

# Évaluation coût-efficacité de la drotrecogine alfa comparée à la prise en charge conventionnelle dans le traitement du sepsis sévère en pratique réelle

S. PAYET<sup>1</sup>, L. RIOU-FRANÇA<sup>1</sup>, R. LAUNOIS<sup>1</sup>, K. LE LAY<sup>1</sup>, B. VALLET<sup>2</sup>,  
J.-F. DHAINAUT<sup>3</sup> ET LE GROUPE PREMISS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>REES, 28, rue d'Assas, 75006 Paris, France

<sup>2</sup>Service anesthésie réanimation, hôpital Claude Huriez, Lille, France

<sup>3</sup>Service de réanimation, Cochin – Université René Descartes, Paris, France

## RÉSUMÉ

**Objectif:** Établir le coût et l'efficience de la drotrecogine alfa (DA) dans le traitement du sepsis sévère avec défaillances multiples, comparée au traitement conventionnel en pratique réelle.

**Méthodes:** Une étude « Avant »/« Après » a été menée entre septembre 2002 et février 2005, avant et après la mise sur le marché de la DA. Les traitements n'étant pas alloués au hasard, des biais de recrutement étaient possibles. Pour les éliminer, les patients des deux phases ayant des caractéristiques similaires ont été appariés par la méthode des scores de propension (SP). Les coûts complets d'hospitalisation ont été estimés à partir d'une équation de régression combinant des outils spécifiques à la description de l'activité des unités de réanimation. Les coûts d'acquisition de la DA ont été ajoutés, en faisant l'hypothèse que tous les coûts connexes étaient déjà contenus dans l'équation. Le bootstrap non paramétrique a permis de mener les comparaisons de coûts. L'incertitude sur l'estimation du rapport coût-efficacité a été évaluée par le biais de la dispersion du rapport dans le quadrant coût-efficacité et de la courbe d'acceptabilité.

**Résultats:** Sur les 1 096 patients recrutés dans l'étude, 840 ont été appariés sur leurs SP. Les coûts complets d'hospitalisation s'élevaient à 36 717 € en phase « Avant » et à 47 870 € en phase « Après ». L'intervalle de confiance à 95 % de la différence de coûts entre les deux phases de [6 600 ; 15 709], dénotait une augmentation significative des coûts pour les patients traités par DA. Cette augmentation n'était pas le seul fait des coûts d'acquisition de la DA, qui atteignaient en moyenne 6 700 €. L'activité dans les unités de réanimation était aussi plus élevée pour les patients traités par DA, pour qui le score Oméga était supérieur de 14 % et la durée de séjour

plus grande de 3 jours (21 jours vs 24 jours,  $p = 0,0018$ ). Le rapport coût-efficacité était de 20300€ par année de vie gagnée. La probabilité que la DA soit un traitement acceptable était de 79 % pour une disposition à payer équivalente à trois fois le PIB par tête soit pour la France 79500€ en 2004.

**Conclusion:** Le surcoût associé à la prescription de DA ne peut pas être réduit à son prix. Les patients traités par cette molécule ont bénéficié d'actes médicaux plus techniques et sont restés plus longtemps en réanimation. La probabilité d'efficacité de la DA est forte et aurait pu l'être davantage si l'étude n'avait pas manqué de puissance pour mesurer le bénéfice clinique du traitement.

**Mots-clés:** Drotrecogine alpha, Étude observationnelle, Score de propension, Bootstrap, Coût Efficacité.

## SUMMARY

### Cost-Effectiveness Assessment of Drotrecogin Alfa vs Standard Care in Severe Sepsis in Real Practice

**Purpose:** To estimate, in daily practice, the cost and cost-effectiveness of drotrecogin alfa (DA) in the treatment of severe sepsis with multiple organ failures relative to standard care.

**Methods:** A pre-post study was conducted between September 2002 and February 2005, before and after DA's market introduction. Recruitment bias was suspected as treatment assignment was not made at random. Patients from both phases with similar characteristics were matched using the propensity score (PS) methodology to eliminate that bias. The overall hospital costs were assessed using a regression equation involving specific tools describing the activity of intensive care units (ICU). DA acquisition costs were added, assuming that all the related costs linked to its administration were already included in that equation. Cost comparisons were made using the non parametric bootstrap. Cost-effectiveness quadrants and acceptability curves were used to assess uncertainty around the cost-effectiveness ratio.

**Results:** 1,096 patients were recruited in the study and the PS matching procedure retained 840 of them. The overall hospitalisation costs reached 36,717.03€ in the "before" phase and 47,870.09€ in the "after" phase. The 95% confidence interval for the difference between the two phases was [6,600.68; 15,709.45], showing a significant increase of overall costs for DA treated patients. This increase was not only linked to DA acquisition costs, which reached 6,716.92€ on average. The ICUs' activity was also higher for DA treated patients, for whom Omega scores were 14,45% higher and length of stay increased from 21.27 days to 24.42 days on average ( $p = 0.0018$ ). The cost-effectiveness ratio was 34,853.31€ per life year gained. Moreover, the probability for DA to be an acceptable treatment reached 79% when the Society is willing to pay as much as three times the GDP per capita to undertake a health intervention i.e. 79,500€ for France in 2004.

**Conclusion:** The additional cost linked to DA prescription is not reducible to its price. DA treated patients will also have more technical medical procedures and an increased length of stay. The acceptability of DA is good, but it would have been even higher if the study was powered to accurately measure the difference in the treatment effect rather than the difference in cost.

**Key-words:** Drotrecogine alpha, Observational study, Propensity score, Bootstrap, Cost effectiveness.

## INTRODUCTION

En 2000, le programme de Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses (STIC) a été lancé par la Direction des Hôpitaux et de l'Organisation des Soins (DHOS). Ce programme se situe en aval de la recherche clinique et permet, à l'échelle nationale, d'encourager les établissements sous dotation globale à adopter des techniques innovantes et coûteuses. L'objectif du programme est triple :

1. favoriser l'accès des patients aux innovations coûteuses en attribuant des crédits spécifiques aux établissements de santé participant au projet ;
2. analyser les conditions d'utilisation de l'innovation dans la prise en charge des malades et l'évaluer sur le plan médical et économique et ;
3. favoriser les échanges et la formation de consensus professionnels entre les médecins participant à l'étude. L'évaluation médico-économique de l'innovation se veut à visée pragmatique, une fois l'innovation validée par une étape de recherche clinique et sa diffusion débutée.

En 2002, un nouveau traitement adjuvant dans la prise en charge des syndromes septiques sévères et/ou des chocs septiques en réanimation, la drotrécogine alfa (DA), répondait aux critères du STIC. D'une part, son efficacité avait été démontrée dans l'essai clinique PROWESS [1] : 28 jours après le début du traitement, 259 patients du groupe placebo sur 840 étaient décédés (30,8 %), contre 210 patients sur 850 dans le groupe DA (24,7 %), aboutissant à une différence de mortalité toutes causes confondues significative ( $p = 0,005$ ). D'autre part, son prix, d'environ 7 000 € par patient, justifiait l'attribution de crédits pour favoriser l'accès des patients à cette innovation.

L'étude PREMISS (Protocole en Réanimation d'Evaluation Médico-économique

d'une Innovation dans le Sepsis Sévère) a donc été lancée en 2002 par deux sociétés savantes de réanimation, la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) et la SRLF (Société des Réanimateurs de Langue Française). Elle a pour objectif d'évaluer les coûts et l'efficacité en situation réelle d'usage de la DA, par rapport au traitement conventionnel antérieur dans la prise en charge du sepsis sévère en réanimation.

