Les résultats de cette étude sont repris dans le tableau 6.

Ces données révèlent que la CLZ, la RIS et l'AMI sont, en coûts directs, les AP les moins chers et l'OLZ ainsi que la QUE les plus chers.

Lecompte & Cookson (153) ont comparé le rapport efficacité/coût entre la RIS et l'OLZ. Les résultats de cette étude

**Tableau 6: Données sur les posologies et les coûts des AP chez les patients belges atteints de schizophrénie ou de troubles psychotiques (152).**

Nouveaux AP	Dose journalière définie	Dose moyenne	Les coûts facturés par jour pour l'hôpital psychiatrique (en Euros)
CLZ	300	407,3	2,64
OLZ	10	16,6	6,62
QUE	400	608,9	5,51
RIS	5	5,2	3,12
SERT	16	15	0 (non commercialisé)
AMI	400	538,7	3,65

ont montré que le rapport coût/efficacité était meilleur pour la RIS pour les dosages cliniques de 4-6mg comparée à l'OLZ 15mg.

Le coût-efficacité de la RIS A.P. a aussi été documenté dans l'analyse belge de de Graeve et al (154), utilisant un modèle de simulation, reflétant le système de santé belge. Le coût moyen total par patient pour un traitement de 2 ans était de €16.406 pour la RIS A.P., comparé à €17.074 pour l'OLZ per os, et €21.779 pour l'HAL sous forme dépôt.

Dans l'étude de e-STAR (electronic-Schizophrenia Treatment Adherence Registry) belge (n = 268) (résultats d'août 2005) (147), on a constaté une réduction manifeste du taux d'hospitalisation complète et partielle chez des patients ayant reçu des injections intramusculaires de RIS A.P. durant les 6 premiers mois après son introduction.

Comparer l'impact financier des neuroleptiques conventionnels et atypiques doit tenir compte, en pharmacoéconomie, des coûts directs, indirects et intangibles mais aussi de la comorbidité et des effets secondaires inhérents aux différents psychotropes. Si les neuroleptiques atypiques semblent plus prometteurs que les conventionnels, la supériorité d'un atypique par rapport à un autre est encore loin d'avoir fait l'unanimité. Les neuroleptiques à action prolongée constitueraient un maître choix.

## 10. Vérification de la robustesse des études économiques

En novembre 1995, la Société Belge de Pharmacoépidémiologie (BESPE) a rendu publiques

des recommandations méthodologiques pour la réalisation des évaluations économiques des produits pharmaceutiques afin de clarifier les méthodes à adopter, à l'usage des chercheurs et des industriels. Ce travail, issu du Comité de Pharmaco-Economie (CPE), composé d'experts universitaires, d'économistes de santé indépendants, de représentants de l'industrie pharmaceutique et de représentants de l'Assurance Maladie, s'est inspiré des recommandations déjà existantes en intégrant les développements méthodologiques obtenus au travers de la littérature.

Le contenu des recommandations suivantes est basé sur les recommandations récentes du PEC (155), la littérature actuelle et des travaux fondamentaux (p. ex. 15) (voir aussi Annexe)

### 10.1. Eléments descriptifs de la pathologie et de la prise en charge, considérés en termes de santé publique et de dépenses de santé

Une évaluation économique doit inclure une partie descriptive, fournissant des éléments descriptifs généraux sur la pathologie concernée, une synthèse des informations disponibles sur l'épidémiologie (incidence, prévalence, histoire naturelle, conséquences en termes de morbidité et mortalité), les modes usuels de prise en charge (description des diverses modalités), et une description de la pathologie en termes de santé publique et de dépenses de santé (15, 25, 155). Une étude économique doit également éclairer le lecteur sur les points suivants: la population concernée (patients), les raisons de l'étude (objectifs), l'hypothèse, le type d'étude retenu et les raisons de ce choix (15, 155). Cette partie peut être plus ou moins développée selon les besoins (25).

### 10.2. Choix du comparateur

Une évaluation pharmacoéconomique doit reposer sur une comparaison de deux médicaments au moins, sur la base de leurs coûts **et** de leurs effets sur la santé. Le choix du comparateur est une étape-clé. Il peut

s'agir du médicament le moins cher par unité de santé, c.-à-d. le médicament actuel le plus efficace (15). Ce choix doit également être fait en fonction des objectifs et du destinataire de l'étude.

### 10.3. La perspective choisie

L'estimation de certains paramètres de l'évaluation est directement dépendante de la perspective choisie. Il importe donc que pour une étude donnée soit précisé le ou les point(s) de vue adopté(s) (15, 25, 155). Plusieurs perspectives peuvent être choisies: la société dans son ensemble, l'Etat, les organismes de sécurité sociale et les mutuelles (INAMI), le prestataire de soins (hôpital, clinique, médecin, ...), les patients eux-mêmes, ... Les études d'évaluation économique doivent adopter une perspective la plus large possible. La perspective de la société dans son ensemble (ou la prise en considération de tous les coûts et bénéfices pour l'ensemble des personnes potentiellement touchées par l'intervention de santé évaluée) est la meilleure du point de vue de l'évaluation socio-économique des programmes (15, 25, 155). Cependant, sa mise en oeuvre se heurte au fait que l'estimation exhaustive des coûts n'est parfois pas réalisable (15).

### 10.4. Type d'analyse

Compte tenu de son caractère essentiel, le point concernant la technique d'analyse est détaillé par toutes les recommandations. Les recommandations considèrent les quatre techniques d'analyse traditionnellement reconnues en économie de santé: les analyses de minimisation des coûts (CMA), les analyses coût-bénéfice (CBA), les analyses coût-efficacité (CEA), et les analyses coût-utilité (CUA). Les préférences définies par chacune des recommandations sont résumées dans le **tableau 7**.

En Belgique la technique d'analyse est laissée au choix des auteurs de l'étude, parmi les quatre techniques reconnues (18). Le type d'analyse choisi doit être clairement énoncé et justifié en fonction du problème posé et doit être précisé en tête de l'étude (25, 155). Il est de surcroît souhaitable que l'auteur donne sa définition du type d'étude qu'il a retenu (25).

Le type d'analyse le plus communément recommandé par les directives officielles est une étude de coût-efficacité. Aujourd'hui en évaluation économique et notamment dans le domaine de la psychiatrie, l'analyse de coût-efficacité est la méthode la plus répandue. L'analyse coût-utilité est plus largement répandue, voire obligatoire, dans les pays anglo-saxons. L'analyse coût-bénéfice est quasiment inexistante, étant donné la difficulté de valoriser les bénéfices de façon monétaire (156).

Dans notre pays et plus particulièrement en psychiatrie c'est l'analyse coût-efficacité qui est la plus utilisée.



**Tableau 7: Type d'analyse recommandé, en fonction des pays (18).**

Acceptation de toutes les techniques	Finlande, Norvège, Grande Bretagne, France, Belgique
CMA, si l'équivalence clinique des thérapies comparées est prouvée	Australie, Canada, Italie, Allemagne
CEA	USA, Japon
CBA	Portugal
CEA ou CUA	Australie, Pays Bas, Danemark, Espagne, Italie, Allemagne
CBA ou CUA	Canada

## 10.5. Méthodologie d'études pharmacoéconomiques

Une évaluation pharmacoéconomique repose sur un plan expérimental, réalisé selon une méthodologie adaptée (étude en miroir ou étude «pré-post», essai contrôlé randomisé en double aveugle, essai contrôlé non randomisé en double aveugle) ou sur une modélisation. On doit minimiser les sources de biais.

## 10.6. Panels d'experts

Les panels d'experts sont utilisés dans plusieurs études, mais il existe souvent un manque de transparence quant à savoir comment ces panels concluent à un consensus de façon précise (p. ex. méthode DELPHI). On n'explique pas de manière adéquate comment les panels d'experts ont été composés. On mentionne simplement leur existence (Hansen, 2005). Evans & Crawford (157) classent l'utilisation des avis d'experts en exposant que la validation d'un modèle est leur fonction principale et que l'estimation des probabilités constitue leur rôle secondaire. Lorsque l'avis d'experts est utilisé, particulièrement dans le rapport d'utilisation et les résultats d'estimation, les études doivent détailler le processus, les buts destinés pour leur utilisation et la méthodologie employée (31).

## 10.7. Les différents types de coûts pris en compte

L'aspect commun énoncé par les recommandations est de présenter de façon détaillée tous les coûts inclus (15, 155), à la fois en unités physiques et en unités monétaires (155). Les coûts sont à inclure en fonction de la perspective d'étude choisie (15, 155). L'exclusion de certains coûts peut faire apparaître le traitement moins coûteux qu'il ne l'est en réalité (p. ex., l'exclusion des coûts indirects et intangibles aboutit à une surestimation des bénéfices potentiels de l'intervention, qu'il est nécessaire de considérer dans les conclusions). Le document publié doit fournir la méthodologie de base pour le calcul et la comparaison des coûts (155).

## 10.8. Analyse incrémentale (différentielle)

Une évaluation économique doit calculer le coût différentiel et pas le coût moyen.

## 10.9. L'horizon temporel

La durée idéale est une période capable de projeter des données à travers la durée de vie d'un patient. Plusieurs directives recommandent que la durée d'un modèle prédictif et informatif soit au minimum de 5 ans. Etant donné la chronicité de la schizophrénie, des horizons à long terme seraient préférables. Il semble que seules quelques études ont considéré une période supérieure ou équivalente à 5 ans (156).