## MÉTHODES

### Schéma d'étude

L'efficacité de la DA ayant déjà été démontrée dans l'essai clinique PROWESS, [1] aucune randomisation n'a été réalisée dans l'étude PREMISS afin de ne pas réduire les chances de survie des patients inclus après la mise à disposition de la molécule. De plus, l'objectif de l'étude consistant en l'estimation du coût et de l'efficacité en pratique réelle des patients entrant dans l'indication de la DA, il fallait que l'étude interfère le moins possible avec les pratiques des réanimateurs [2]. Un schéma d'étude quasi-expérimentale [3, 4, 5] de type « Avant » / « Après » a donc été mis en place. La phase « Avant » s'est déroulée préalablement à la mise à disposition dans le cadre réglementaire de la molécule et regroupe les patients servant de groupe témoin, n'ayant pas reçu de DA mais ayant bénéficié d'une prise en charge conventionnelle. La phase « Après » a débuté dès la mise à disposition de la DA. Tous les patients inclus lors de cette phase se sont ainsi vu administrer de la DA, en plus du traitement conventionnel, la dose recommandée étant de 24 µg/kg/h pendant 96 heures.

La collecte des données s'est faite de manière décentralisée au niveau de chaque centre investigateur, par un cahier électronique conçu, réalisé et géré par REES France, en collaboration avec les coordinateurs et investiga-

teurs de l'étude. Les informations collectées concernent les caractéristiques socio-démographiques et cliniques à l'entrée en réanimation et à l'entrée dans l'étude, ainsi que les consommations de ressources et l'état vital du patient à 28 jours.

### Mesure et réduction des biais de recrutement

La comparaison des coûts entre les patients des deux phases de l'étude n'a de sens que si ces patients partagent des caractéristiques communes à l'entrée dans l'étude. Contrairement à un essai clinique randomisé, le schéma d'étude choisi ne garantit pas a priori la comparabilité des patients recrutés dans les deux phases de l'étude : l'inclusion d'un patient dans l'une ou l'autre phase ne résulte pas d'un processus aléatoire, mais d'une décision conjointe entre le médecin et son patient. On parle alors de biais de recrutement.

Un des critères les plus utilisés pour étudier l'existence de biais de recrutement est l'équilibre des caractéristiques initiales entre les deux phases, à travers le calcul des différences standardisées [6]. Pour une variable quantitative<sup>1</sup>, elle se mesure comme suit :

$$d = \frac{X_{Après} - X_{Avant}}{\sqrt{\frac{S_{Après}^2 + S_{Avant}^2}{2}}}$$

Il s'agit donc de la différence entre les moyennes ( $\bar{x}$ ), pondérée par l'écart-type commun. Si la différence observée entre les deux groupes est importante aux vues de la variabilité de la caractéristique étudiée, on considère que les groupes ne sont pas comparables sur cette caractéristique. Le seuil choisi pour déterminer l'équilibre d'une variable est de 10 %. Donc, chaque fois qu'une différence

standardisée dépasse 10 %, on peut considérer qu'il y a biais de recrutement sur la variable considérée.

Si biais il y a, il faut employer une méthode permettant de les contrôler, pour que la comparaison des coûts soit valide. Même si d'autres méthodes existent (appariement, stratification ou ajustement), l'approche de la probabilité prédite ou du score de propension (SP) [7] a fait ses preuves dans le domaine. Le SP désigne la probabilité, pour une personne de caractéristiques données, d'être exposée au traitement [8]. Il permet de réduire un nombre élevé de covariables en une seule variable composite, qui résume correctement l'ensemble des caractéristiques observées. Sa distribution fournit un critère de jugement de la comparabilité entre les populations exposées et non exposées au traitement [9]. Si deux patients possèdent des scores similaires, cela signifie aussi qu'ils partagent bon nombre de caractéristiques à l'entrée dans l'étude.

Dans le cadre de PREMISS, un modèle de régression logistique a permis d'estimer le SP. Ce dernier a servi à constituer un échantillon de patients comparables entre les deux phases, par appariement, c'est-à-dire que l'on a fait correspondre un patient de phase « Avant » à un patient de phase « Après » ayant un SP similaire. L'algorithme d'appariement employé est la macro SAS® « match » [10]. Il est qualifié d'optimal car il apparie les patients des deux phases en fonction de leur score de propension, de manière à minimiser la distance totale entre les PS des patients appariés (chaque distance correspondant à la valeur absolue de la différence entre les deux PS du couple de patients appariés). L'échantillon ainsi obtenu est généralement plus équilibré que l'échantillon initial sur les caractéristiques observées.

1. La généralisation au cas d'une variable binaire ou qualitative est immédiate.

### Estimation des coûts complets d'hospitalisation

Les coûts complets d'hospitalisation ont été estimés à partir de la base CUB-Réa [11] (Collège des Utilisateurs de Bases de données en Réanimation) et d'une équation de régression multiple, élaborée à partir d'une étude de microcosting portant sur 211 séjours en unités de réanimation en 1996 [12]. En unité de réanimation, ont été comptabilisés les coûts directs variables (examens, petit matériel, médicaments, produits sanguins, personnel soignant IDE<sup>2</sup> et AS<sup>3</sup>), les coûts directs fixes (personnel médical et cadres infirmiers, calculé au prorata de la durée de séjour) et les coûts indirects variables (restauration, blanchisserie, pharmacie, gestion). En aval de la réanimation, le nombre de jours passés à l'hôpital a été valorisé par la catégorie tarifaire du service [13, 14].

L'équation obtenue [15] possède un coefficient de détermination ( $R^2$ ) de 93 % et s'écrit :

$$CC = \beta_0 + \beta_1 * DSR + \beta_2 * DSR * I_{DCR=1} + \beta_3 * \Omega_{TOT} + \beta_4 * (IGS2)^2 + \beta_5 * I_{DCR=1}$$

Avec :

- CC : Coût Complet total du séjour hospitalier (en FF<sub>96</sub>);
- DSR : Durée de Séjour en Réanimation ;
- $\Omega_{TOT}$  : Score Oméga Total ;
- IGS2 : Score IGS II ;
- $I_{DCR=1}$  : Variable indicatrice du décès en réanimation ;
- $\beta_0 = - 8 881,50$  ;  $\beta_1 = 5 465,60$  ;  $\beta_2 = 3 715,10$  ;  $\beta_3 = 183,75$  ;  $\beta_4 = 5,27$  ;  $\beta_5 = - 18 078,50$ .

L'équation est construite de telle manière que pour des durées de séjour courtes (moins de 5 jours), le coût des patients survivants est

supérieur à celui des patients décédés en réanimation. Passé ce seuil, les patients décédés coûteront plus cher, et ce d'autant plus que leur durée de séjour augmente.

Cette équation générale s'applique aussi bien aux patients souffrant de sepsis sévère qu'à ceux souffrant d'une autre pathologie, elle ne tient pas compte des coûts médicaux liés à l'administration de la DA. Les coûts d'acquisition de la DA ont donc été ajoutés aux coûts complets d'hospitalisation, en supposant que tous les coûts connexes liés à son administration (effets indésirables, suivi plus long...) sont appréhendés par l'équation à travers le score Oméga, l'IGS II et la durée de séjour en réanimation. Cette hypothèse est indispensable, car elle assure que le coût total des patients soignés par DA n'est pas sous-estimé, et réaliste, dans la mesure où ces trois indices ont été conçus pour traduire au mieux l'activité en réanimation.

L'année 2004 a été choisie pour harmoniser l'ensemble des coûts calculés dans cette étude, cette année correspondant aux dernières inclusions. L'équation CUB Réa étant exprimée en Francs 1996, les taux d'inflation de l'INSEE [16] ont été utilisés pour trouver les valeurs nominales en 2002, 2003 et 2004 des coûts initialement exprimés en francs 1996. Une fois les coûts exprimés en valeur nominale chaque année, il faut tenir compte du temps qui passe en capitalisant tous les coûts pour l'année 2004. En effet, 1 € en 2002 ne vaut pas 1 € en 2004, car si 1 € était placé en 2002, il rapporterait plus d'1 € deux ans après. Dans notre cas, nous prendrons un taux de capitalisation à 3,5 %. Les bénéfices ont été capitalisés suivant le même principe. Les résultats correspondant sont présentés en tant qu'analyse de sensibilité.

Les coûts possèdent une distribution dissymétrique. Généralement, la majorité des

2. Infirmière diplômée d'État.

3. Aide soignante.

patients occasionnent de faibles coûts, tandis que certains patients occasionnent des coûts très élevés : ceci qui allonge la distribution des coûts vers la droite et rend l'analyse statistique plus complexe que pour des variables quantitatives symétriques. Il faut donc utiliser des outils statistiques adaptés. Parmi toutes les méthodes existantes, nous avons choisi le bootstrap non paramétrique [17]. Son principe est fondé sur le fait qu'on puisse estimer la distribution  $F$ , inconnue, d'un caractère quantitatif  $X$ , à partir de la fonction de distribution empirique (FDE).  $B$  échantillons de taille  $n$  (taille de l'échantillon de départ) issus de la FDE peuvent être générés, en tirant aléatoirement avec remise  $n$  individus de l'échantillon initial, et ce  $B$  fois. Il est alors démontré que la distribution empirique des  $B$  moyennes sur chacun des échantillons  $\bar{x}_1^*, \dots, \bar{x}_B^*$ , appelés échantillons bootstrapés, fournit une approximation de la distribution de la vraie moyenne de  $X$ .

Dans le cadre d'une comparaison de coût, il suffit de prendre pour  $X$  la différence des coûts entre les deux groupes de traitement. Sur chaque échantillon bootstrapé est calculé le coût moyen en phase « Avant », le coût moyen en phase « Après » et la différence entre ces deux coûts moyens. Pour  $B$  suffisamment grand, la moyenne des  $B$  différences converge vers la vraie différence de coûts entre les deux phases. La méthode des percentiles permet ensuite d'obtenir un intervalle de confiance à 95 % de la différence de coûts et de savoir si cette différence est significative ou non.

### Critère d'efficacité

L'étude PREMISS avait pour objectif secondaire de calculer l'efficacité du traitement [18, 19, 20]. Le critère d'efficacité choisi est l'espérance de vie 28 jours après le début du sepsis. Cette donnée n'est toutefois pas disponible directement : seule la mortalité à 28 jours est renseignée dans les cahiers d'observation. L'espérance de vie des patients survi-

vants a donc été estimée en fonction du score de McCabe [15] :

- les patients souffrant d'une maladie mortelle à court terme (1 an) se sont vus attribuer une espérance de vie de 0,5 ans ;
- l'espérance de vie des patients souffrant d'une maladie mortelle à long terme (5 ans) a été estimée à 3 ans ;
- l'espérance de vie des patients sans comorbidités mortelles a été calculée à partir de l'espérance de vie de la population générale rapportée dans les tables de l'INSEE [21], déclinée par âge et sexe, pour l'année 2003. Une étude [22] estime que l'espérance de vie des patients ayant connu un sepsis sévère, est réduite de moitié par rapport aux individus de même âge et sexe dans la population générale. L'espérance de vie récupérée des tables INSEE a donc été divisée par deux pour cette catégorie de patients.

L'espérance de vie est donc la combinaison du taux de survie à 28 jours (lié au traitement) et de l'espérance de vie des survivants (lié au score de McCabe à l'entrée dans l'étude). L'hypothèse est faite que le traitement ne possède un effet qu'à court terme ; les patients survivants à 28 jours se voient donc tous attribuer une espérance de vie indépendante de la phase de traitement.

### Rapport coût-efficacité

L'incertitude autour du rapport coût-efficacité calculé n'est pas estimable avec les méthodes standards. Il est en effet difficile d'appréhender la distribution d'un rapport [23]. Le bootstrap non paramétrique permet à nouveau de contourner le problème. En réalisant  $B$  échantillons de bootstrap comprenant les couples (coût ; années de vie sauvées) pour chaque patient tiré, il est possible de construire  $B$  rapports et de les représenter dans le plan

(coût différentiel – efficacité différentielle). Ce graphique permet d’apprécier la dispersion du rapport. Il se divise en 4 quadrants. Dans les quadrants situés à droite de l’axe des ordonnées, la DA est associée à un gain net d’efficacité. Dans les quadrants situés au-dessus l’axe des abscisses, la DA est associée à une augmentation nette des coûts. Si le traitement par DA est significativement plus efficace et plus coûteux que le traitement conventionnel, tous les points seront dans le quadrant Nord-Est. En revanche, si l’efficacité (respectivement les coûts) n’est pas significativement différente dans les deux groupes, certains points seront à gauche de l’axe des ordonnées (respectivement en dessous de l’axe des abscisses).

À partir de ces mêmes échantillons de bootstrap, il est également possible de construire une courbe d’acceptabilité du nouveau traitement. Cette courbe donne, en fonction de la disposition à payer du décideur, la probabilité que le traitement soit efficient. Pour une disposition à payer  $\lambda$ , cette probabilité est égale à la proportion d’échantillons de bootstrap tels que le rapport calculé sur cet échantillon est inférieur à  $\lambda$ . Cette courbe fournit une autre mesure de l’incertitude liée à l’estimation ponctuelle du rapport coût-efficacité [24] et peut être interprétée en parallèle du graphique décrit ci-dessus. En effet, si tous les points du graphique sont dans le quadrant Nord-Est, la probabilité que le traitement par DA soit efficient augmente progressivement, de 0 pour une disposition à payer nulle à 1 pour une disposition à payer infinie. Si l’efficacité n’est pas significativement différente dans les deux groupes, la probabilité maximale d’efficacité n’est pas égale à 1, mais à la proportion de points du graphique situés à droite de l’axe des ordonnées.

L’Organisation Mondiale de la Santé propose un seuil d’acceptabilité du traitement fonction du Produit Intérieur Brut (PIB) par tête [25]: les interventions permettant de gagner chaque année de vie supplémentaire pour un coût inférieur au PIB par tête sont définies

comme étant très coût-efficaces; celles produisant un coût par année de vie gagnée entre une fois et trois fois le PIB par tête sont considérées comme coût-efficaces; les autres ne sont pas coût-efficaces. Nous avons choisi ce critère pour juger de l’efficience de la DA.

## RÉSULTATS

### Description de la population

Respectivement 509 et 587 patients ont été recrutés durant les phases « Avant » et « Après », entre septembre 2002 et janvier 2003 pour les premiers et entre janvier 2003 et février 2005 pour les seconds. Les principales caractéristiques de ces patients sont résumées dans le tableau suivant.

L’étude de l’amplitude des différences standardisées (non présentées ici) montre que, même s’ils possèdent des indices de gravités similaires (IGS II et LODS), les patients recrutés dans les deux phases n’ont pas le même type de gravité. Ainsi, les défaillances respiratoires touchent plus fréquemment les patients de la phase « Après », tandis que les patients de la phase « Avant » sont plus graves sur le plan neurologique. Par ailleurs, les patients recrutés pour être soignés par DA sont plus jeunes et sont moins susceptibles de mourir dans l’année. Les patients de phase « Avant » sont plus fréquemment admis par transfert interne dans le service de réanimation, cette admission ayant lieu après un délai plus long suite à l’entrée à l’hôpital. Ils souffrent également plus souvent d’infections endo-cardio-vasculaires et du tractus urinaire.