## 10.10. Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité est une analyse nécessaire pour permettre d'attribuer un indice de confiance suffisant aux conclusions. Elle permet de tester la robustesse des résultats. C'est un processus par lequel on évalue la robustesse d'un modèle économique en examinant comment les résultats de l'analyse varient lorsque la valeur des variables clés est modifiée dans un intervalle déterminé (15). Une analyse de sensibilité doit être réalisée pour tester tous les paramètres incertains (18). Parmi les études de modélisation évaluées par Hansen (31), seules quelques études ont comporté des analyses de sensibilité, fréquemment sous la forme d'analyses de différents scénari. Il est nécessaire de souligner l'importance d'analyses de sensibilité de scénario dans les évaluations pharmacoéconomiques puisqu'elles permettent la mise à l'épreuve de la fiabilité du modèle aussi bien que les estimations de probabilité.

Une analyse de sensibilité peut être conduite de plusieurs manières (15):

- *l'analyse de sensibilité univariée*, où l'on modifie une par une les valeurs de chaque variable en gardant la valeur des autres fixes.
- *l'analyse de sensibilité multivariée*: consistant à modifier simultanément les valeurs de plusieurs variables.
- *l'analyse de sensibilité de type seuil*: consistant à modifier la valeur d'une variable jusqu'à atteindre le

point où l'alternative choisie n'apparaît plus comme préférable aux autres alternatives évaluées.

## 10.11. Actualisation des coûts et des bénéfices

Si les coûts et les bénéfices d'une analyse pharmacoéconomique se concrétisent au terme d'une période longue (> 1an), on doit recourir à l'actualisation. La question de l'actualisation consiste à se demander ce que représente un effet ou un coût à une date t1 relativement au même effet ou au même coût aujourd'hui en t0. En économie, il est habituel d'actualiser en considérant que les décideurs accordent une préférence aux situations présentes. Dans les études pharmacoéconomiques les coûts et bénéfices doivent être actualisés pour tenir compte de la préférence pour le présent (15). Plus généralement, la formule d'actualisation des coûts et des bénéfices à venir est:

$$V_a = \sum_{t=1}^N V_t / (1+r)^t$$

N  
 Va: Valeur actuelle;  
 Vt = Valeur des coûts et bénéfices à la date t;  
 r: le taux d'actualisation

Les taux d'actualisation recommandés dans le monde sont compris entre 3 et 6%, 5% étant le plus utilisé. Les variations (entre 0 et 8%) sont à tester dans l'analyse de sensibilité (18). Il faut systématiquement réaliser une analyse de sensibilité sur le taux d'actualisation afin de tester la robustesse des conclusions tirées (en incluant un taux de 0%, c'est-à-dire l'évaluation sans actualisation) (25). Pour ce qui est de l'actualisation des coûts et bénéfices à venir, le taux de base recommandé par le BESPE (158) est 5%, ce qui est identique à celui des recommandations australiennes ou canadiennes.

La question de l'actualisation des bénéfices de santé est au coeur d'un débat soutenu qui n'a pas été tranché (15). Le plus souvent, à la fois coûts et bénéfices sont actualisés, et les résultats sont présentés avant et après actualisation (18). Le Collège français des économistes de la santé (25) recommande d'actualiser les coûts et les bénéfices au même taux, sauf si on dispose d'études laissant penser que la préférence pour le présent des effets de santé et des coûts est différente.

## 10.12. Facteurs confondants

Selon une analyse de Hansen (31), tous les facteurs confondants (pour la schizophrénie: observance, rechute, «perdus de vue», changement de traitement, d'institution) sont rarement considérés dans les études de modélisation. Lorsqu'on évalue les questions de coût/économie, la structure du modèle décisionnel appliquée à la schizophrénie devrait inclure toutes les variables clés confondantes. Cependant, même dans ces conditions, il ne faut pas

perdre de vue que la réhabilitation sociale aura un impact considérable sur ces facteurs et pourrait même influencer les résultats autant que la pharmacothérapie seule. De plus, d'autres attributs comme la structure du modèle, le type d'analyse, la durée, l'utilisation d'un panel d'experts, l'analyse de sensibilité, n'ont pas été systématiquement précisés ou employés.

### 10.13. Science ou marketing

Des études sont souvent effectuées par l'industrie. L'affiliation institutionnelle des auteurs doit être mentionnée et il est impératif que la ou les sources de financement soient mentionnées (25, 155).

Objectivement, le modèle idéal serait un modèle capable de refléter la pratique courante. A ce jour, il n'y a aucun modèle «étalon-or» et tous sont fondés sur des hypothèses, qui ne sont souvent pas validées ni a priori, ni a posteriori.

## 11. L'impact économique de la pharmacie clinique: possibilités en Belgique

Le concept de pharmacie clinique fait référence à une nouvelle pratique pharmaceutique centrée sur le patient. Le pharmacien clinicien a suivi une formation supplémentaire en pharmacologie fondamentale (recherche en laboratoire des mécanismes d'action des médicaments) et en thérapeutique (étude chez l'homme du devenir et de l'action des médicaments). Son premier objectif est d'assurer un usage aussi efficace et aussi sûr que possible des médicaments. Cela signifie une adéquation de la posologie, du schéma d'administration, de la durée de traitement et une limitation d'émergence des effets secondaires. Un deuxième objectif, lié au premier, est d'assurer une optimisation de l'usage des médicaments susceptible d'en diminuer le coût global (159). Les pharmaciens cliniciens n'ont en aucun cas pour fonction ou pour but de remplacer le médecin ou de s'approprié une partie de ses fonctions. Selon Spinewine (159), ils sont là pour apporter une plus-value en terme de qualité d'utilisation des médicaments.

La pharmacie clinique se pratique depuis de nombreuses années en Amérique du Nord et en Angleterre. L'effet attendu, tant au niveau clinique qu'économique, a été démontré dans une série d'études d'observation de Bond (160-162), montrant l'impact économique de la pharmacie clinique aux Etats-Unis: 5,1 milliards de

dollars d'économie par an de par la présence de ces services. Cependant, ce type d'étude ne permet pas de prouver une relation de cause à effet (159).

La pharmacie clinique est un domaine encore peu exploité en Belgique, contrairement à la situation qui existe dans des pays anglo-saxons. Dans un article réflexif datant de 2006, Spinewine et al se donnaient pour but d'évaluer le rôle que pourrait jouer un pharmacien au sein des Unités de soins d'une institution hospitalière et ce, dans le contexte des soins de santé qui existent en Belgique (163).

Loin de remplacer le médecin, le pharmacien clinicien doit assurer un usage aussi efficace et aussi sûr que possible des médicaments mais il doit aussi permettre une optimisation de l'usage des médicaments susceptible d'en diminuer le coût global.

## 12. Système de remboursement de référence et contrôle de la prescription en Belgique

Le gouvernement belge a pris certaines mesures pour affecter le budget disponible en vue de rationaliser les soins. Le **1<sup>er</sup> juin 2001** a débuté le système de remboursement de référence, par lequel les autorités visent à encourager la prescription de médicaments moins coûteux. La règle générale est de stimuler la prescription de médicaments moins chers à l'achat et de réserver les médicaments plus récents, et donc plus onéreux, aux traitements pour lesquels il n'existe pas d'alternatives bon marché. Conséquence: le ticket modérateur dû par le patient baissera lorsque le médecin prescrira un médicament bon marché (généralement un générique ou une «copie»).

A cet égard, depuis le **1<sup>er</sup> juillet 2005**, le système de remboursement de référence en Belgique a été modifié. En ce qui concerne les conséquences pour la prescription, on peut distinguer deux catégories de médicaments:

### 1. Les médicaments sans supplément au ticket modérateur

- les «médicaments bon marché»
  - les génériques
  - les «copies»
  - les spécialités originales figurant dans le système de remboursement de référence dont le prix a été ramené par la firme au niveau de la base de remboursement des

références (le prix des génériques) et pour lesquelles le patient ne doit donc payer aucun supplément.

- les médicaments qui ne font pas partie de la catégorie «médicaments bon marché», mais pour lesquels il n'y a pas de supplément au ticket modérateur, par ex. parce qu'il n'existe pas d'alternative «bon marché» à base du même principe actif.

Sur le site web du CBIP (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), ces premiers groupes sont caractérisés par un signe symbolisant un cercle vert barré transversalement d'une ligne noire.

- les médicaments prescrits sous DCI (Dénomination Commune Internationale, dénomination générale), même s'il n'existe aucun produit générique ou aucune copie, sont considérés dans les profils comme prescription bon marché depuis le **1<sup>er</sup> avril 2006**.

### 2. Les médicaments avec supplément au ticket modérateur

- Les produits suivants sont considérés comme prescription «onéreuse» dans le profil du prescripteur:
  - Les spécialités originales figurant dans le système de remboursement de référence, dont le prix n'a pas été diminué de 30% en vue d'atteindre le niveau de la base de remboursement et pour lesquelles un ticket modérateur supplémentaire doit donc être payé.
  - Les spécialités originales ne figurant pas dans le système de remboursement de référence et pour lesquelles il n'existe pas encore de copie générique.

Sur le site web du CBIP, ils sont repérables aux signes suivants: un cercle bleu ou un cercle orange souligné de noir.

Le système de remboursement de référence a pour conséquence que le ticket modérateur pour le patient n'est pas considérablement augmenté lorsque le médecin prescrit un médicament générique ou une copie. Par contre, lors de la prescription d'une spécialité originale, le patient doit parfois payer un ticket modérateur majoré. Le fabricant d'un médicament original a cependant la possibilité de diminuer son prix. Pour avoir une vue d'ensemble des médicaments pour lesquels des alternatives remboursées moins chères sont disponibles, l'INAMI (Institut National d'Assurance Maladie Invalidité) et le CBIP ont développé un programme de recherche qui peut être consulté on-line. Par médicament, la part personnelle à charge du patient est mentionnée.

De plus, à l'avenir, il sera évalué pour chaque médecin dans quelle mesure il essaie lors de la prescription de médicaments remboursés de tenir compte de leur prix. A

cette fin, à partir du **1<sup>er</sup> avril 2006**, sera contrôlée, par périodes de 6 mois, la quantité de «médicaments bon marché» prescrits, en pourcentage du total de médicaments remboursés prescrits; ces quantités sont exprimées en DDD (Defined Daily Doses, nombre de doses journalières). L'arrêté royal du 17 septembre 2005 (Moniteur Belge du 27 septembre 2005) fixe le pourcentage de «médicaments bon marché» à atteindre, et ce pour les différentes spécialités. Pour le médecin spécialiste en psychiatrie le pourcentage est de 21%. L'article 73, §2, prévoit que les médecins n'atteignant pas un pourcentage minimum déterminé de doses journalières (DDD) en médicaments bon marché sur leur total de médicaments remboursés en DDD entre le 1<sup>er</sup> avril 2006 et le 30 septembre 2006 inclus, seront évalués par le SECM (Service d'évaluation et de contrôle médicaux) selon la procédure décrite à l'article 141, 62, de la loi SSI (Sécurité des Systèmes d'Information).

## 12. 1. Critiques

### 12.1.1. L'absurdité du système de classification

Le **Système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique** (ATC) de l'OMS est utilisé pour classer les médicaments. Dans ce système, les médicaments sont divisés en différents groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent et/ou leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques. Les antipsychotiques sont divisés dans les groupes suivants: N05AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AL, AN, AX (voir aussi le Tableau 8).

Tableau 8: Antipsychotiques divisés dans les groupes N05AH, N05AL, N05AX.

N05AH: Diazépines, oxazépines et thiazépines	N05AL: Benzamides	N05AX: Autres antipsychotiques
Loxapine	Sulpiride	Prothipendyl
Clozapine	Sultopride	Risperidone
Olanzapine	Tiapride	Clotiapine
Quiétapine	Remoxipride	Mosapramine
	Amisulpride	Zotepine
	Veraliprid	

Dans la classe N05AH il y a un générique admis: la clozapine Bexal. Néanmoins, il est généralement admis par les cliniciens que la clozapine ne constitue pas un traitement de première ligne, et doit être limitée aux patients schizophrènes réfractaires. De plus, un contrôle régulier de la formule sanguine (risque d'agranulocytose) s'avère indispensable. Les antipsychotiques de la classe N05AH ne sont donc pas interchangeables. De plus, cette remarque s'applique à toutes les classes pour les raisons suivantes. Dans toutes les classes d'antipsychotiques on a des neuroleptiques conventionnels et de nouveaux antipsychotiques. On sait que les nouveaux agents AP sont généralement

plus efficaces, mieux tolérés, et induisent significativement moins de SEP graves que les anciens neuroleptiques. Par ailleurs, si on compare les classes N05AH, N05AL et N05AX (Tableau 8), une des trois n'a pas de générique. Conséquence: le ticket modérateur dû par le patient prenant un certain antipsychotique reste le même lorsque le médecin prescrira un antipsychotique d'une classe sans générique, mais augmentera lorsque le médecin prescrira un antipsychotique d'une classe avec générique (De Hert et al, communication personnelle). L'absurdité est totale sachant que les médicaments prescrits sous DCI (Dénomination commune internationale, dénomination générale), seront considérés dans les profils comme «prescription bon marché»; les mêmes médicaments prescrits sous le nom de la spécialité seront considérés comme «prescription onéreuse».

### 12.1.2. Les génériques: identiques ou non à l'original?

En raison de l'actuelle explosion des coûts de la santé, les génériques sont considérés par le gouvernement belge comme un moyen efficace d'endiguer les coûts. C'est pour cette raison que leur emploi est particulièrement encouragé dans le système de remboursement de référence en Belgique.

Lorsque le brevet de la substance originale est expiré, d'autres fabricants peuvent commercialiser le principe actif sous une autre dénomination (164). Le médicament générique doit contenir **le ou les mêmes principes actifs** (164) et posséder **la même posologie, la même forme galénique, le même mode d'administration, et les**

**mêmes indications** que le médicament original; donner lieu aux mêmes concentrations dans l'organisme que le médicament original, c'est-à-dire avoir **la même bio-disponibilité**. La biodisponibilité est la quantité de médicament absorbée dans l'organisme et la vitesse à laquelle cela se fait. La **bio-équivalence** entre deux médicaments existe lorsque leurs bio-disponibilités (vitesse et taux) après administration d'une même dose molaire sont à ce point semblables qu'ils produisent en réalité les mêmes effets, aussi bien voulus que non voulus. L'évaluation de ces données est effectuée au moyen de méthodes statistiques

scientifiquement acceptées. Les moyennes des paramètres pharmacocinétiques (AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>) (Figure 1, Tableau 9) des deux médicaments sont comparées. La bio-équivalence est prouvée si les intervalles de confiance de ces paramètres cinétiques sont inclus dans la fourchette de **80-125%**. En pratique, cela implique que deux produits sont bioéquivalents si la différence entre les paramètres cinétiques est inférieure à 10%. Donc, les **génériques** sont définis comme des **imitations** de préparations originales.

Tableau 9: Définitions.

- **Bio-équivalence:** deux médicaments sont considérés bio-équivalents si des tests montrent qu'il n'y a pas de différence significative quant à la **bio-disponibilité**, c'est-à-dire la vitesse avec laquelle un principe actif devient disponible au niveau de son site d'action et la quantité de produit actif qui s'y retrouve.
- **Principe actif:** substance active d'un médicament, responsable de l'effet thérapeutique.
- **Forme galénique:** présentation adoptée pour le médicament.
- **AUC:** la surface sous la courbe de la concentration plasmatique du principe actif en fonction du temps, paramètre mesurant le taux d'absorption.
- **C<sub>max</sub>:** la concentration plasmatique maximale du principe actif.
- **T<sub>max</sub>:** temps nécessaire pour l'obtention de C<sub>max</sub>, le moment où la concentration plasmatique maximale est observée, paramètre mesurant la vitesse d'absorption de la substance active.

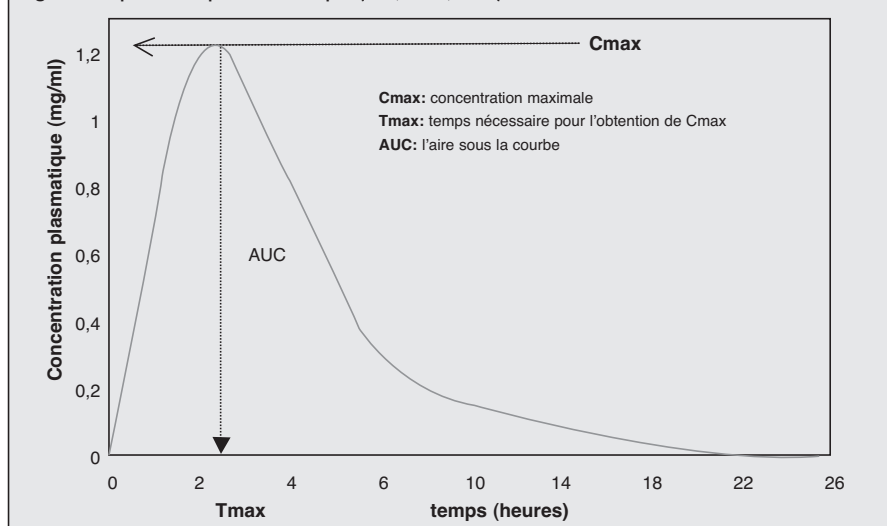
Néanmoins, des spécialités contenant un même principe actif sous la même forme galénique n'ont cependant pas nécessairement la même bio-disponibilité. En effet, des facteurs tels que la présence de certains adjuvants et le mode de fabrication, peuvent influencer l'absorption et donc la bio-disponibilité (164).

Les cas de non-équivalence flagrante signalés dans la littérature concernent des médicaments à marge thérapeutique étroite (la dose efficace et celle qui provoque des effets secondaires sont proches l'une de l'autre tels les anti-épileptiques). De plus, il est prouvé qu'il faut être vigilant lors de l'administration de génériques à certains patients (p. ex. à tous ceux qui sont allergiques à certains excipients) (164).

### 12.1.3. La schizophrénie, l'adhésion et les génériques

Dans la schizophrénie, la conscience morbide, les dysfonctionnements cognitifs, la non-adhésion et la vie non structurée de certains patients peuvent empêcher la substitution réussie d'une substance originale par un générique (164).

Figure 1: Les paramètres pharmacocinétiques (AUC, Cmax, Tmax).