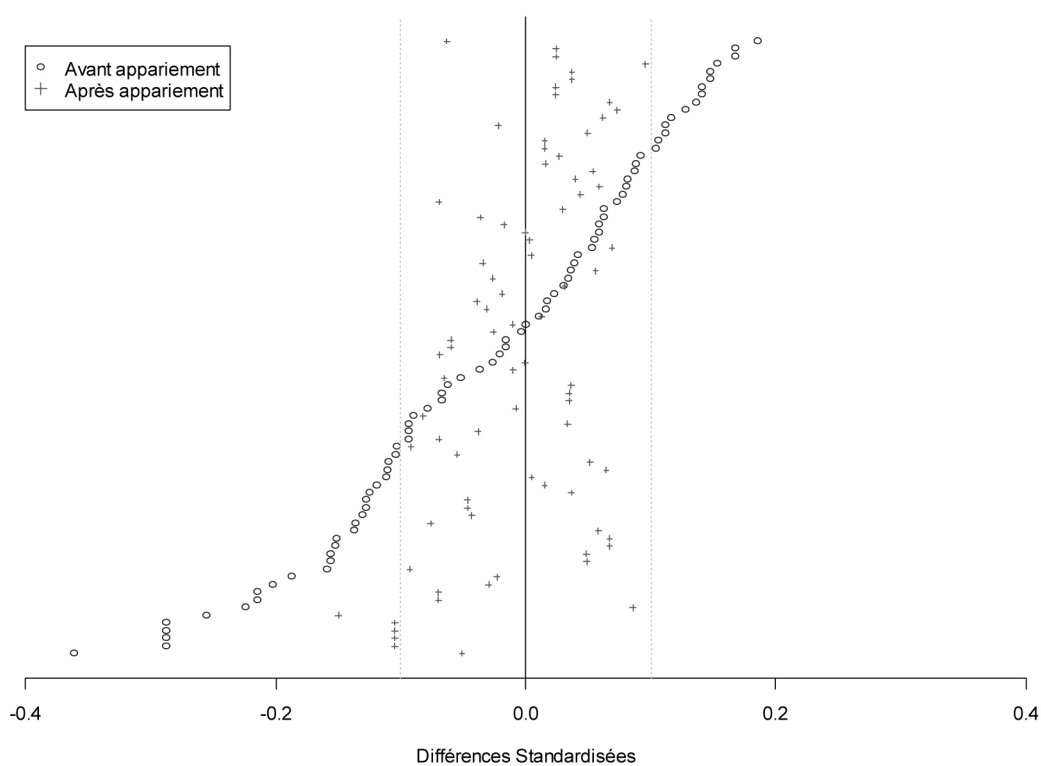
L’appariement sur les scores de propension aboutit à un échantillon de 840 patients, 420 dans chaque phase. A l’issue de cet appariement, presque toutes les différences standardisées sont passées en dessous du seuil de 10 % (Figure 1): nous avons donc beaucoup gagné en comparabilité entre les deux groupes de patients. La proportion de patients de plus de

**Tableau I. Caractéristiques initiales des patients PREMISS.**

Caractéristiques initiales	Description de l'échantillon*
Âge	30,79 ans ( $\pm$ 16,27)
Hommes	62,04 %
Admission en réanimation par transfert interne	40,42 %
Séjour médical	71,72 %
Choc septique	93,70 %
IGS II à l'admission en réanimation	56,56 ( $\pm$ 18,56)
IGS II à l'entrée dans l'étude	58,15 ( $\pm$ 17,31)
LODS à l'entrée dans l'étude	8,76 ( $\pm$ 3,40)
Insuffisance respiratoire	14,23 %
Insuffisance cardiaque	12,86 %
Infection pulmonaire	46,81 %
Infection intra-abdominale	24,91 %
Nombre de défaillances d'organes	3,70 ( $\pm$ 1,01)

\* moyenne ( $\pm$  écart-type) pour les variables quantitatives ; proportion pour les variables qualitatives.

#### Différences standardisées avant et après appariement - modèle MC



**Figure 1.** Évolution des différences standardisées avant et après appariement.



80 ans reste toutefois supérieure en phase « Avant », de même que la proportion de patients non ventilés. Nous travaillerons sur cet échantillon dans les analyses suivantes.

### Comparaison des coûts complets d'hospitalisation

Les coûts complets d'hospitalisation par patient exprimés en euros 2004 sont en moyenne de 36 717,03 € en phase « Avant » et de 47 870,09 € en phase « Après », soit un surcoût engendré par le traitement par DA de 11 153,06 €. L'intervalle de confiance à 95 % du surcoût est de [6 600,68 ; 15 709,45]. Cet intervalle ne contient pas la valeur nulle, nous pouvons donc considérer que les patients soignés par DA coûtent effectivement plus chers que les patients traités de manière conventionnelle.

Ce surcoût a plusieurs origines. Tout d'abord, le coût d'acquisition de la DA s'élève en moyenne à 6 716,92 € il n'explique donc pas l'ensemble du surcoût observé. Il existe des coûts connexes à l'utilisation de la DA, qui se traduisent à travers l'augmentation du score Oméga et de la durée de séjour en réanimation. En effet, le score Oméga total passe en moyenne de 372,84 en phase « Avant » à 426,60 en phase « Après », soit une augmentation de l'activité de 14,45 % dans les services de réanimation ayant accueilli des patients soignés par DA ( $p = 0,0010$ , test de Mann-Whitney). Par ailleurs, la durée de séjour

en réanimation est significativement plus élevée parmi les patients inclus en phase « Après » ( $p = 0,0018$ , test de Mann-Whitney) : ils restent en moyenne 24,42 jours dans ce service, contre 21,27 jours pour les patients recrutés en phase « Avant ». Ces deux indicateurs, liés positivement aux coûts complets d'hospitalisation dans l'équation CUB Réa, permettent d'expliquer le surcoût observé en phase « Après ».

### Espérance de vie à 28 jours

La mortalité 28 jours après le début du sepsis sévère est inférieure en phase « Après » : la différence absolue de mortalité avec la phase « Avant » est de 3,29 %. Cette différence n'est toutefois pas significative ( $p = 34,54$  %, test exact de Fisher). Elle peut néanmoins expliquer l'augmentation de la durée du séjour en réanimation en phase « Après », car les patients qui survivent nécessitent davantage de surveillance.

L'espérance de vie des survivants a été calculée à partir de la distribution par âge et sexe de la population, en fonction des comorbidités.

**Tableau II.** État à J28 et phase de recrutement – échantillon apparié.

	Vivant	Décédé	Total
Phase « Avant »	260	155 (37,35 %)	415
Phase « Après »	271	140 (34,06 %)	411
Total	531	295 (35,71 %)	826

**Tableau III.** Distribution, âge moyen et espérance de vie des survivants en fonction du score de McCabe et de la phase de recrutement.

	Phase de recrutement	McCabe inconnu	Pas de comorbidités	Maladie mortelle à long terme	Maladie mortelle à court terme
Distribution	Phase « Avant »	6,56 %	71,81 %	18,53 %	3,09 %
	Phase « Après »	7,38 %	72,33 %	17,34 %	2,95 %
Âge moyen	Phase « Avant »	62,27 ans	60,21 ans	63,21 ans	61,70 ans
	Phase « Après »	58,69 ans	59,65 ans	63,78 ans	62,04 ans
Espérance de vie	Phase « Avant »	10,93 ans	11,83 ans	3 ans	0,5 ans
	Phase « Après »	12,05 ans	12,04 ans	3 ans	0,5 ans

L'espérance de vie moyenne des survivants ayant bénéficié de DA est de 10,13 ans ( $\pm 6,82$ ), tandis qu'elle est de 9,79 ans ( $\pm 6,86$ ) au sein du groupe témoin. En combinant le taux de survie à l'espérance de vie des survivants, on constate que l'espérance de vie moyenne des patients de phase « Après » est de 6,68 ans ( $\pm 7,33$ ), contre 6,13 ans ( $\pm 7,20$ ) pour les patients de phase « Avant ». Cette différence (0,55 ans) n'est toujours pas significative ( $p = 22,33 \%$ , test de Mann-Whitney).