L'adhésion au traitement constitue un enjeu majeur dans l'efficacité des médicaments en général, de ceux de la schizophrénie en particulier. L'adhésion médicamenteuse dépend en partie de la tolérance au traitement. Les effets secondaires, et particulièrement les symptômes extra-pyramidaux (SEP), sont souvent considérés comme une raison principale expliquant une mauvaise adhésion thérapeutique. Considéré cependant comme bio-équivalents, après administration d'une même dose, le Cmax d'un antipsychotique générique peut être élevé en comparaison avec la substance originale, et donc aboutir à un risque accru d'effets secondaires.

Chez les patients schizophrènes, certains éléments cliniques peuvent favoriser la mauvaise adhésion: la désorganisation conceptuelle, l'hostilité, et le délire. Dans le contexte d'un délire de persécution, par exemple, la substitution d'un traitement original par un générique peut être vécue dans une ambiance hostile comme une menace angoissante d'empoisonnement (164).

#### 12.1.4. La bio-équivalence des génériques dans la schizophrénie

Peu de recherches ont été effectuées concernant la bio-équivalence des génériques dans la schizophrénie. En effet, seuls l'amisulpride et la clozapine sont «génériques», et la littérature, comparant des produits de fabricants différents, ne permet pas de répondre de façon concluante à la question concernant une détérioration clinique possible, entraînée par un changement de forme (original → générique) de la clozapine. Selon certaines études (165, 166) un changement peut avoir des conséquences négatives significatives: des rechutes, nécessité d'une hospitalisation (165), ou exacerbation des symptômes (166). Dans la plupart des études (167-171), aucune différence significative n'a été observée. Tous les résultats doivent toutefois être interprétés avec circonspection, étant donné l'absence de groupe de comparaison (169) ainsi que la petite taille de l'échantillon (165, 166), ou de données rétrospectives (e.g. 171).

Considérant ce qui précède, on peut conclure que si les génériques ne sont pas équivalents sur le plan thérapeutique, on peut vraiment craindre que l'objectif de réaliser des économies pour le système de santé ne soit pas atteint (rechutes, réhospitalisations).

**L'impact financier des génériques doit aussi tenir compte de l'ensemble des coûts: directs, indirects et intangibles.**

### 13. Forfaitarisation des spécialités pharmaceutiques dans les hôpitaux

Avant juillet 2006, le système belge de financement des médicaments hospitaliers était unique en comparaison de ce qui est observé dans la plupart des autres pays européens (p. ex., la France, l'Allemagne, la Suisse, les Pays-Bas, le Royaume-Uni). Ces pays évoluaient, à un rythme différent, vers un **financement prospectif par pathologie**: l'hôpital recevait un montant forfaitaire par patient par pathologie, devant couvrir tous les coûts, y compris ceux des médicaments (= un **système «all-in»**). La Belgique était le seul pays où le financement par pathologie se faisait de manière **fragmentée** et rétrospective. En bref, en

Belgique, tous les médicaments hospitaliers (exception depuis 1997 pour les antibiotiques pris pour éviter les complications infectieuses post-opératoires) étaient remboursés rétrospectivement par prescription.

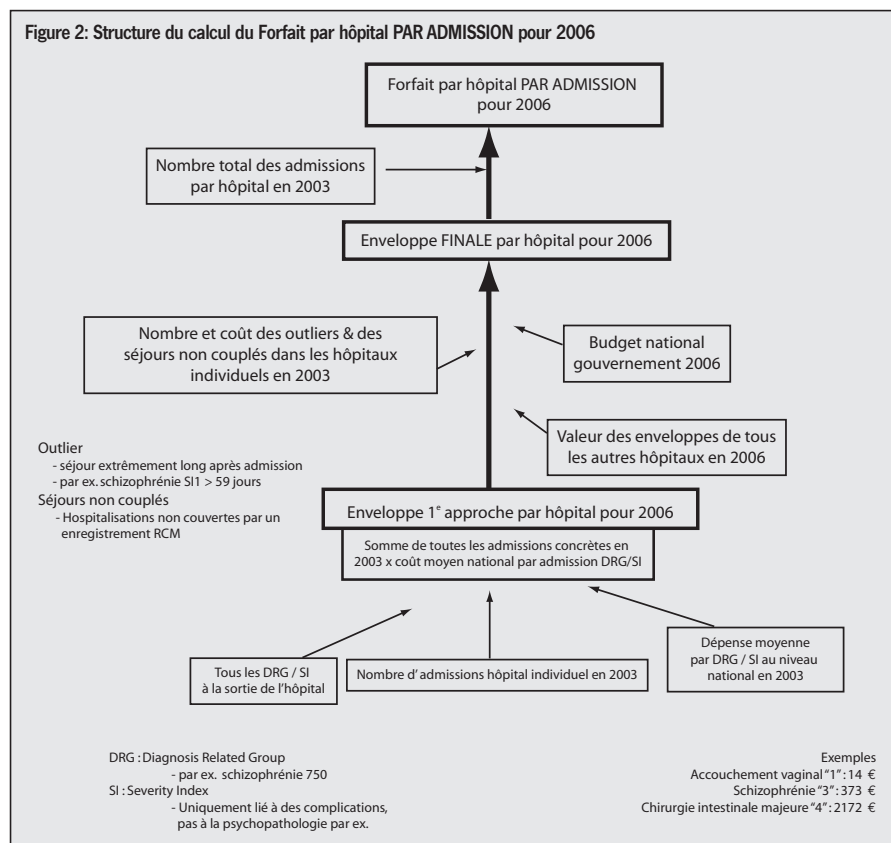
Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2006, les hôpitaux généraux (comptant au moins un service C, D et/ou E, mais pas les hôpitaux psychiatriques) appliquent un système de remboursement forfaitaire de spécialités pharmaceutiques administrées, par séjour, quelle que soit la consommation réelle (voir AR 16 mai 2006). Le forfait des spécialités pharmaceutiques (à l'exception de celles mentionnées dans la liste d'exclusions, et des radio-isotopes) de chaque hôpital est calculé à partir **d'un coût moyen national par APR-DRG** (All Patient Refined - Diagnosis Related Groups) **et par degré de gravité**. Ce coût moyen est fixé une fois par an sur la base d'un couplage de toutes les données médicales et de toutes les données financières des séjours hospitaliers achevés pendant une année déterminée (= les données RCM-SHA ou données issues des Résumés Cliniques Minimales et Séjours Hospitaliers Anonymes). Il s'agit uniquement des séjours classiques (comptant au moins une nuitée). Les forfaits valables du 1<sup>er</sup> juillet 2006 au 30 juin 2007 ont été fixés en fonction des séjours achevés en 2003 (= année de référence pour 2006/2007).

L'arrêté royal du 16 mai 2006, relatif à la détermination du forfait octroyé aux hôpitaux pour les spécialités pharmaceutiques remboursables, prévoit la suppression, au niveau national, des séjours considérés comme «outliers». Par APR-DRG et par degré de gravité, sont considérés comme «outliers» les séjours dépassant la durée  $Q3 + 2 * (Q3 - Q1)$ , où Q1 et Q3 sont les valeurs respectives des premier et troisième quartiles de la distribution des durées de séjour. Sur la base des moyennes nationales par APR-DRG et du niveau de sévérité, l'INAMI calcule l'enveloppe individuelle de l'hôpital. Le calcul de cette enveloppe individuelle se déroule en plusieurs étapes (**Figure 2**). La représentativité des troubles psychiatriques est reprise dans le tableau ci-dessous.

Seulement 1,4% de l'ensemble des patients hospitalisé en hôpital général ont un diagnostic psychiatrique.

Tableau 10: Ensemble des patients avec un diagnostic psychiatrique, hospitalisés en hôpitaux généraux.

Rang	Classe	N admissions en 2002	% budget forfait
1	Système cardiovasculaire	196.710	14,4%
2	Système respiratoire	123.357	12,3%
3	Système digestif	176.265	11,9%
22	Troubles psychiques (en services non A, C ou D)	37.037	0,9%
25	Psychiatrie (en services A)	35.311	0,5%



Une politique de forfaitarisation en matière de dépenses pharmaceutiques hospitalières vise à mieux maîtriser la croissance de ces dépenses dans un contexte de déficit des finances publiques et à inciter les hôpitaux à plus d'efficacité. Si un hôpital dépense plus que le montant de référence dans un des groupes de pathologies de référence, il est pénalisé et doit assumer une part de la responsabilité financière. C'est pourquoi le nouveau système n'est pas reçu avec enthousiasme par tous les médecins hospitaliers. Ils craignent que la forfaitarisation des spécialités pharmaceutiques dans les hôpitaux aboutisse à une limitation extrême de leurs possibilités thérapeutiques et que le forfait couvre insuffisamment les dépenses. L'avenir dira si cette crainte se réalise.

## 14. Conclusion

Dans l'interprétation des données, il convient de toujours tenir compte de la spécificité individuelle de chaque pays qui est à prendre en considération. Dans ce cadre, il semble que les nouveaux antipsychotiques réduisent les coûts globaux de traitement en comparaison avec les neuroleptiques conventionnels, et qu'une formule à action prolongée est meilleure qu'une médication orale. La RIS A.P. entraînera une baisse significative des budgets de la santé, grâce à une diminution du nombre d'interventions coûteuses, comme les hospitalisations prolongées et fréquentes.

En raison de l'actuelle explosion des coûts de la santé, les génériques seraient pour les autorités considérés comme un moyen efficace d'endiguer les coûts. C'est pour cette raison que leur emploi est particulièrement encouragé dans le système de remboursement de référence en

Belgique. Néanmoins, il semble que des spécialités contenant un même principe actif sous la même forme galénique n'aient pas nécessairement la même équivalence thérapeutique.

## Annexe: Vérification de la robustesse des études économiques

1. Eléments descriptifs de la pathologie et de la prise en charge, considérés en termes de santé publique et de dépenses de santé:

- éléments descriptifs généraux sur la pathologie;
- l'épidémiologie (incidence, prévalence, histoire naturelle, conséquences en termes de morbidité et mortalité);
- modes usuels de prise en charge (description des diverses modalités);
- description de la pathologie en termes de santé publique et de dépenses de santé;
- population concernée (patients);
- raisons de l'étude (objectifs);
- l'hypothèse;
- type d'étude retenu et raisons de ce choix.

2. Choix du comparateur

- Comparaison de deux médicaments au moins, sur la base de leurs coûts et de leurs effets sur la santé.
- Comparateur: médicament le moins cher par unité de santé, c.-à-d. le médicament actuel le plus efficace.

3. La perspective choisie

- Perspective la plus large possible: la perspective de la

société dans son ensemble est la meilleure du point de vue de l'évaluation socio-économique des programmes.

4. Type d'analyse

- Quatre techniques d'analyse reconnues: les analyses de minimisation des coûts (CMA), les analyses coût-bénéfice (CBA), les analyses coût-efficacité (CEA) et les analyses coût-utilité (CUA). Type d'analyse le plus communément recommandé par les directives officielles est l'étude de coût-efficacité.
- Type d'analyse choisi doit être clairement énoncé et justifié en fonction du problème posé et doit être précisé en tête de l'étude.

5. Méthodologie d'études pharmacoéconomiques

- Evaluation pharmacoéconomique doit reposer:
  - sur un plan expérimental réalisé selon une méthodologie adaptée (étude en miroir ou étude «pré-post», essai contrôlé randomisé en double aveugle, essai contrôlé non randomisé en double aveugle) ou;
  - sur une modélisation.
- Minimiser les sources de biais.

6. Panels d'experts

- Comment ces panels concluent à un consensus.
- Comment ces panels d'experts ont été composés.
- Les études doivent détailler le processus, les buts destinés pour leur utilisation et la méthodologie employée.

7. Les différents types de coûts pris en compte

- Présenter de façon détaillée tous les coûts inclus à la fois en unités physiques et en unités monétaires.
- Coûts sont à inclure en fonction de la perspective d'étude choisie.
- Le document publié doit fournir la méthodologie de base pour le calcul et la comparaison des coûts.

8. Analyse incrémentale (différentielle)

- Evaluation économique doit calculer le coût différentiel et pas le coût moyen.

9. L'horizon temporel

- Une période supérieure ou équivalente à 5 ans.

10. Analyse de sensibilité

- Nécessaire pour permettre d'attribuer un indice de confiance suffisant aux conclusions. Elle permet de tester la robustesse des résultats.
- Peut être conduite de plusieurs manières:
  - l'analyse de sensibilité univariée;
  - l'analyse de sensibilité multivariée;
  - l'analyse de sensibilité de type seuil.

11. Actualisation des coûts et des bénéfices

- Si les coûts et les bénéfices d'une analyse pharmacoéconomique se concrétisent au terme d'une période

- longue (> 1an), on doit recourir à l'actualisation.
- Le taux de base recommandé par le BESPE (*Belgian Society for Pharmacoepidemiology*, 1995) est 5%.
- Il faut systématiquement réaliser une analyse de sensibilité sur le taux d'actualisation afin de tester la robustesse des conclusions tirées (en incluant un taux de 0%, c'est-à-dire l'évaluation sans actualisation).
- Actualiser les coûts et les bénéfices au même taux, sauf si l'on dispose d'études laissant penser que la préférence pour le présent des effets de santé et des coûts est différente.

## 12. Facteurs confondants

- Lorsqu'on évalue les questions de coût/économie, la structure du modèle décisionnel appliqué à la schizophrénie devrait inclure toutes les variables clés confondantes: pour la schizophrénie: observance, rechute, «perdus de vue», changement de traitement, d'institution.

## 13. Science ou marketing

- L'affiliation institutionnelle des auteurs doit être mentionnée et il est impératif que la ou les sources de financement soi(en)t mentionnée(s).

## Références

1. Hamann J, Leucht S, Kissling W. Are the second-generation antipsychotics cost-effective? A critical review on the background of different health systems. *Pharmacopsychiatry* 2003;36(1):18-26.
2. Aronson SM. Cost-effectiveness and quality of life in psychosis: the pharmacoeconomics of risperidone. *Clin Ther* 1997;19(1):139-47.
3. Almond S, O'Donnell O. Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK. A comparison of olanzapine and haloperidol. *Pharmacoeconomics* 1998;13(5 Pt 2):575-88.
4. Meltzer HY. Outcome in schizophrenia: beyond symptom reduction. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 3):3-7.
5. Rice DP. The economic impact of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60:4-6.
6. Lindstrom E, Binge K. Patient compliance with drug therapy in schizophrenia. Economic and clinical issues. *Pharmacoeconomics* 2000;18(2):106-24.
7. Awad GA, Voruganti LN. Impact of atypical antipsychotics on quality of life in patients with schizophrenia. *CNS Drugs* 2004;18(13):877-93.
8. De Hert M, Thys E, Boydens J, Gilis P, Kesteloot K, Verhaegen L, Peuskens J. Directe behandelkosten van schizofrenie in België. *Arch Public Health* 1997;55:221-9.
9. De Hert M, Thys E, Peuskens J. The costs of schizophrenia. *Acta Psychiatr Belg* 1998;98 (Suppl 1):9-16.
10. Voruganti LN, Awad AG, Oyewumi LK, Cortese L, Zirul S, Dhawan R. Assessing health utilities in schizophrenia. A feasibility study. *Pharmacoeconomics* 2000;17(3):273-86.
11. Tunis SL, Ascher-Svanum H, Stensland M, Kinon BJ. Assessing the value of antipsychotics for treating schizophrenia: the importance of evaluating and interpreting the clinical significance of individual service costs. *Pharmacoeconomics* 2004;22(1):1-8.
12. Revicki DA. Pharmacoeconomic evaluation of treatments for refractory schizophrenia: clozapine-related studies. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 (Suppl 1):7-11.
13. Crochard-Lacour A, LeLorier J (2000). Introduction à la pharmacoeconomie. Les Presses de l'Université de Montréal.
14. Postma MJ, Rutten WJM, Vries CD de. Farmaco-economico onderzoek. *Pharm Weekbl* 2001;136:542-5.
15. Simoens S (2005). Farmaco-economie. Acco Leuven.
16. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW (1998). Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. *Economica*, Paris.