### Estimation du rapport coût-efficacité

Pour une différence de coût de 11 153,06 € et une différence d'espérance de vie de 0,55 ans, le rapport coût-efficacité différentiel vaut 
$$= \frac{11\,153,06}{0,55} = 20\,278,29$$
 par année de vie gagnée.

L'incertitude autour de ce rapport a été mesurée de deux manières différentes : par l'analyse du nuage de points formé par les 10 000 répliques bootstrap du rapport et par la construction de la courbe d'acceptabilité de la DA. Les 10 000 couples ( $\Delta$ coût ;  $\Delta$ efficacité) issus des échantillons de bootstrap sont présentés en figure 2.

Les couples ( $\Delta$ coût ;  $\Delta$ efficacité) recouvrent deux quadrants du plan (coût-efficacité). Dans le quadrant Nord-Est, le traitement du sepsis sévère par DA est à la fois plus efficace et plus coûteux que le traitement conventionnel optimal. En revanche, dans le cadran Nord-Ouest, la DA est toujours plus coûteuse, mais elle est cette fois-ci moins efficace que le traitement conventionnel optimal. Le tableau 4 donne le nombre d'échantillons dans chaque cadran.

La courbe d'acceptabilité fournit une autre manière d'interpréter l'incertitude autour du

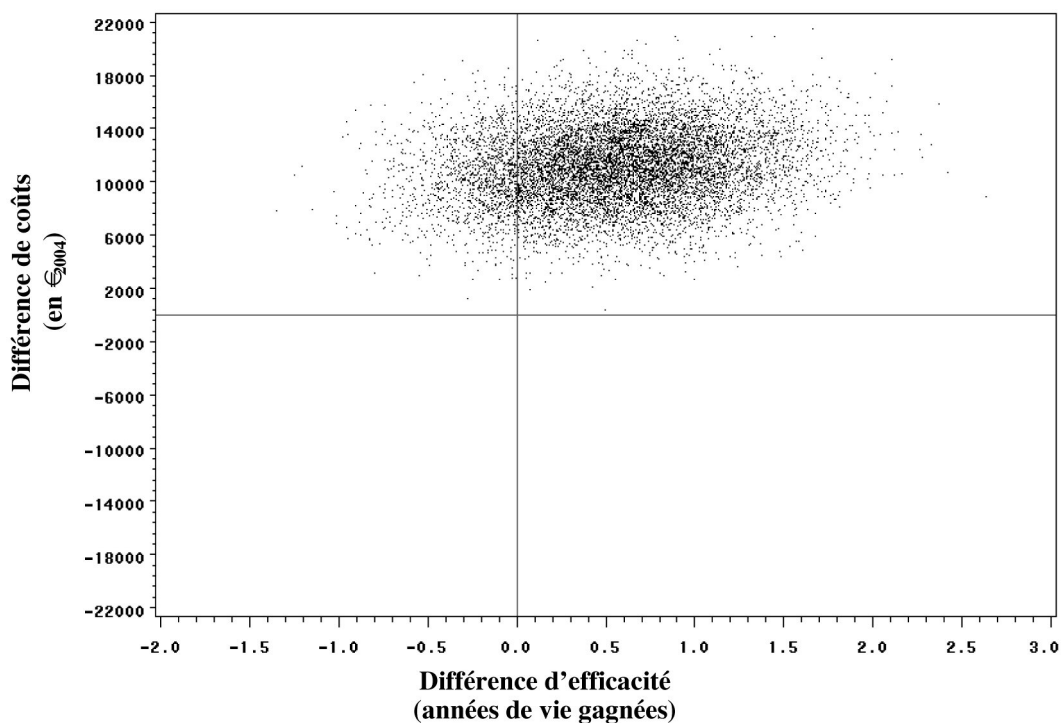


Figure 2. 10 000 couples ( $\Delta$ coût ;  $\Delta$ efficacité) issus des échantillons de bootstrap.

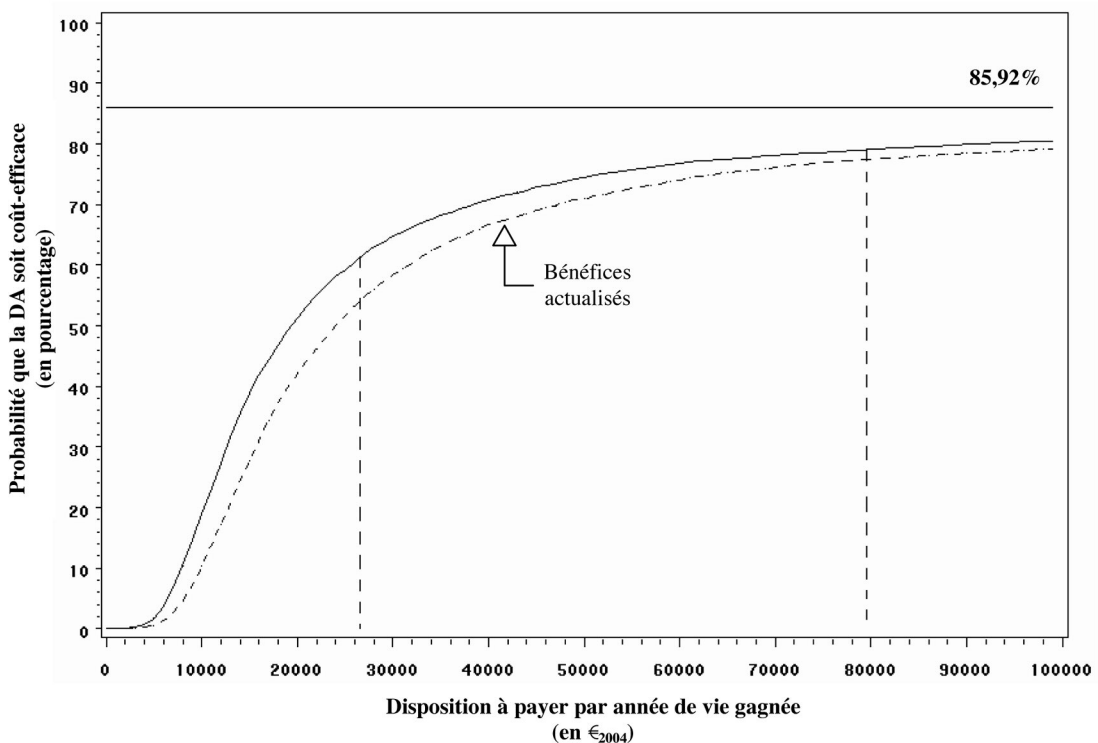
rapport. Elle donne, pour chaque disposition à payer  $\lambda$ , la probabilité que la DA soit acceptable (c'est-à-dire que la probabilité que le rapport soit inférieur à la disposition à payer).

L'asymptote de la courbe d'acceptabilité n'est pas égale à 1. Ceci est simplement dû au fait qu'il existe des échantillons bootstrapés dans lesquels la DA est moins efficace que le traitement conventionnel. L'asymptote est alors égale à la proportion d'échantillons de bootstrap tels que le nombre d'années de vie gagnées est supérieur en phase « Après » qu'en phase « Avant » (cf. Tableau 4).