17. Briffault X. Un ouvrage de référence de M.F. Drummond et al.: «méthodes d'évaluation économique des programmes de santé». *Bulletin de la fédération française de psychiatrie*, juin 2005, n° 45.
18. Baron F (2000). Recommandations pharmacoeconomiques: Situation actuelle, impact et perspectives futures Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Claude Bernard - Lyon I, faculté de pharmacie. Institut des sciences pharmaceutiques et biologiques.
19. Neumann PJ. Methods of cost-effectiveness analysis in the evaluation of new antipsychotics: implications for schizophrenia treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl. 3):9-15.
20. Levin HM, McEwan PJ (2001). Cost-effectiveness analysis. Methods and applications (2nd ed.). Sage Publications, Inc.
21. Rey JA. Antipsychotic therapy: a pharmacoeconomic perspective. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59(22 Suppl 8):S5-9.
22. Eisenberg JM. Clinical economics. A guide to the economic analysis of clinical practices. *JAMA* 1989;262:2879-86.
23. Mamelok RD (2000). Drug discovery and development. In: Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW. Melmon and Morrell's clinical pharmacology basic principles in therapeutics (4th Ed.) (pp. 1289-1305). McGraw-hill Medical Publishing Division.
24. WHO (2003). Introduction to drug utilization research. World Health Organization.
25. Collège des économistes de la santé. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. Recommandations méthodologiques. <http://perso.wanadoo.fr/ces/>
26. Shaw JW. Economic evaluations of olanzapine and risperidone. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59(14):1366-75.
27. Launois R. Evaluation médicoéconomique en psychiatrie. *Encycl Méd Chir, Psychiatrie* 2003;37-860-A-15, 12p.
28. Awad AG, Voruganti LP. Cost-utility analysis in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 3):22-6.
29. Kopec J, Williams J, To T, Austin PC. Cross-cultural comparisons of health status in Canada using the Health Utilities Index. *Ethn Health* 2001;6(1):41-50.
30. Furlong, William, David Feeny, George W. Torrance, Charles Goldsmith, Sonja DePauw, Michael Boyle, Margaret Denton, and Zenglong Zhu, "Multiplicative Multi-Attribute Utility Function for the Health Utilities Index Mark 3 (HUI3) System: A Technical Report," McMaster University Centre for Health Economics and Policy Analysis Working Paper No. 98-11. <http://www-fhs.mcmaster.ca/hug/hui3.htm>
31. Hansen K (2005a). L'économie de la santé en psychiatrie: quelles méthodologies en 2005. *Bulletin de la fédération française de psychiatrie*, juin 2005, n° 45.
32. Pliskin JS, Shepard DS, Weinstein MC. Utility functions for life years and health status. *Operation Res* 1980;28:206-23.
33. Duru G, Auray JP, Beresniak A, Lamure M, Paine A, Nicoloyannis N. Limitations of the methods used for calculating quality-adjusted life-year values. *Pharmacoeconomics* 2002;20(7):463-73.
34. Moatti JP, Auquier P, Le Collier AG, Macquart-Moulin G. QALYS or not QALYS: that is the question? *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995;43(6):573-83.
35. Mehrez A, Gafni A. Quality adjusted life years, utility theory and healthy-years equivalents. *Med Decis Making* 1989;9(2):142-9.
36. Keks NA. Impact of newer antipsychotics on outcomes in schizophrenia. *Clin Ther* 1997;19(1):148-58.
37. Lindstrom E, Binge K. Patient compliance with drug therapy in schizophrenia. Economic and clinical issues. *Pharmacoeconomics* 2000;18(2):106-24.
38. Herroelen L. Pharmacoeconomie de la migraine. *Neurone* 2002;7(6):185-9.
39. Glazer WM, Johnstone BM. Pharmacoeconomic evaluation of antipsychotic therapy for schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 10:50-4.
40. Wyatt RJ, Henter I, Leary MC, Taylor E. An economic evaluation of schizophrenia—1991. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995;30(5):196-205.
41. Guest JF, Cookson RF. Cost of schizophrenia to UK Society. An incidence-based cost-of-illness model for the first 5 years following diagnosis. *Pharmacoeconomics* 1999;15(6):597-610.
42. Andrews G, Hall W, Goldstein G, Lapsley H, Bartels R, Silove D. The economic costs of schizophrenia. Implications for public policy. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42(6):537-43.
43. Janssen Cilag. News release 10 February 2004. <http://www.prnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=116698>.
44. Knapp M, Chisholm D, Leese M, Amadde F, Tansella M, Schene A, Thornicroft G, Vazquez-Barquero JL, Knudsen HC, Becker T, EPSILON. European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs. Comparing patterns and costs of schizophrenia care in five European countries: the EPSILON study. *European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs. Acta Psychiatr Scand* 2002;105(1):42-54.
45. Rouillon F, Toumi M, Dansette GY, Benyaya J, Auquier P. Some aspects of the cost of schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics* 1997;11(6):578-94.
46. Foster RH, Goa KL. Risperidone. A pharmacoeconomic review of its use in schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 1998;14(1):97-133.
47. Garattini L, Rossi C, Tediosi F, Cornaggia C, Covelli G, Barbui C, Parazzini F. Direct costs of schizophrenia in Italian community psychiatric services. *Pharmacoeconomics* 2001;19(12):1217-25.
48. Garattini L, Barbui C, Clemente R, Cornago D, Parazzini F; Study Group SCORE. Direct costs of schizophrenia and related disorders in Italian community mental health services: a multicenter, prospective 1-year followup study. *Schizophr Bull* 2004;30(2):295-302.
49. Knapp M. Costs of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997;171:509-18.
50. Tarricone R, Gerzeli S, Montanelli R, Frattura L, Percudani M, Racagni G. Direct and indirect costs of schizophrenia in community psychiatric services in Italy. The GISIES study. Interdisciplinary Study Group on the Economic Impact of Schizophrenia. *Health Policy* 2000;51(1):1-18.
51. Rouillon F, Dansette GY, Le Floch C. Etude de la prise en charge thérapeutique des schizophrènes et de son coût. *L'encéphale* 1994;20:303-9.
52. Evers SM, Ament AJ. Costs of schizophrenia in The Netherlands. *Schizophr Bull* 1995;21(1):141-53.
53. Percudani M, Barbui C, Tansella M. Effect of second-generation antipsychotics on employment and productivity in individuals with schizophrenia: an economic perspective. *Pharmacoeconomics* 2004;22(11):701-18.
54. Knapp M. Hidden costs of mental illness. *Br J Psychiatry* 2003;183:477-8.
55. Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004;30(2):279-93.
56. De Hert M, Thys E, Boydens J, Gilis P, Kesteloot K, Verhaegen L, Peuskens J. Health care expenditure on schizophrenia patients in Belgium. *Schizophr Bull* 1998;24(4):519-27.
57. Lecomte P, De Hert M, van Dijk M, Nuijten M, Nuyts G, Persson U. A 1-year cost-effectiveness model for the treatment of chronic schizophrenia with acute exacerbations in Belgium. *Value Health* 2000;3(1):1-11.
58. Belgisch Instituut voor Gezondheidseconomie vzw.