En France, le PIB par tête s'élevait à 26510,70€ en 2004. La probabilité que la DA soit acceptable pour cette valeur de disposition à payer est de 61,74 % (54,75 % si les bénéfices sont actualisés). La probabilité que la DA soit acceptable s'élève à 79,11 % (77,50 % si les bénéfices sont actualisés) pour une disposition à payer de 79532,10€ (3 fois le PIB par tête). Nous pouvons donc considérer que la DA possède une forte propension à être coût-efficace, voir même très coût-efficace, par rapport au traitement conventionnel dans le sepsis sévère en France.

**Tableau IV.** Répartition des échantillons de bootstrap selon le signe du rapport.

R < 0 (Nord-Ouest)		R > 0 (Nord-Ouest)	
Nombre d'échantillons bootstrap	Fréquence	Nombre d'échantillons bootstrap	Fréquence
1 408	14,08 %	8 592	85,92 %



**Figure 3.** Courbes d'acceptabilité de la DA.

## DISCUSSION

### Avantages et limites des études observationnelles

Le choix du schéma d'étude « Avant »/« Après » de l'étude PREMISS a été conditionné par le fait qu'une randomisation des patients n'était pas éthique, à partir du moment où l'intervention évaluée avait déjà été considérée comme efficace suite à l'essai clinique PROWESS [1]. Par ailleurs, l'objectif de l'étude consistant en l'estimation du coût et de l'efficacité en pratique réelle des soins des patients entrant dans l'indication de la DA, il fallait que l'étude interfère le moins possible avec les pratiques des réanimateurs [26]. La validité externe (capacité de l'étude à fournir des résultats reproductibles dans d'autres études) a donc été privilégiée par rapport à la validité interne (capacité de l'étude à fournir des résultats étant vraiment le fait des variables mesurées) : plutôt que de reproduire les résultats de PROWESS, nous avons choisi d'assurer leur généralisabilité dans le cadre de la pratique courante des réanimateurs hospitaliers français.

Le prix à payer pour répondre à ces objectifs n'est pas négligeable. La comparaison des patients des deux phases met ainsi en évidence des biais de recrutement sensibles. Alors qu'en phase « Avant » les réanimateurs ont inclus plus de 500 patients en à peu près 5 mois, il a fallu attendre plus de 20 mois pour que les inclusions en phase « Après » atteignent le niveau de celles en phase « Avant » ! Cette différence dans le flux d'inclusions pourrait s'expliquer par une lassitude des investigateurs, mais il s'agit plus vraisemblablement d'un phénomène de sélection des patients à soigner avec DA. Ainsi, les patients inclus en phase « Après » étaient plus jeunes, présentaient moins de comorbidités telles que définies par l'indice de McCabe, sans que l'on puisse par ailleurs identifier une différence de sévérité à

l'entrée en réanimation ou à l'inclusion dans l'étude, puisque les scores IGS II et LODS ne diffèrent pas significativement entre les deux phases de traitement.

### Réduction des biais par l'appariement sur les scores de propension

De nombreuses méthodes existent pour mesurer l'effet d'un traitement dans les études observationnelles lorsqu'un essai clinique n'a pas pu être envisagé. Leur principal objectif est de tenir compte des biais causés par l'affectation non aléatoire des traitements aux individus inclus [27]. La méthode que nous avons choisie est celle du score de propension : afin de neutraliser au maximum les différences dans le recrutement, un sous-échantillon de patients comparables entre les deux phases a été élaboré par appariement sur les SP.

Si cette méthode permet d'effectuer des comparaisons moins biaisées entre les deux phases, elle amène également à se délester d'un nombre non négligeable de patients (la taille de l'échantillon a ainsi été réduite de 23 %), ce qui affecte la précision des estimations. Par ailleurs, seuls les biais présents sur les variables mesurées sont susceptibles d'être corrigés par cette méthode. Il est probable que d'autres variables, non mesurées, diffèrent dans les deux phases et interfèrent avec les résultats [27]. Dans le cadre de PREMISS, 46 covariables ont été utilisées pour calculer les scores de propension. La plupart étant pronostics de la sévérité des patients, il est peu probable que d'autres covariables importantes dans la répartition des patients dans les deux phases ont été omises.

Comme on peut le voir sur la figure 1, l'échantillon apparié sur les SP est équilibré sur la quasi-totalité des caractéristiques initiales. Il existe toutefois un biais résiduel sur deux d'entre elles : la proportion de patients de plus de 80 ans est plus importante en phase « Avant » qu'en phase « Après », tandis que les patients en phase « Après » avaient plus tendance à être ventilés à leur entrée dans

l'étude. L'appariement sur les SP a donc aidé à réduire les biais, sans pour autant les éliminer complètement.

Les biais résiduels, et particulièrement celui concernant l'âge, peuvent avoir influencé les résultats de l'analyse coût-efficacité. Le calcul de l'espérance de vie était, entre autres, fondé sur l'âge moyen des survivants ne souffrant d'aucune comorbidités. Les patients de phase « Après » étant légèrement plus jeunes, leur espérance de vie est mathématiquement supérieure à celle des patients de phase « Avant ». L'efficacité différentielle observée est donc supérieure à celle qui aurait dû être si tous les biais avaient été éliminés. Toutefois, il faut noter que, même si l'âge est associé à une différence standardisée supérieure à 10 % (14,31 %), aucune différence statistiquement significative n'est à signaler sur l'âge moyen. Nous avons donc considéré ce biais comme étant négligeable.

### **Pertinence des coûts comptabilisés**

Le PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) est l'outil le plus souvent utilisé pour évaluer l'activité hospitalière. Ce système d'évaluation ne convient toutefois pas aux spécificités des séjours de réanimation, et ce pour deux raisons principales. Tout d'abord, en cas de séjour « multi-unités », la sélection du diagnostic principal, dont le rôle est prépondérant pour le classement du séjour dans un groupe homogène de malades, dépend entre autres de l'existence d'un acte « classant ». Or aucun acte spécifique de la réanimation n'est « classant ». D'autre part, même en cas de séjour « mono-unité » de réanimation, la nécessité de choisir un diagnostic principal unique pénalise les services de réanimation, dans la mesure où les patients y présentent un taux élevé de poly-pathologies et de défaillances poly-viscérales [28].

Des outils spécifiques ont donc été développés par les réanimateurs pour mieux défendre les particularités de leur spécialité.

Le champ Oméga du catalogue des actes médicaux permet ainsi de refléter l'activité du service à travers le recensement, pendant toute la durée du séjour, de 47 actes thérapeutiques, dont la pondération varie de 1 à 10.

L'indice de gravité simplifié de 2<sup>e</sup> génération (IGS II) permet quant à lui d'estimer le risque de mortalité en réanimation. Il est calculé à la 24<sup>e</sup> heure du séjour à partir de 17 items cliniques et biologiques. Corrélé à la charge en soins, il est inclus dans les résumés d'unités médicales pour améliorer les performances du PMSI depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1997. Enfin, la durée de séjour est également un bon indicateur du coût du séjour. L'équation que nous avons choisie pour évaluer le coût complet d'hospitalisation des patients souffrant de sepsis sévère utilise ces trois indicateurs.

### **Interprétation du rapport coût-efficacité**

Bien que le critère d'efficacité ne se soit pas avéré significatif, il était tout à fait légitime de mener une analyse coût-efficacité. Tout d'abord, il est bien connu que la non significativité d'un effet n'est pas la preuve de l'absence d'effet (« The absence of evidence is not evidence of absence »). Dans notre cas, les effectifs recrutés sont trop petits pour obtenir une baisse de mortalité significative par l'utilisation de DA. Ainsi, à partir des taux de décès reportés dans l'essai PROWESS, nous avons constaté qu'il nous aurait fallu 600 patients par groupe (au lieu de 420) pour trouver une différence de mortalité significative dans les deux phases de traitement. De plus, l'objectif d'une analyse coût-efficacité est d'estimer un paramètre, le rapport coût-efficacité, avec une représentation correcte de l'incertitude liée à cette estimation [29]. C'est donc la densité combinée de la différence de coût et de la différence d'efficacité qui doit être étudiée, et non chaque densité séparément.