- Gezondheidsuitgaven voor schizofrenie in België. *Economie en Gezondheid* 1999;25.
59. American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. (DSM-IV). Washington, DC, American Psychiatric Association.
  60. Rund B, Ruud T. Costs of services for schizophrenic patients in Norway. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(2):120-5.
  61. Rice DP, Miller LS (1996). The economic burden of schizophrenia: conceptual and methodological issues, and cost estimates (pp. 321-334). In: Moscarelli M, Rupp A, Sartorius N (Eds.). *Handbook of Mental Health Economics and Health Policy*, vol 1. New York, NY: John Wiley & Sons.
  62. Davies LM, Drummond MF. Economics and schizophrenia: the real cost. *Br J Psychiatry Suppl* 1994;(25):18-21.
  63. Percudani M, Gerzeli S, Massagrani R, Jommi C, Fattore G, Cerati G, Contini A. Costs and outcome of care in subjects with severe mental disorders. *Epidemiol Psichiatri Soc* 2003;12(3):175-86.
  64. Nasrallah HA. Pharmacoeconomic implications of adverse effects during antipsychotic drug therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59(22 Suppl 8):S16-21.
  65. Rodriguez-Monguio R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics* 2003;21(9):623-50.
  66. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001;41(2):192-9.
  67. Floris M, Lecompte D, Mertens C, De Nayer A, Mallet L, Vandendriessche F, Detraux J. Antipsychotiques et diabète sucré de type 2. *Neurone* 2003;8(3) Suppl.
  68. Wilkins JN. Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse. *Schizophr Bull* 1997;23(2):215-28.
  69. Bennett ME, Bellack AS, Gearon JS. Treating substance abuse in schizophrenia. An initial report. *J Subst Abuse Treat* 2001;20:163-75.
  70. Floris M, Lecompte D, Mertens C, De Nayer A, Mallet L, Vandendriessche F, Detraux J. Toxicomanie et schizophrénie: un défi pour la prescription d'antipsychotiques. *Neurone* 2004;9(8) Suppl.
  71. Oh PI, Iskedjian M, Addis A, Lanctôt K, Einarson TR. Pharmacoeconomic evaluation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: A cost-utility analysis. *Can J Clin Pharmacol* 2001;8(4):199-206.
  72. Gianfrancesco F, Durkin MB, Mahmoud R, Wang RH. Use of healthcare services by patients treated with risperidone versus conventional antipsychotic agents. *Pharmacoeconomics* 2002;20(6):413-27.
  73. Ghaemi NS, Kirkwood CK, Sambur MR, Ko JY, Howden KL, Van Duong Q, Goodwin FK. Economic outcomes of risperidone in comparison to typical neuroleptic agents for treatment-resistant psychosis: a community-based study. *J Pharm Technol* 2001;17:273-8.
  74. Coley KC, Carter CS, DaPos SV, Maxwell R, Wilson JW, Branch RA. Effectiveness of antipsychotic therapy in a naturalistic setting: a comparison between risperidone, perphenazine, and haloperidol. *J Clin Psychiatry* 1999;60(12):850-6.
  75. Nightengale BS, Crumly JM, Liao J, Lawrence BJ, Jacobs EW. Economic outcomes of antipsychotic agents in a Medicaid population: traditional agents vs. risperidone. *Psychopharmacol Bull* 1998;34(3):373-82.
  76. Glennie JL. Pharmacoeconomic evaluations of clozapine in treatment-resistant schizophrenia and risperidone in chronic schizophrenia. *Technology overview: pharmaceuticals*, July 1997.
  77. Gianfrancesco F, Wang RH, Pesa J. Relationship between initial quetiapine dose and effectiveness as reflected in subsequent mental health service use among patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Value Health* 2005;8(4):471-8.
  78. Revicki DA, Luce BR, Weschler JM, Brown RE, Adler MA. Cost-effectiveness of clozapine for treatment-resistant schizophrenic patients. *Hosp Community Psychiatry* 1990;41(8):850-4.
  79. Galvin PM, Knezek LD, Rush AJ, Toprac MG, Johnson B. Clinical and economic impact of newer versus older antipsychotic medications in a community mental health center. *Clin Ther* 1999;21(6):1105-16.
  80. Hammond CM, Pierson JF, Grande TP, Munetz MR, Wilson DR, Pathak DS. Economic evaluation of risperidone in an outpatient population. *Ann Pharmacother* 1999;33(11):1160-6.
  81. Schiller MJ, Shumway M, Hargreaves WA. Treatment costs and patient outcomes with use of risperidone in a public mental health setting. *Psychiatr Serv* 1999;50(2):228-32.
  82. Finley PR, Sommer BR, Corbitt JL, Brunson GH, Lum BL. Risperidone: clinical outcome predictors and cost-effectiveness in a naturalistic setting. *Psychopharmacol Bull* 1998;34(1):75-81.
  83. Carter C, Stevens M, Durkin M. Effects of risperidone therapy on the use of mental health care resources in Salt Lake County, Utah. *Clin Ther* 1998;20(2):352-63.
  84. Nightengale BS, Garrett L, Waugh S, Lawrence BJ, Andrus J. Economic outcomes associated with the use of risperidone in a naturalistic group practice setting. *Am J Manag Care* 1998;4(3):360-6.
  85. Viale G, Mechling L, Maislin G, Durkin M, Engelhart L, Lawrence BJ. Impact of risperidone on the use of mental health care resources. *Psychiatr Serv* 1997;48(9):1153-9.
  86. Thompson D. Cost of switching from neuroleptics to risperidone and clozapine. A pilot study of the San Diego County Mental Health Services. *Clin Drug Invest* 1997;14(5):428-33.
  87. Guest JF, Hart WM, Cookson RF, Lindström E. Pharmacoeconomic evaluation of long-term treatment with risperidone for patients with chronic schizophrenia. *Br J Med Economics* 1996;10:59-67.
  88. Albright PS, Livingstone S, Keegan DL, Ingham M, Shrikhande S, Le Lorier J. Reduction of healthcare resource utilisation and costs following the use of risperidone for patients with schizophrenia previously treated with standard antipsychotic therapy: a retrospective analysis using the Saskatchewan health linkable databases. *Clin Drug Invest* 1996;11(5):289-99.
  89. Addington DE, Jones B, Bloom D, Chouinard G, Remington G, Albright P. Reduction of hospital days in chronic schizophrenic patients treated with risperidone: a retrospective study. *Clin Ther* 1993;15(5):917-26.
  90. Sacristan JA, Gomez JC, Martin C, Garcia-Bernardo E, Peralta V, Alvarez E, et al. Pharmacoeconomic assessment of olanzapine in the treatment of refractory schizophrenia based on a pilot clinical study. *Clinical Drug Investigation* 1998;15(1):29-35.
  91. Lynch J, Morrison J, Graves N, Meddis D, Drummond MF, Hellewell JS. The health economic implications of treatment with quetiapine: an audit of long-term treatment for patients with chronic schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2001;16(5):307-12.
  92. Drew LR, Hodgson DM, Griffiths KM. Clozapine in community practice: a 3-year follow-up study in the Australian Capital Territory. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33(5):667-75.
  93. Percudani M, Fattore G, Galletta J, Mita PL, Contini A, Altamura AC. Health care costs of therapy-refractory schizophrenic patients treated with clozapine: a study in a community psychiatric service in Italy. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(4):274-80.
  94. Reid WH, Mason M. Psychiatric hospital utilization in patients treated with clozapine for up to 4.5 years in a state mental health care system. *J Clin Psychiatry* 1998;59(4):189-94.
  95. Luchins DJ, Hanrahan P, Shinderman M, Lagios L, Fichtner CG. Initiating clozapine treatment in the outpatient clinic: service utilization and cost trends. *Psychiatr Serv* 1998;49(8):1034-8.
  96. Ghaemi SN, Ziegler DM, Peachey TJ, Goodwin FK. Cost-effectiveness of clozapine therapy for severe psychosis. *Psychiatr Serv* 1998;49(6):829-31.
  97. Blieden N, Flinders S, Hawkins K, Reid M, Alphas LD, Arfken CL. Health status and health care costs for publicly funded patients with schizophrenia started on clozapine. *Psychiatr Serv* 1998;49(12):1590-3.
  98. Aitchison KJ, Kerwin RW. Cost-effectiveness of clozapine. A UK clinic-based study. *Br J Psychiatry* 1997;171:125-30.
  99. Jonsson D, Walinder J. Cost-effectiveness of clozapine treatment in therapy-refractory schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92(3):199-201.
  100. Reid WH, Mason M, Toprac M. Savings in hospital bed-days related to treatment with clozapine. *Hosp Community Psychiatry* 1994;45(3):261-4.
  101. Meltzer HY, Cola P, Way L, Thompson PA, Bastani B, Davies MA, Snitz B. Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993;150(11):1630-8.
  102. Honigfeld G, Patin J. A two-year clinical and economic follow-up of patients on clozapine. *Hosp Community Psychiatry* 1990;41(8):882-5.
  103. Conley RR, Kelly DL, Love RC, McMahon RP. Rehospitalization risk with second-generation and depot antipsychotics. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15(1):23-31.
  104. Moore DB, Kelly DL, Sherr JD, Love RC, Conley RR. Rehospitalization rates for depot antipsychotics and pharmacoeconomic implications: comparison with risperidone. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55(24 Suppl 4):S17-9.
  105. Hamilton SH, Revicki DA, Edgell ET, Genduso LA, Tollefson G. Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia. Results from a randomised clinical trial. *Pharmacoeconomics* 1999;15(5):469-80.
  106. Tunis SL, Johnstone BM, Gibson PJ, Loosbrock DL, Dulisse BK. Changes in perceived health and functioning as a cost-effectiveness measure for olanzapine versus haloperidol treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 19:38-45;discussion 46.
  107. Essock SM, Frisman LK, Covell NH, Hargreaves WA. Cost-effectiveness of clozapine compared with conventional antipsychotic medication for patients in state hospitals. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(10):987-94.
  108. Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, Fye C, Charney D. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med* 1997;337(12):809-15.
  109. Rosenheck R, Cramer J, Allan E, Erdos J, Frisman LK, Xu W, Thomas J, Henderson W, Charney D. Cost-effectiveness of clozapine in patients with high and low levels of hospital use. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(6):565-72.
  110. Tilden D, Aristides M, Meddis D, Burns T. An economic assessment of quetiapine and haloperidol in patients with schizophrenia only partially responsive to conventional antipsychotics. *Clin Ther* 2002;24(10):1648-67.
  111. Johnsrud M, Crismon ML, Thompson A, Grogg A. An Economic Comparison of Risperidone and Olanzapine Use within an Integrated Managed Mental Health Program. *Adm Policy Ment Health* 2005;1-7.
  112. Mladsi DM, Grogg AL, Irish WD, Lopez RB, Degen K, Swann A, Nimsch CT. Pharmacy cost evaluation of risperidone, olanzapine, and quetiapine for the treatment of schizophrenia in acute care inpatient settings. *Curr Med Res Opin* 2004;20(12):1883-93.
  113. Gibson PJ, Damler R, Jackson EA, Wilder T, Ramsey JL. The impact of olanzapine, risperidone, or haloperidol on the cost of schizophrenia care in a Medicaid population. *Value Health* 2004;7(1):22-35.
  114. Zhao Z, Namjoshi M, Barber BL, Loosbrock DL, Tunis SL, Zhu B, Breier A. Economic outcomes associated with switching individuals with schi-