La détermination d'un seuil d'acceptabilité pour une intervention reste sujette à controverse. Ainsi, le NICE (National Institute for

Clinical Excellence) est supposé faire usage d'un seuil compris entre 20 000 et 30 000 GBP (entre 29 000 et 44 000 €) par QALY, mais ses décisions sont fondées sur des règles plus complexes [30]. Un autre chiffre généralement avancé, inspiré des États-Unis [31], est celui de 50 000 € par année de vie. Nous avons choisi le seuil proposé par l'Organisation Mondiale de la Santé, fonction du PIB par tête. Ce critère nous a semblé plus juste, dans la mesure où chaque pays doit décider de l'opportunité de financer certains traitements, en fonction de ses propres ressources. D'autre part, il a l'avantage de ne pas être dichotomique : certains pays peuvent choisir de financer seulement les traitements très coût-efficaces, tandis que d'autres peuvent estimer acceptable un traitement dont le rapport coût-efficacité est inférieur à 3 fois le PIB par tête.

### Mise en perspective des résultats

Le rapport coût-efficacité obtenu de 20 300 € par année de vie gagnée constitue un résultat plus pessimiste que ceux estimés par modélisation en Allemagne [32] ou en France [15]. L'étude conduite par Neilson et collègues [32] avait pour objectif d'évaluer le rapport coût-efficacité de la DA comme adjuvant au traitement conventionnel, pour des patients sceptiques sévères avec défaillances multiples. Les ressources hospitalières observées dans PROWESS ont été évaluées en utilisant les coûts unitaires allemands, en suivant la perspective de l'assurance maladie allemande. Les résultats montrent que la DA coûte 10 200 € par année de vie gagnée (12 900 € si les années de vie sont actualisées à 3 %).

L'étude menée par Riou-França *et al.* [15] s'appuie sur la même population cible, dans un contexte hospitalier français. Les résultats de PROWESS ont été ajustés sur la base de 9 948 séjours hospitaliers provenant d'une base de données de services de réanimation de la région parisienne. Le coût par année de vie gagnée de la DA pour le traitement du sepsis

sévère avec défaillances multiples a été estimé à 11 812 \$.

Ces différences ont deux origines. D'une part, les deux modèles d'évaluation de la DA sont fondés sur la différence absolue de risque observée dans l'essai PROWESS, menant à une différence d'espérance de vie de respectivement 0,64 et 0,87 ans par patient avec au moins deux défaillances d'organes dans les modèles français et allemand, là où l'étude PREMISS n'estime qu'une différence de 0,55 ans. D'autre part, la charge en soins et la durée du séjour en réanimation ont été supposées identiques quel que soit le traitement reçu dans les modèles, alors que notre étude montre une différence significative sur ces deux critères entre patients traités et non traités par DA. Le surcoût engendré par la DA est donc plus important dans l'étude PREMISS que dans les modèles coût-efficacité précédemment menés. La conjugaison de ces deux effets explique pourquoi le rapport coût-efficacité est bien supérieur à celui des précédentes analyses.

### CONCLUSION

Le constat principal de l'étude PREMISS est relatif à l'impact budgétaire de la DA. Si l'adoption de ce traitement a un coût, celui-ci ne se limite pas au coût d'acquisition de la molécule. On estime ce coût d'acquisition à un peu plus de 6 700 € en moyenne. Le coût total hospitalier estimé par régression augmente au final (DA comprise) de près de 11 150 € en phase « Après ». Le différentiel s'explique par une modification de l'organisation des soins. Il apparaît en effet que les patients en phase « Après » ont une durée de séjour en réanimation supérieure de 3 jours. Par ailleurs, la charge en soins mesurée par le champ Oméga est significativement supérieure en phase « Après ».

La synthèse des résultats économiques et cliniques de l'étude PREMISS par le biais d'une évaluation coût-efficacité conduit à un rapport de l'ordre de 20 300 € par année de vie

gagnée. Au seuil de disposition à payer de 3 fois le PIB par tête, la probabilité pour que la DA soit coût-efficace est de 79 %.

## REMERCIEMENTS

M. Slama (Centre Hospitalier Universitaire [CHU], Amiens), P. Asfar, A. Kouatchet, L. Beydon, J.C. Granry (CHU, Angers), J.P. Sollet, B. Bleichner (CH, Argenteuil), J.M. Rodolfo, F. Jaulin, L. Mallet, D. Raffier (CH, Auch), Y. Cohen, M. Samama (CHU Avicenne, Bobigny), A. Boillot, G. Capellier, J.C. Navellou (CHU, Besançon), C. Gatecel (CH, Béziers), P. Montravers, M. Blaise (CHU Jean Verdier, Bondy), Y. Castaing, O. Pillet, G. Gbikpi-Benissan (CHU Pellegrin Tripode, Bordeaux), L. Holzappel (CH, Bourg en Bresse), J.M. Boles, A. Renault (CHU, Brest), C. Daubin, P. Charbonneau, J.L. Gérard, C. Eustratiades (CHU, Caen), F. Brivet, A. Descorps-Declère, A.S. Dumenil (CHU Antoine-Béclère, Clamart), P. Schoeffler, J.E. Bazin, B. Souweine (CHU, Clermont-Ferrand), J. Marty (CHU Beaujon, Clichy), D. Dreyfuss, J.D. Ricard (CHU Louis Mourier, Colombes), C. Brun-Buisson (CHU Henri Mondor, Créteil), P. Sanjean (CH, Dax), B. Blettery, J.P. Quenot, M. Freysz, A. Chomel (CHU, Dijon), M. Kaidomar (CH, Frejus), D. Annane, D. Orlikowski (CHU, Garches), D. Barnoud, C. Jacquot, J.F. Payen (CHU, Grenoble), P. Haglund, O. Lesieur (CH, La Rochelle), D. Thevenin, C. Poisson (Centre Hospitalier Régional [CHR], Lens), A. Durocher, F. Saulnier (CHU Calmette, Lille), B. Vallet, P.A. Rodie Talbere (CHU Huriez, Lille), F. Fourrier, J. Mangalaboyi (CHU Salengro, Lille), D. Robert, I. Mohammedi (CHU Edouard Herriot, Lyon), C. Guérin, M. Badet, J.P. Viale, P. Branche (CHU Croix-Rousse, Lyon), J.C. Manelli, J. Billot (CHU Conception, Marseille), C. Martin, F. Antonini (CHU Nord, Marseille), J. Auffray (CHU Sainte Marguerite, Marseille), J.F. Poussel (CH Metz), P.E. Bollaert, A. Cravoisy, P.M. Mertes, G. Audibert, C. Charpentier (CHU, Nancy), M. Pinaud, R. Champin, D. Villers (CHU, Nantes), C. Bengler, C. Arich, C.

Gervais, J.E. Delacoussaye, J.Y. Lefrant (CHU, Nîmes), G. Bernardin, H. Hyvernats, D. Grimaud, C. Ichai (CHU, Nice), T. Boulain, I. Runge (CHR, Orléans), D. Benhamou, C. Ract, J. Duranteau, C. Richard, J.L. Teboul (CHU Bicêtre, Paris), J.M. Desmots, N. Kermarrec, B. Regnier, B. Mourvillier (CHU Bichat, Paris), J.F. Dhainaut, N. Marin, J. Charpentier (CHU Cochin, Paris), J.L. Pourriat, H. Dermine (CHU Hôtel-Dieu, Paris), D. Payen, J. Mateo (CHU Lariboisière, Paris), P. Carli, V. Mahe, H. Nguyen (CHU Necker, Paris), C. Gibert, C.E. Lyut (CHU Pitié-Salpêtrière, Paris), A. Lienhart, J.P. Masini, J. Pham, B. Guidet (CHU Saint-Antoine, Paris), J. Carlet, O. Gattoliat, B. Misset (Fondation Hôpital Saint Joseph, Paris), L. Jacob, S. Boudaoud, J.R. Legall, B. Schlemmer (CHU Saint-Louis, Paris), J.Y. Fagon (CHU Pitié-Salpêtrière, Paris), F. Bonnet, J.P. Fulgencio (CHU Tenon, Paris), G. Janvier, C. Fleureau (CHU Bordeaux, Pessac), A. Lepape, P.Y. Gueugniaud, J. Bohé, H. Thizy, D. Jacques, G. Fournier (CHU Lyon Sud, Pierre-Bénite), R. Robert (CHU, Poitiers), S. Lavoué, Y. Le Tulzo, Y. Malledant, A. Maurice, P. Seguin (CHU, Rennes), G. Bonmarchand, K. Clabault, J.C. Chakarian, B. Veber (CHU, Rouen), C. Auboyer, R. Jospe (CHU Nord, Saint-Etienne), F. Zeni (CHU Bellevue, Saint-Etienne), A. Jaeger, P. Bibault, T. Pottecher (CHU, Strasbourg), P. Loirat, F. Thaler (CH Foch, Suresnes), J. Durand-Gasselins, I. Granier (CHI, Toulon), M. Gènestal, O. Anglès (CHU Purpan, Toulouse), C. Virenque, K. Samii, P. Cougot (CHU Rangueil, Toulouse), H. Georges (CH, Tourcoing), D. Perrotin, V. Gissot (CHU, Tours), A. Gérard, C. Meistelman, D. Longrois, C. Voltz (CHU Nancy-Brabois, Vandoeuvre-lès-Nancy), J.P. Bedos (CH, Versailles), G. Nitenberg, B. Raynard (Institut Gustave Roussy, Villejuif); all in France.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study

## 90 Évaluation coût-efficacité de la drotrecogine alfa comparée à la prise en charge conventionnelle

- group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001 Mar 8;344(10):699-709.
- [2] Hartz A, Marsh JL. Methodologic Issues in Observational Studies. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2003.
- [3] Launois R, Cartraud A, Perez V. Evaluation of integrated health delivery systems – example from France. In Preub KJ, Rübiger J, Sommer JH (Eds): *Managed Care – Evaluation und Performance-Measurement integrierter Versorgungsmodelle*. Schattauer. Stuttgart 2001, Chap.12, p. 171-190.
- [4] Launois R, Mègnigbèto AC, Pérez V, Roy M, Camus A, Gailhardou M, Lançon F, Quéniart M. Expérimentation de la prise en charge de l'asthme en réseau de soins coordonnés® bilan de l'expérience RESALIS dans l'Eure, 18 mois avant et 12 mois après intervention. *Journal d'Economie Médicale* 2002;20(6):333-352.
- [5] Launois R. L'évaluation socio-économique une discipline entre recherche clinique et études observationnelles. *Bull cancer* 2003;90(1):97-104.
- [6] Normand ST, Landrum MB, Guadagnoli E, Ayanian JZ, Ryan TJ, Cleary PD, McNeil BJ. Validating recommendations for coronary angiography following acute myocardial infarction in the elderly: a matched analysis using propensity scores. *J Clin Epidemiol* 2001 Apr;54(4):387-98.
- [7] Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70:41-55.
- [8] D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998 Oct 15;17(19):2265-81.
- [9] Yanovitsky I, Zanutto E, Hornik R. Estimating causal effects of public health education campaigns using propensity score methodology. *Evaluation and program planning* 2005;28:209-220.
- [10] MayoClinicCollege of Medicine. <http://mayoresearch.mayo.edu/mayo/research/biostat/upload/match.sas>
- [11] Aegerter P, Auvert B, Buonamico G, Sznajder M, Beauchet A, Guidet B, Le Gall JR, Cub-Réa. Organization and quality control of a clinical database on intensive care medicine in central and suburban Paris. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1998;46(3):226-37.
- [12] Sznajder M, Aegerter P, Launois R, Merliere Y, Guidet B, CubRea. A cost-effectiveness analysis of stays in intensive care units. *Intensive Care Med* 2001 Jan;27(1):146-53.
- [13] Launois R. Un coût, des coûts, quels coûts ? *Journal d'Economie Médicale* 1999;17(1):77-82.
- [14] Launois R, Vergnenègre A, Garrigues B. Notions et mesure des coûts en fonction de la perspective choisie. *Bull Cancer* 2003;90(11):946-54 repris dans *Guide méthodologique pour l'évaluation des actions de santé, recommandations méthodologiques* – CES Paris 2003. Annexe I.
- [15] Riou-França L, Launois R, Le Lay K, Aegerter P, Bouhassira M, Meshaka P, Guidet B. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis with multiple organ failure. *Int J of technology assessment in health care* 2006;22(1):101-108.
- [16] Site de l'INSEE. <http://www.insee.fr/fr/indicateur/achatfranc.htm>
- [17] Efron B, Tibshirani RJ. *An introduction to the bootstrap*. New York: Chapman and Hall 1993.
- [18] Launois R. La recherche de l'efficience: un impératif déontologique. *Médecine Sciences (NS)* août 1990:25-30.
- [19] Launois R. Qu'est-ce que la régulation médicalisée. *Journal d'économie médicale* 1994;12:63-74.
- [20] Launois R, Lhoste F. Quelle place pour l'évaluation économique en matière de politique de santé ? *Journal d'Economie Médicale* 2002;20(2): 128-135.
- [21] Site de l'Institut National des Etudes Démographiques (INED). <http://www.ined.fr/population-en-chiffres/france/index.html>.
- [22] Quartin AA, Schrein RM, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Co-operative Studies Group. *JAMA* 1997 Apr 2;277(13):1058-63.
- [23] Hoch JS, Briggs AH, Willan AR. Something old, something new, something borrowed, something blue: a framework for the marriage of health economics and cost-effectiveness analysis. *Health Econ* 2002;11:415-430.
- [24] Vant Hout BA, Al MJ, Gordon GS, Rutten FFH. Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. *Health Economics* 1994;3:309-319.



- [25] World Health Organization. Making choices in health: WHO guide to cost effectiveness analysis. 2003. Edited by T Tan-Torres Edejer, R Baltussen, T Adam, R Hutubessy, A Acharya, DB Evans, CJL Murray.
- [26] Hartz A, Marsh JL. Methodologic Issues in Observational Studies. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2003.
- [27] Klungel OH, Martens EP, Psaty BM, Grobbee DE, Sullivan SD, Stricker BH, Leufkens HGM, de Boer A. Methods to assess intended effects of drug treatment in observational studies are reviewed. *Journal of Clinical Epidemiology* 2004;57:1223-1231.
- [28] Guidet B, Misset B. *PMSI et réanimation*. Collection d'anesthésie, de réanimation et d'urgences, 2000, Editions Masson.
- [29] Briggs AH, O'Brien BJ. The death of cost-minimisation analysis? *Health Econ* 2001;10:179-184.
- [30] Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ* 2004 May;13(5):437-52.
- [31] Hirth RA, Chernew ME, Miller E, Fendrick AM, Weissert WG. Willingness to pay for a quality-adjusted life year: in search of a standard. *Med Decis Making* 2000 Jul-Sep;20(3):332-42.
- [32] Neilson AR, Burchardi H, Chinn C, Clouth J, Schneider H, Angus D. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in Germany. *J Crit Care*.