- zophrenia between risperidone and olanzapine: findings from a large US claims database. *CNS Drugs* 2004;18(3):157-64.
115. Rascati KL, Johnsrud MT, Crismon ML, Lage MJ, Barber BL. Olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia: a comparison of costs among Texas Medicaid recipients. *Pharmacoeconomics* 2003;21(10):683-97.
  116. Taylor DM, Wright T, Libretto SE; Risperidone Olanzapine Drug Outcomes Studies in Schizophrenia (RODOS) U.K. Investigator Group. Risperidone compared with olanzapine in a naturalistic clinical study: a cost analysis. *J Clin Psychiatry* 2003;64(5):589-97.
  117. Neighbors D, Irish W, Lopez R, Degen K, Swann A, Grogg A, Myrie L, Bell T, Young A, Girts T, Pottharst R. Inpatient medication utilization and costs of risperidone, olanzapine, and quetiapine: a retrospective chart abstraction study. Poster presented at the American Psychiatric Association Institute on Psychiatric Services Annual Meeting, October 9-13, 2002, Chicago, Illinois.
  118. Zhao Z. A retrospective economic evaluation of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia. *Manag Care Interface* 2002;15(2):75-81.
  119. Fuller MA, Shermock KM, Secic M, Laich JS, Durkin MB. Service use and costs among VA patients with schizophrenia taking risperidone or olanzapine. *Psychiatr Serv* 2002;53(7):855-60.
  120. Kasper S, Jones M, Duchesne I; RODOS Investigator Group. Risperidone olanzapine drug outcomes studies in schizophrenia (RODOS): health economic results of an international naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16(4):189-96.
  121. Shermock K, Sadik M, Kozma C, Sesti A, Reeder C. Risperidone, haloperidol and clozapine in the South Carolina Medicaid Program. A comparative analysis of utilisation and expenditure. *Dis Manage Health Outcomes* 2001;9(4):203-13.
  122. Snaterse M, Welch R. A retrospective, naturalistic review comparing clinical outcomes of in-hospital treatment with risperidone and olanzapine. *Clin Drug Invest* 2000;20:159-64.
  123. Voris J. Risperidone and olanzapine: patterns of use in a VA system. Poster presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 13-17, 2000, Chicago, Illinois.
  124. Kozma CM, Mody SH, Sadik MK. A comparative analysis of risperidone and olanzapine dosing patterns in the South Carolina Medicaid Program. Poster presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Washington DC, May 15-20, 1999.
  125. Gardner DM, Woodman AK, Grasswick L, Kopala L. Drug utilization patterns and outcomes associated with in-hospital treatment with risperidone and olanzapine. Poster presented at the 12th ECNP, London 1999.
  126. Voris JC, Glazer WM. Use of risperidone and olanzapine in outpatient clinics at six Veterans Affairs hospitals. *Psychiatr Serv* 1999;50(2):163-4,168.
  127. Procyshyn RM, Zerjav S. Drug utilization patterns and outcomes associated with in-hospital treatment with risperidone or olanzapine. *Clin Ther* 1998;20(6):1203-17.
  128. Byerly MJ, Weber M, Brooks D, Casey SB, Elliot S, Hawkins J. Cost evaluation of risperidone compared with olanzapine. *Psychiatr Serv* 2003;54(5):742-4.
  129. Jerrell JM. Cost-effectiveness of risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic medications. *Schizophr Bull* 2002;28(4):589-605.
  130. Edgell ET, Andersen SW, Johnstone BM, Dulisse B, Revicki D, Breier A. Olanzapine versus risperidone. A prospective comparison of clinical and economic outcomes in schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 2000;18(6):567-79.
  131. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Ernst FR. A comparison of olanzapine and risperidone on the risk of psychiatric hospitalization in the naturalistic treatment of patients with schizophrenia. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2004;3(1):11.
  132. Percudani M, Barbul C. Cost and outcome implications of using typical and atypical antipsychotics in ordinary practice in Italy. *J Clin Psychiatry* 2003;64(11):1293-9.
  133. Verma S, Orengo CA, Kunik ME, Hale D, Molinari VA. Tolerability and effectiveness of atypical antipsychotics in male geriatric inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(2):223-7.
  134. Lewis M, McCrone P, Frangou S. Service use and costs of treating schizophrenia with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62(10):749-56.
  135. Moisan J, Grégoire J-P, Chabot I. Risperidone and olanzapine use at a psychiatric hospital: comparison of clinical use and acquisition costs. *Can J Hosp Pharm* 2001;54:278-83.
  136. Edwards NC, Locklear JC, Rupnow MF, Diamond RJ. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA. *Pharmacoeconomics* 2005;23 Suppl 1:75-89.
  137. Procyshyn RM, Thompson D, Tse G. Pharmacoeconomics of clozapine, risperidone and olanzapine. *CNS Drugs* 2000;13(1):47-76.
  138. Gordon GL, Shawn XS, Dale BC, Xuemei L. Cost Comparisons of Olanzapine and Risperidone in Treating Schizophrenia. *Ann. Pharmacother* 2004;38:134-41.
  139. Eriksson L, Almqvist A, Mehnert A, Ingham MP, Eriksson B. Treatment with long acting risperidone significantly reduces the need for institutional psychiatric care regardless of previous treatment. Poster presented at the 2004 Congress of the Collegium International Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), June 20-24, Paris, France.
  140. Eriksson L, Almqvist A, Mehnert A, Ingham MP, Eriksson B. Reduction in need for institutional care in chronic schizophrenia subjects switched to long-acting risperidone. Poster presented at the 45th Annual and 4th Mediterranean Meeting of the Scandinavian College of Neuro-Psychopharmacology, 21-24 April 2004, Juan-les-Pins, France.
  141. Locklear J, Lasser R, Zhu Y, Bossie C. Hospitalization rates during long-term treatment with long-acting risperidone. Poster presented at the 56th Institute on Psychiatric Services (IPS), Atlanta, Georgia, USA, October 6-10, 2004.
  142. Leal A, Rosillon D, Mehnert A, Jarema M, Remington G. Healthcare resource utilization during 1-year treatment with long-acting, injectable risperidone. *Pharmacoeconomics Drug Saf* 2004;13(11):811-6.
  143. Chue P, Llorca P-M, Duchesne I, Leal A, Rosillon D, Mehnert A. Hospitalization rates in patients during long-term treatment with long-acting risperidone injection. *J Applied Research* 2005;5(2):266-74.
  144. Edwards NC, Rupnow MF, Pashos CL, Botteman MF, Diamond RJ. Cost-effectiveness model of long-acting risperidone in schizophrenia in the US. *Pharmacoeconomics* 2005;23(3):299-314.
  145. Rancāns E. RISPERDAL CONSTA decreases number of hospitalisations among schizophrenics. Study supported by Janssen Cilag Latvia.
  146. Welch R, Snaterse M. The economic impact, tolerability and effectiveness of long-acting risperidone. Poster presented at the 8th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), Florence, Italy, November 6-8, 2005.
  147. Farmaco-economische gegevens met Risperdal Consta. Klinische studies naturalistische gegevens-banken Belgisch economisch model e-STAR.
  148. Llorca PM, Jasso-Mosqueda JG, Miadi-Fargier H, Durant-Zaleski I, Lançon Ch, Casadebaig F, Philippe A, Guillon P, Mehnert A, Chicoye A. Long-acting risperidone injection in patients with schizophrenia compared with oral olanzapine and haloperidol decanoate: results of a cost-effectiveness model. Poster presented at the 16th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), Prague, Czech Republic, September 20-24, 2003.
  149. Joyce AT, Harrison DJ, Loebel AD, Ollendorf DA. Impact of atypical antipsychotics on outcomes of care in schizophrenia. *Am J Manag Care* 2005;11(8 Suppl):S254-61.
  150. De Hert M, Bussels J, Lindström E, Abrahams F, Fransens C, Peuskens J (1998). PECC. Psychosis Evaluation tool for Common use by Caregivers. EPO.
  151. De Hert M, Wampers M, Peuskens J. Pharmacological treatment of hospitalised schizophrenic patients in Belgium. *Int J Psy in Clin Practice* 2006;10(4):285-90.
  152. Reyntens J, Noel CH, De Boever W, Mathot F. Atypical antipsychotics use in Belgium psychiatric hospitals. Poster presented at the BCNBP annual meeting, Bruges, 2003.
  153. Lecompte D, Cookson RF. The economic value of atypical antipsychotics: a comparison of risperidone and olanzapine revisited. *Int J Psychiatry Clin Practice* 1999;3:3-9.
  154. De Graeve D, Smet A, Mehnert A, Caleo S, Miadi-Fargier H, Mosqueda GJ, Lecompte D, Peuskens J. Long-acting risperidone compared with oral olanzapine and haloperidol depot in schizophrenia: a Belgian cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 2005;23 Suppl 1:35-47.
  155. Annemans L, Crott R, Degraeve D, Dubois D, Huybrechts M, Peys F, Robays H, Smets J, Tomas M, Vanschoubroek K. Recommended structure for reporting economic evaluation on pharmaceuticals in Belgium. *Pharm World Sci* 2002;24(1):5-7.
  156. Hansen K (2005b). Modèles pharmaco économiques publiés sur la schizophrénie: quelles leçons en tirer? économie de la santé en psychiatrie 2005: modèles et applications. Bulletin de la fédération française de psychiatrie, juin 2005, n° 45.
  157. Evans C, Crawford B. Expert judgement in pharmacoeconomic studies. Guidance and future use. *Pharmacoeconomics* 2000;17(6):545-53.
  158. Belgian Society for Pharmacoeconomics (BESPE) (1995). A proposal for methodological guidelines for economic evaluations of pharmaceuticals.
  159. Spinewine A. La pharmacie clinique, une nouvelle orientation pharmaceutique au service des patients: réalisations à l'étranger et possibilités en Belgique. *Louvain Med* 2003;122:127-39.
  160. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy* 1999;19(5):556-64.
  161. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and the total cost of care in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 2000;20(6):609-21.
  162. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, hospital pharmacy staffing, and medication errors in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 2002;22(2):134-47.
  163. Spinewine A, Dhillon S, Mallet L, Tulken PM, Wilmotte L, Swine C. Implementation of ward-based clinical pharmacy services in Belgium—description of the impact on a geriatric unit. *Ann Pharmacother* 2006;40(4):720-8.
  164. Nuss P, Taylor D, De Hert M, Hummer M. The generic alternative in schizophrenia: opportunity or threat? *CNS Drugs* 2004;18(12):769-75.
  165. Mofsen R, Balter J. Case reports of the reemergence of psychotic symptoms after conversion from brand-name clozapine to a generic formulation. *Clin Ther* 2001;23(10):1720-31.
  166. Kluznik JC, Walbek NH, Farnsworth MG, Melstrom K. Clinical effects of a randomized switch of patients from clozaril to generic clozapine. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 5:14-7; discussion 23-4.
  167. Sajbel TA, Carter GW, Wiley RB. Converting patients from brand-name clozapine to generic clozapine. *Ann Pharmacother* 2001;35(10):1295.
  168. Stoner SC, Lea JW, Dubisar B, Marken PA, Ramlatchman LV, Reynolds J. A program to convert patients from trade-name to generic clozapine. *Pharmacotherapy* 2003;23(6):806-10.
  169. Makela EH, Cutlip WD, Stevenson JM, Weimer JM, Abdallah ES, Akhtar RS, Aboraya AS, Gunel E. Branded versus generic clozapine for treatment of schizophrenia. *Ann Pharmacother* 2003;37(3):350-3.
  170. Paton C. Generic clozapine: outcomes after switching formulations. *Br J Psychiatry* 2006;189:184-5.
  171. Alessi-Severini S, Honcharik PL, Simpson KD, Eleff MK, Collins DM. Evaluation of an interchangeability switch in patients treated with clozapine: A retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2006;67(7):1047-54.

The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag.