

*Projet d'article : première version*

# « **EfficiencE de la Protéine C activée humaine recombinante dans le traitement du sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organes en France** »

---

---

L Riou França<sup>1</sup>, R Launois<sup>1-5</sup>, B Guidet<sup>2</sup>, P Aegerter<sup>3</sup>, S Bénard<sup>4</sup>, P Pinton<sup>4</sup>, P Meshaka<sup>4</sup>,

**Correspondance à : Robert LAUNOIS**

**REES France**

**28, rue d'Assas**

**75 006 PARIS**

**[launois.reesfrance@wanadoo.fr](mailto:launois.reesfrance@wanadoo.fr)**

(1) REES France (Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé) - 28 rue d'Assas - 75006 PARIS (France) - [reesfrance@wanadoo.fr](mailto:reesfrance@wanadoo.fr)

(2) Hôpital St Antoine - 184, rue du Fg St Antoine - 75012 PARIS (France)

(3) Hôpital Ambroise Paré - 9, avenue Charles de Gaulle - 92100 BOULOGNE (France)

(4) LILLY France - 203, Bureaux de la Colline - 92213 ST CLOUD (France)

(5) Université de Paris XIII - 74, rue Marcel Cachin - 93017 BOBIGNY (France) - [launois\\_ireme@smbh.univ-paris13.fr](mailto:launois_ireme@smbh.univ-paris13.fr)

## **RESUMÉ**

« Efficience de la Protéine C activée humaine recombinante dans le traitement du sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organes en France »

**CONTEXTE** : Dans l'essai PROWESS, les patients présentant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe pris en charge de manière conventionnelle et recevant de la Protéine C activée humaine recombinante ont une réduction significative du risque relatif de décès de 21,9% par rapport aux patients recevant le placebo.

**OBJECTIFS** : Estimer le coût et les bénéfices cliniques attendus dus à l'introduction de ce nouveau traitement dans le milieu hospitalier français.

**METHODES** : On estime le coût et l'efficacité des soins conventionnels de la prise en charge du sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe à partir d'une base de données regroupant environ 35 services de réanimation d'Île-de-France (la base de données CUB Réa) et à partir des résultats de l'essai PROWESS. On estime ensuite le coût et l'efficacité attendus des soins conventionnels associés à l'introduction du médicament. L'ensemble est intégré dans un arbre de décision déterministe. L'incertitude sur les résultats est ensuite abordée par une approche probabiliste.

**MESURE PRINCIPALE** : Le ratio coût-efficacité marginal attendu du traitement (en euros par année de vie gagnée).

**RESULTATS** : Le coût à payer pour obtenir une année de vie supplémentaire en soignant les patients présentant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe (indication européenne) par la drotrécogine alpha activée est de \$ 11 812 On dépense en moyenne \$ 7 545 de plus par patient soigné pour une réduction absolue du risque de décès de 8,6 %. Le ratio coût-efficacité marginal passe de 7 873 \$/A si le patient a eu au moins 3 suppléances d'organes (assistance rénale, circulatoire et respiratoire) au cours de son séjour à 17 704 \$/A s'il a bénéficié de moins de deux suppléances d'organes.

**CONCLUSIONS**: La drotrécogine alpha (activée) est coût-efficace dans le traitement du sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organes en complément à une prise en charge conventionnelle optimale. L'efficacité du traitement croît avec la sévérité de l'état du patient, l'intervention restant efficace pour l'ensemble des patients définis par l'indication retenue en Europe

**MOTS-CLE** : Sepsis Sévère – Protéine C activée – Analyse Coût-Efficacité – Analyse de sensibilité probabiliste

## INTRODUCTION

Le sepsis se définit comme la réponse systémique à une infection, il se caractérise par au moins deux manifestations parmi les suivantes : troubles de la température, du rythme cardiaque, de la fréquence respiratoire ou du taux sanguin de leucocytes. Le sepsis sévère est un sepsis associé à des dysfonctionnements d'organes, de l'hypoperfusion ou de l'hypotension<sup>1</sup>. L'incidence du sepsis sévère (avec ou sans choc septique) dans les unités de soins intensifs françaises est de l'ordre de 10 %<sup>2-3-4</sup>, le taux de mortalité des patients septiques sévères ou en choc septique est compris entre 20 % et 60 % selon les études [BB-ICM-00]-[BB-JAMA-95]<sup>5-6-7-8-9-10</sup>. Cette pathologie conjugue une incidence non négligeable et une forte mortalité à un coût des soins considérable [MOERER-ICM-02]-[ANGUS-CCM-01]-[EDBROOKE-CCM-99]<sup>11-12</sup>. La drotrécogine alpha (activée) est une version recombinante de la Protéine C activée endogène produite par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire humaine. Selon un essai randomisé récent, l'essai PROWESS (recombinant human activated PROtein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis), la molécule permet de réduire la mortalité associée au sepsis sévère<sup>13</sup>. On observe dans cet essai, portant sur l'ensemble des patients présentant un sepsis sévère inclus, une réduction absolue de la mortalité (ARR) de 6,13 % (IC<sub>95%</sub> : [1,86 % ; 10,39 %]) et un risque relatif de mortalité (RR) de 0,80 (IC<sub>95%</sub> : [0,69 ; 0,94]). La molécule a donc fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché sous le nom commercial de Xigris<sup>®</sup> sous la forme de poudre pour solution pour perfusion. Les indications d'usage diffèrent aux Etats Unis et en Europe : la FDA a indiqué cette molécule dans la « Reduction of mortality in adult patients with severe sepsis (sepsis associated with acute organ dysfunction) who have a high risk of death (e.g., as determined by APACHE II) » alors que l'EMA dans le « treatment of adult patients with severe sepsis with multiple organ failure when added to best standard care ». Si une première étude d'évaluation médico-économique [MANNS-NEJM-02] valide l'efficacité du traitement dans l'indication nord-américaine, basée sur le score de gravité APACHE II<sup>14</sup> (inférieur ou supérieur à 25), aucune étude d'évaluation européenne n'a encore été publiée à l'heure actuelle.

Notre étude se base sur une base de données francilienne<sup>15</sup>, la base CUB Réa (Collège des Utilisateurs de Bases de données en Réanimation), d'où l'on a extrait 9 848 séjours de patients présentant un sepsis sévère avec au moins deux défaillances d'organe (selon l'indication européenne) entre 1997 et 2000. On utilise les résultats de l'essai PROWESS pour estimer l'effet du traitement sur les patients issus de la base CUB Réa.

## MATERIEL ET METHODES

### Design de l'étude

Pour l'évaluation des coûts, la perspective du gestionnaire hospitalier est adoptée, on ne s'intéresse donc qu'aux coûts relatifs à l'hospitalisation lors du séjour des patients. On ne cherche pas à évaluer les coûts indirects (liés à des pertes de production) ni les coûts des réhospitalisations ultérieures des survivants. L'horizon analytique adoptée est la durée de vie du patient. Le but de l'étude est ainsi de calculer le coût nécessaire au gain d'une année de vie grâce à l'utilisation de Xigris<sup>®</sup> dans le cadre du soin des patients présentant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe (au moins deux défaillances) en choisissant les soins standard comme comparateur. Comme les seuls coûts considérés sont ceux induits par l'hospitalisation, il n'est pas nécessaire de procéder à une actualisation des coûts. Dans le modèle principal, les effets ne font pas non plus l'objet d'actualisation dans la mesure où une telle pratique est encore sujette à controverse<sup>16-17-18</sup>.

Les données sur les patients septiques sévères avec au moins deux défaillances d'organes proviennent de la base CUB Réa après sélection des séjours de 1997 à 2000 avec un site infecté ou une hémoculture positive et au moins deux défaillances d'organe avec des durées de séjour supérieures à 24 heures. La base CUB Réa est une base essentiellement médicale (les services de réanimation médicale représentent 75 % des services participants), on s'attend à ce que la base ne soit pas représentative de la population nationale de patients. On a donc élaboré un modèle qui permet à la fois de corriger la sur-représentation des patients médicaux dans la base et d'extrapoler les résultats de l'essai PROWESS à la population sélectionnée, le modèle se présente sous forme d'un arbre de décision où l'ensemble des paramètres est caractérisé par une distribution de probabilité. On a pu ainsi procéder à une analyse de sensibilité probabiliste par simulation de Monte Carlo<sup>19</sup>. Le travail a été effectué avec le logiciel Data Professional. Le passage des dollars aux euros s'effectue en utilisant le taux de conversion de 1,01713 (au 30 octobre 2002, 9h27 GMT)

## Évaluation des coûts

Le coût mesuré dans l'étude est le coût complet de l'hospitalisation, qui est constitué du coût du séjour en réanimation (coûts directs – examens, consommables, personnel soignant... – et indirects – Restauration, Blanchisserie, Pharmacie et Gestion) et du coût du séjour dans les services en aval de la réanimation. Une étude portant sur 211 séjours en 1996<sup>20</sup> a permis de mesurer par microcosting le coût d'hospitalisation en réanimation, le coût des séjours suivant ce passage étant valorisés en utilisant le prix de journée des services correspondants (ref). Cette étude a ensuite permis d'élaborer une équation de régression logistique à partir de la durée de séjour en réanimation, de l'indice de gravité employé dans les systèmes d'information hospitaliers français<sup>21</sup>, le score SAPS II<sup>22</sup> (Simplified Acute Physiology Score), d'un indice de charge thérapeutique, le score Oméga<sup>23</sup>, et du statut vivant ou décédé des patients. La durée de séjour est un indicateur souvent employé pour mesurer les coûts hospitaliers, mais il ne saurait être considéré à lui seul comme un estimateur précis de ceux-ci<sup>24</sup>. Le score SAPS II a fait ses preuves en tant qu'indice de gravité pour les patients en sepsis sévère ~~septiques sévères~~<sup>25</sup> mais c'est surtout le score Oméga, dont la corrélation avec le score PRN<sup>26</sup> a été établie<sup>27</sup>, qui a été le plus fréquemment employé en matière d'estimation des coûts<sup>28-29</sup>. L'équation de régression élaborée est employée pour estimer le coût des soins des patients de la base CUB Réa.

## Coûts liés au Xigris®

Le coût d'un mg de Xigris® est de \$ 46,7 HT en France. Le produit est disponible en flacons de 5 et de 20 mg. Le poids moyen des patients observé dans la base de données CUB Réa est de 71,6 kg, on estime donc le coût moyen du traitement à \$ 7 705,5 HT soit, du point de vue adopté du gestionnaire hospitalier, de \$ 7 867,3 si l'on rajoute une taxe sur la valeur ajoutée de 2,1 %. Les effets secondaires rapportés dans l'essai PROWESS sont essentiellement d'ordre hémorragique, la proportion d'hémorragies sérieuses parmi les patients ayant bénéficié de Xigris® est supérieure à celle observée chez les autres patients, mais la différence entre les deux proportions n'est pas

statistiquement significative. La FDA signale par ailleurs un risque d'effets secondaires supérieur chez les patients avec faible score de gravité (mesuré par l'APACHE II) par rapport aux autres. On ne cherchera pas à estimer un coût lié aux effets secondaires du traitement dans le modèle principal.

### **Évaluation de l'efficacité**

Le critère principal d'efficacité choisi dans l'essai clinique PROWESS [BERNARD-NEJM-01] était la mortalité à 28 jours après l'instauration du traitement. Ce critère est tout à fait adapté à un essai clinique, mais doit être élargi dans le cadre d'une évaluation médico-économique<sup>30</sup>. La mortalité des patients en unité de réanimation est disponible dans la base CUB Réa, on peut retrouver pour la majorité des patients survivants après passage en unité de réanimation le statut en sortie d'hôpital.

L'essai PROWESS [BERNARD-NEJM-01] rapportait un effet homogène du médicament quels que soient les sous-groupes analysés. Ceci était dû à l'absence de différences significatives au seuil de 5 % entre les groupes considérés. Si l'on ne considère que les patients avec au moins deux défaillances viscérales, le RR passe de 0,80 à 0,78 (IC<sub>95%</sub> : [0,66 ; 0,93]). Dans notre étude, on ne travaille pas directement sur le RR rapporté par l'essai PROWESS mais sur une estimation dépendante du temps. On estime la survie des patients présentant un sepsis sévère avec au moins deux défaillances viscérales de l'essai PROWESS par une fonction de Weibull<sup>31</sup>, on fait de même pour les patients ayant bénéficié de Xigris<sup>®</sup>, le rapport des deux fonctions de survie donne le RR utilisé dans le modèle. On obtient ainsi un risque relatif fonction de la durée moyenne de séjour des patients, qui permet d'ajuster la réduction de mortalité liée au traitement aux caractéristiques des patients (Figure 1). On émet l'hypothèse que l'on observe une réduction du risque de mortalité dans l'unité de réanimation mais également dans les services hospitaliers en aval de réanimation. Le médicament est par contre supposé n'avoir aucune incidence sur les effets délétères du sepsis rapportés dans l'étude de Quartin<sup>32</sup> (ces résultats seront décrits plus en détail par la suite), l'espérance de vie d'un survivant est la même qu'il bénéficie ou non du traitement.



## **Évaluation de l'espérance de vie**

On sait que le traitement permettra de réduire la mortalité, encore faut-il déterminer l'impact d'une intervention efficace sur la vie d'un patient. Une intervention sera d'autant plus efficace que les patients survivants bénéficieront d'une durée de vie prolongée et sans inconfort notable. L'unité d'efficacité traditionnellement employée dans une évaluation médico-économique est donc l'année de vie pondérée par la qualité (QALY)<sup>33</sup>. L'utilisation d'une mesure par QALY implique de déterminer l'espérance de vie des patients survivants puis de la pondérer par un coefficient d'ajustement par la qualité. Nous n'avons pas connaissance en France d'une étude de cohorte permettant de déterminer avec certitude l'espérance de vie d'un patient survivant à un sepsis sévère. Par ailleurs, cette affection s'accompagnant en général de multiples pathologies sous-jacentes, toute tentative d'ajustement du risque de mortalité des patients en fonction de son état de santé est difficilement envisageable. Une étude a par ailleurs démontré que les survivants à un épisode septique n'avaient pas la même espérance de vie que les individus de même âge issus de la population générale [QUARTIN-JAMA-97]. L'espérance de vie des patients survivants dans notre étude obéit à la logique suivante : dans un premier temps, on ajuste l'espérance de vie sur la présence de comorbidités mortelles à court terme selon la définition proposée par McCabe<sup>34</sup> ; les patients sans pathologies associées sérieuses se voient ensuite attribuer l'espérance de vie âge et sexe-spécifique de la population générale estimée par l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques sur les données démographiques de 1997 à 1999. Enfin, pour tenir compte de l'effet du sepsis sévère sur l'espérance de vie des patients, en concordance avec les observations de Quartin [QUARTIN-JAMA-97], on pondère les estimations par un coefficient de 0,5. L'espérance de vie des patients survivants se trouve ainsi réduite de moitié par rapport à celle des patients de la population générale. Le Risque Relatif de mortalité pour les patients septiques sévères ou en choc septique étant décroissant en fonction du temps et non significativement différent de un après la cinquième année, il est probable que notre étude sous-estime l'espérance de vie des patients septiques sévères. On n'a donc pas actualisé les effets dans l'analyse de base.

Le coefficient d'ajustement des années de vie par la qualité est de 0,6 dans l'étude. Ce coefficient est celui employé dans l'étude américaine d'évaluation du Xigris® [MANNIS-NEJM-02], un tel choix rend d'une part plus aisée les comparaisons entre les deux études, et permet d'autre part de rester conservateur quand à la qualité de vie des patients survivant à leur sepsis sévère, les études s'étant intéressées à la qualité de vie en sortie de réanimations rapportant toutes des indices allant de 0,6 à plus de 0,8<sup>35-36-37</sup>.

### **Critères de stratification**

L'arbre de décision élaboré distingue les patients en fonction de leur catégorie d'admission (médicale, chirurgicale programmée ou chirurgicale non programmée), de leur mode d'entrée en unité de réanimation (entrée directe ou transfert, interne ou externe) et de leur profil de soins. Le premier critère est reconnu comme un facteur influant sur le risque de décès [LE GALL-JAMA-93], le second est un indicateur indirect du type d'infection présentée par le patient, le troisième correspond à une classification médico-économique des patients de réanimation proposée par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) et le groupe Image de l'École Nationale de Santé Publique (ENSP)<sup>38</sup>. La classification regroupe les patients en fonction de thérapeutiques spécifiques effectuées pour les défaillances respiratoire, circulatoire et rénale, définies par les auteurs comme des suppléances, de la durée de suppléance (estimée par le score Oméga) et du risque de décès (estimé par le score SAPS II). La pertinence clinique et économique de cette classification a été validée sur d'autres études<sup>39-40-41</sup>. Les branches finales de l'arbre correspondent au décès ou à la survie en réanimation puis pour les survivants au décès ou à la survie en unité hospitalière après passage en réanimation. Une analyse statistique préalable de la base CUB Réa montre que les variables de stratification retenues dans l'arbre ont une influence sur la probabilité de décès en réanimation. La proportion de patients médicaux employée dans l'étude sera la seule variable qui n'est pas issue de la base CUB Réa : les données de la littérature laissent penser que cette proportion est surestimée dans la base

[BB-JAMA-95]-[LE GALL-JAMA-95]. On emploie ainsi dans l'arbre de décision une probabilité d'admission médicale de 0,7.

### **Analyse de sensibilité**

L'analyse de sensibilité permet de juger de la stabilité des conclusions de l'analyse si l'on modifie certaines hypothèses du modèle. Pour explorer l'effet du choix du prix moyen du médicament et celui de la non prise en compte d'effets secondaires, une analyse de sensibilité simple a été effectuée. Afin de prendre en compte l'ensemble des incertitudes relatives au modèle, une analyse de sensibilité par simulation de Monte Carlo a également été effectuée [DOUBILET-MDM-85].

## **RESULTATS**

### **Caractéristiques des patients de l'essai PROWESS et de CUB REA**

L'extrapolation des conclusions de l'essai PROWESS aux patients français sera d'autant plus valide que les deux populations de patients sont comparables. Les caractéristiques des patients dans les deux bases sont données dans la Table 1. Les patients français diffèrent des patients de l'essai PROWESS dans la distribution des défaillances viscérales, mais sont assez proches en matière de suppléances [MISSET-RU-98] respiratoires, circulatoire et respiratoire, concept employé dans le modèle. La comparaison des scores de gravité est plus ardue car les deux études n'emploient pas le même indicateur. Les scores APACHE II [KNAUS-CCM-85] et SAPS II [LE GALL-JAMA-93] permettent en revanche tous deux de calculer un risque de mortalité. Ce risque est de 0,57 pour les patients de l'essai PROWESS et de 0,48 pour les patients de la base CUB Réa. Si l'on considère que les deux scores ont les mêmes performances prédictives<sup>42</sup>, on peut penser que les patients sélectionnés dans l'essai PROWESS sont dans un état plus sévère que ceux de la base CUB Réa. On observe en effet plus de patients septiques sévères avec au moins quatre défaillances viscérales dans l'essai clinique.

### **Patients sous pris en charge par les soins conventionnels**

Les résultats rapportés (exception faite de l'espérance de vie qui est le produit des hypothèses développées précédemment) sont issus de la base CUB Réa après réajustement de la proportion de patients admis pour motif médical (Table 2). Les données relatives aux suppléances [MISSET-RU-98] permettent de juger du bien-fondé de la classification employée dans le modèle : le pronostic des patients est d'autant plus positif que celui-ci bénéficie de moins de suppléances d'organe. Le coût des soins augmente également considérablement en fonction du nombre d'organes suppléés. Dans la base CUB Réa, la catégorie de patients la plus représentée est celle des patients avec deux suppléances d'organe, respiratoire et circulatoire (56,9 % des séjours). Par ailleurs, les durées moyennes de séjour restent proches du seuil de 28 jours employé dans l'essai PROWESS, elles sont

comprises entre 26 et 31 jours selon la catégorie de patients considérée. Les coûts estimés dans l'étude de \$ 31 289 sont proches des coûts rapportés dans l'étude américaine (\$ 32 950 pour l'ensemble des patients et \$ 35 104 si l'on se restreint aux patients avec un score APACHE II  $\geq$  25) [MANNNS-NEJM-02] mais restent supérieurs à ceux estimés dans d'autres études [MOERER-ICM-02] [ANGUS-CCM-01] [EDBROOKE-CCM-99] [LETARTE-CCM-02].

### **Analyse Coût-Efficacité**

Les résultats de l'analyse coût-efficacité sont résumés dans la Table 3. Pour gagner une année de vie supplémentaire avec la drotrécogine alpha (activée), il faudra dépenser en moyenne \$ 11 812. Ce ratio est peu variable en fonction de la catégorie d'admission, même si le médicament est un peu plus coût-efficace chez les patients médicaux (\$ 11 507 par année de vie) que chez les patients chirurgicaux (12 573 \$/AV). Si l'on s'intéresse au nombre de suppléances [MISSET-RU-98] dont bénéficient les patients, on constate que le médicament est d'autant plus efficace que l'état du patient a exigé plus de soins : le ratio coût-efficacité marginal pour les patients avec suppléance rénale, respiratoire et circulatoire est de 7 873 \$/AV, il est de 12 942 \$/AV si le patient ne bénéficie que de deux suppléances parmi ces trois et de 17 704 \$/AV si les patients bénéficient d'une ou d'aucune suppléance parmi les trois. Si l'on raisonne en QALY, les ratios s'échelonnent entre 13 122 \$/QALY et 29 507 \$/QALY, le ratio coût-efficacité du traitement par le Xigris<sup>®</sup> reste en dessous des standards employés en analyse de décision<sup>43-44-45</sup>.

### **Analyse de sensibilité**

Le modèle déterministe conclut à l'efficacité du médicament dans le traitement des sepsis sévères avec plusieurs défaillances viscérales. Nous avons exploré l'effet de certaines variables sur le ratio coût-efficacité, les résultats sont représentés dans la Table 4. Le ratio est sensible à l'importance du Risque Relatif : il passe de 6 450 \$/AV si le risque relatif est choisi comme égal à la borne inférieure de l'intervalle de confiance du RR calculé d'après l'essai PROWESS [BERNARD-

NEJM-01] sur les patients avec plusieurs défaillances viscérales à 33 894 \$/AV si l'on emploie la borne supérieure de cet intervalle. Le ratio est de 10 398 \$/AV si l'on utilise l'estimation ponctuelle du RR donnée dans l'essai, estimation plus optimiste que celle employée dans le modèle de base, qui pondère l'effet du médicament par la durée moyenne de séjour des patients et conduit ainsi à un RR global de 0,82. Si l'on considère que le médicament agit sur la mortalité en unité de réanimation mais pas sur la mortalité hospitalière après passage en réanimation, le ratio passe à 13 902 \$/AV. La mortalité hospitalière affecte peu les conclusions de l'analyse. Si l'on emploie pour l'analyse la réduction absolue de mortalité liée au médicament et non plus le risque relatif, on obtient un ratio de 14 413 \$/AV, la mortalité rapportée dans la base CUB Réa étant supérieure à celle observée dans l'essai PROWESS (Table 1), un raisonnement par RR amène nécessairement à observer une ARR supérieure chez les patients français. Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations arrêtées sur l'emploi de l'ARR ou du RR dans les études d'évaluation<sup>46</sup>. Le coût du médicament est fonction du poids des patients. Si le poids moyen de ceux-ci passe de 65 à 75 kg, le ratio évolue peu, de 11 065 \$/AV à 12 559 \$/AV. Notre étude néglige le coût des effets secondaires du traitement. Si ce coût n'est plus considéré comme égal à \$ 0 par patient mais comme étant de \$ 492 (500 €) par patient en moyenne, le ratio est peu affecté, il passe de 11 812 à 12 581 €/AV. Le choix des seuils employés pour l'analyse de sensibilité sur le coût des complications est arbitraire : on ne dispose pas de données au niveau national sur le coût de la prise en charge d'une hémorragie sévère, on s'appuie sur le raisonnement mené dans l'étude canadienne [MANNS-NEJM-02] qui estimait ce coût à \$ 122 pour avoir une idée de son ordre de grandeur. Les considérations de coût ont peu d'influence sur les conclusions de l'analyse. L'actualisation des effets conduit par contre à des estimations plus pessimistes de l'efficacité du médicament, mais ne modifie pas les conclusions de l'analyse.

L'analyse de sensibilité déterministe ne permet pas de rendre compte de l'incertitude relative à l'ensemble des paramètres. Une analyse de sensibilité probabilisée<sup>47</sup> [DOUBILET-MDM-85] a donc été menée, on a généré 5 000 réalisations de chacun des paramètres du modèle, cette

simulation de Monte Carlo permet d'estimer la distribution de probabilité des résultats d'intérêt ( $\Delta$  Coût,  $\Delta$  Efficacité et Ratio coût-efficacité marginal). On peut s'intéresser à la probabilité pour que le traitement soit jugé acceptable, via une courbe d'acceptabilité du traitement<sup>48</sup> (Figure 2). Cette probabilité est, pour une disposition à payer de \$ 50 000 par QALY, de 85 % (71 % pour les patients avec moins de deux suppléances, 82 % pour ceux avec deux suppléances, 91 % pour les patients avec trois suppléances). Le modèle stochastique construit pour l'analyse de sensibilité probabiliste est tel que la probabilité pour que la Protéine C activée soit réellement efficace soit légèrement inférieure à 5 %, le seuil choisi dans l'essai PROWESS, se calquant sur l'interprétation de Neyman<sup>49</sup> des tests d'hypothèses, selon laquelle il est préférable de raisonner en termes de risque de première espèce plutôt qu'en termes de p-values, ces dernières ayant tendance à exagérer le degré de crédibilité accordé à l'hypothèse alternative<sup>50</sup>. Dans la simulation, la probabilité pour que la Protéine C activée soit efficace est ainsi de l'ordre de 4 %, les probabilités d'acceptabilité du traitement rapportées dans l'étude sont donc calculées selon une approche conservatrice.

## DISCUSSION

Malgré une approche conservatrice dans l'estimation de l'efficacité de la Protéine C activée et des effets attendus de cette innovation thérapeutique sur les patients survivants (tant en termes d'espérance de vie que de qualité de vie), notre étude aboutit à un ratio coût-efficacité marginal du traitement se situant dans la fourchette des interventions considérées comme acceptables à l'heure actuelle [TENGS-RA-95]. Malgré une sensibilité assez marquée de la valeur de ce ratio à certaines des hypothèses du modèle, l'effet escompté du médicament sur la mortalité des patients (mesuré par un Risque Relatif de décès) et le choix du taux d'actualisation en particulier (Table 4), le ratio moyen ne dépasse le seuil conventionnel de 50 000 \$/QALY que lorsque le risque relatif de décès des patients traités dépasse la valeur de 0,92. Notre étude modélise l'effet du traitement par un risque relatif et non par une réduction absolue de mortalité, on observera donc une efficacité du produit d'autant plus prononcée que le risque de décès des patients bénéficiant des soins d'usage est élevé. Cet effet est atténué dans notre étude du fait que le RR est décroissant de la durée moyenne de séjour des patients. Un groupe de patients se caractérisant par une forte mortalité dès les premiers jours ne bénéficiera de ce fait que peu du traitement par Xigris<sup>®</sup>. Par ailleurs, l'utilisation d'une ARR implique une très bonne comparabilité des populations, en particulier au niveau du risque de décès, condition qui n'est que partiellement remplie dans le cas présent (Table 1). Les coûts des soins conventionnels sont estimés dans le modèle par le biais d'une équation de régression linéaire multiple prenant en compte, entre autres, le score Oméga en tant qu'indice de charge thérapeutique. Les coefficients de cette équation ont été calibrés sur une population de patients de réanimation, on peut penser que la prise en charge d'un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe nécessite une prise en charge d'intensité supérieure qui se répercutera sur le score oméga et donc sur l'estimation des coûts. Le coût moyen de la prise en charge d'un patient dans le modèle reste proche de celui estimé dans le modèle canadien [MANNIS-NEJM-02]. Notre modèle ne permet pas de séparer les coûts liés à l'unité de soins intensifs de ceux liés aux services en aval, mais on constate des similitudes entre les coûts observés en unité de réanimation rapportés dans l'étude



canadienne (\$ 20 528 tous patients confondus, \$ 25 182 pour les scores APACHE II  $\geq$  25) [MANNNS-NEJM-02], dans une étude allemande (\$ 22 905) [MOERER-ICM-02] et dans une étude britannique (\$ 3 802, \$ 13 089 et \$ 17 963 selon que le sepsis s'était déclaré à l'entrée en réanimation, le second jour ou après) [EDBROOKE-CCM-99]. Au regard de ces résultats, on peut considérer les estimations de coût de notre modèle comme cohérentes.

On observe par ailleurs une concordance entre les estimations de notre modèle et celles du modèle canadien : avec un taux d'actualisation de 5 %, le ratio coût-efficacité global rapporté dans notre étude est de 19 961 \$/AV (Table 4), celui estimé dans l'étude canadienne est de 27 936 \$/AV si l'on considère les patients septiques sévères dans leur ensemble et de 19 723 \$/AV si l'on ne s'intéresse qu'aux scores APACHE II supérieurs à 25.

Il n'existe pas de recommandations particulières pour la conduite d'une évaluation médico-économique en France ; notre étude a été menée de manière à rester en conformité avec les recommandations internationales<sup>51</sup> [CCOHTA-97], afin d'éviter tout problème de comparabilité des résultats. Par rapport à l'étude menée précédemment sur l'efficacité de la Protéine C activée en Amérique du Nord, notre étude a la force d'être basée sur des données épidémiologiques et de coûts spécifiques à la France estimées sur une base de données de 8 948 séjours et de se calquer sur les indications d'utilisation du produit de l'agence européenne du médicament (EMA). On obtient ainsi des estimations qui sont plus adaptées au territoire européen. Alors que les indications américaine et européenne de Xigris<sup>®</sup> diffèrent, on obtient des estimations similaires sur l'efficacité du traitement, ce qui laisserait penser que le raisonnement en terme de défaillances viscérales européen et celui en gravité de l'état (mesuré par l'APACHE II) sont proches.

L'approche adoptée pour estimer l'espérance de vie d'un patient survivant diffère si l'on compare notre étude à l'étude canadienne. Le résultat obtenu est pourtant similaire : les patients français survivant à un sepsis sévère avec plus de deux défaillances d'organe peuvent espérer vivre 7,9 années (Table 2), les patients canadiens survivant à un sepsis sévère, indépendamment du nombre de défaillances d'organe présentées, peuvent espérer vivre 8,1 années [MANNNS-NEJM-02]. Le

calcul canadien, basé sur un suivi de cohorte pendant trois années puis sur les tables de vie nationales pour les années suivantes, peut être considéré comme plus fiable que le notre, basé sur une estimation du risque de mortalité lié au sepsis sévère [QUARTIN-JAMA-97] et sur le score de McCabe [MCCABE-AIM-62], mais la relative concordance des deux résultats tend à valider notre approche. Le caractère conservateur de l'approche retenue dans notre étude pour l'estimation de l'espérance de vie des survivants est par ailleurs accentué si l'on considère que l'étude canadienne actualise les années de vie au taux de 5 %, ce que ne fait pas la notre. L'espérance de vie non actualisée des patients canadiens est nécessairement supérieure à 8,1 années.

## CONCLUSION

Notre étude conclut à l'efficacité de la Protéine C activée humaine recombinante dans le traitement des adultes présentant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe et valide les indications d'usage élaborées par l'EMA. On dispose ainsi d'une estimation de l'efficacité de ce traitement innovant adaptée aux pays européens et plus particulièrement à la France dans la mesure où le travail repose sur des données issues de services de réanimation français et emploie des outils propres à la réanimation de pays, tels que le score Oméga et la notion d'organes suppléés. L'efficacité du traitement croît avec la gravité de l'état des patients, il est toujours possible de sélectionner des sous-populations de patients susceptibles de présenter des ratios-coût efficacité marginaux plus attractifs que le ratio moyen. Une telle attitude ne se justifie pas, du moins sur la base du nombre de suppléances dont le patient est susceptible de bénéficier, dans la mesure où même les ratios les moins attractifs restent inférieurs au seuil limite d'acceptabilité.

Malgré des divergences sur la population considérée et sur la méthodologie d'évaluation employée, nos résultats se rapprochent de ceux précédemment rapportés dans l'évaluation canadienne, ce qui tend à accroître la confiance à accorder aux résultats issus des deux études. Une exploration plus approfondie des effets du sepsis sévère et du traitement par la Protéine C sur l'espérance de vie des patients serait cependant souhaitable pour obtenir des estimations plus précises de l'efficacité réelle du médicament sur l'échelle d'une vie.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine.* Chest 1992 Jun;101(6):1644-55.
2. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A et al. *Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis.* JAMA 1995 Sep 27;274(12):968-74.
3. Brun-Buisson C. *The epidemiology of the systemic inflammatory response.* Intensive Care Med 2000;26 Suppl 1:S64-74.
4. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A et al. *Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study.* Intensive Care Med 2002 Feb;28(2):108-21.
5. Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, Schildberg FW. *Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome.* Intensive Care Med 2000 Feb;26(2):167-72.
6. Salvo I, de Cian W, Musicco M, Langer M, Piana R, Wolfler A et al. *The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock.* Intensive Care Med 1995 Nov;21 Suppl 2:S244-9.
7. Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, Rempe L et al. *Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients.* Intensive Care Med 1995 Apr;21(4):302-9.
8. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care.* Crit Care Med 2001 Jul;29(7):1303-10.
9. Moerer O, Schmid A, Hofmann M, Herklotz A, Reinhart K, Werdan K et al. *Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use.* Intensive Care Med 2002 Oct;28(10):1440-6.
10. Edbrooke DL, Hibbert CL, Kingsley JM, Smith S, Bright NM, Quinn JM. *The patient-related costs of care for sepsis patients in a United Kingdom adult general intensive care unit.* Crit Care Med 1999 Sep;27(9):1760-7.
11. Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C. *An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis.* N Engl J Med 2002 Sep 26;347(13):993-1000.
12. Letarte J, Longo CJ, Pelletier J, Nabonne B, Fisher HN. *Patient characteristics and costs of severe sepsis and septic shock in Quebec.* J Crit Care 2002 Mar;17(1):39-49.
13. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A et al. *Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis.* N Engl J Med 2001 Mar 8;344(10):699-709.
14. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. *APACHE II: a severity of disease classification system.* Crit Care Med 1985 Oct;13(10):818-29.

- 
15. Aegerter P, Auvert B, Buonamico G, Sznajder M, Beauchet A, Guidet B et al. *Mise en œuvre et évaluation d'une base de données commune aux services de réanimation d'Île-de-France*. Rev Epidemiol Sante Publique 1998 Jun;46(3):226-37.
  16. Soogard J, Gyrd-Hansen D. *Counting and discounting gained life-years*. Dev Health Econ Public Policy 1998;6:51-74.
  17. Coyle D, Tolley K. *Discounting of health benefits in the pharmacoeconomic analysis of drug therapies: an issue for debate?* Pharmacoeconomics 1992 Aug;2(2):153-62.
  18. Parsonage M, Neuburger H. *Discounting and health benefits*. Health Econ 1992 Apr;1(1):71-6.
  19. Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC, Braun P, McNeil BJ. *Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation. A practical approach*. Med Decis Making 1985 Summer;5(2):157-77.
  20. 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.
  21. Ministère du travail et des affaires sociales. *Arrêté du 18 juin 1996 modifiant l'arrêté du 20 septembre 1994 relatif au recueil et au traitement des données d'activité médicale et de coûts, visées à l'article L. 710-5 du code de la santé publique, par les établissements de santé publics et privés visés aux articles L. 714-1, L. 715-5 du code de la santé publique et aux articles L. 162-23, L.162-23-1 et L.162-25 du code de la sécurité sociale et à la transmission aux services de l'Etat et aux organismes d'assurance maladie d'informations issues de ces traitements*. JO n°149 du 28 juin 1996:9684.
  22. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. JAMA 1993 Dec 22-29;270(24):2957-63.
  23. Ministère des affaires sociales, de la santé et de la ville. *Catalogue des actes médicaux. Champs Beta et Omega*. Fascicule spécial, BO n° 95-4 bis, 1995.
  24. Taheri PA, Butz DA, Greenfield LJ. *Length of stay has minimal impact on the cost of hospital admission*. J Am Coll Surg 2000 Aug;191(2):123-30.
  25. Le Gall JR, Lemeshow S, Leleu G, Klar J, Huillard J, Rue M et al. *Customized probability models for early severe sepsis in adult intensive care patients*. Intensive Care Unit Scoring Group. JAMA 1995 Feb 22;273(8):644-50.
  26. Charles Tilkin et al. *PRN 80 – Mesuring health care required*. EROS Montreal; 1981.
  27. Nicolas F, Lossouarn MP, Villers D, Antonioli D. *Intérêt de l'Oméga 90 dans l'évaluation de la charge en soins liée aux états de mal asthmatique dans un service de réanimation*. Réanim Soins Intens Med Urg 1991;7:359-64.
  28. Sznajder M, Leleu G, Buonamico G, Auvert B, Aegerter P, Merliere Y et al. *Estimation of direct cost and resource allocation in intensive care: correlation with Omega system*. Intensive Care Med 1998 Jun;24(6):582-9.
  29. Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C. *A model to compute the medical cost of patients in intensive care*. Pharmacoeconomics 1999 Jun;15(6):573-82.
  30. Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, Prince RL, Sheldon TA, Szucs T et al. *Modeling in economic evaluation: an unavoidable fact of life*. Health Econ 1997 May-Jun;6(3):217-27.
  31. Weibull WA. *A Statistical Theory of the Strength of Materials*. Ingeniors Vetenskaps Akadaniens Handlingar 1939;151:1-45.

- 
32. Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN. *Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group.* JAMA 1997 Apr 2;277(13):1058-63.
33. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. *Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals: Canada.* 2<sup>nd</sup> ed. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 1997.
34. McCabe WR, Jackson GG. *Gram negative bacteremia I: etiology and ecology.* Arch Intern Med 1962;110:847-55.
35. Drabinski A, Williams G, Formica C. *Observational evaluation of health state utilities among a cohort of sepsis patients.* Value in Health 2001 Sep-Oct;4(2):128-9.
36. Hurel D, Loirat P, Saulnier F, Nicolas F, Brivet F. *Quality of life 6 months after intensive care: results of a prospective multicenter study using a generic health status scale and a satisfaction scale.* Intensive Care Med 1997 Mar;23(3):331-7.
37. Granja C, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. *Quality of life after intensive care - evaluation with EQ-5D questionnaire.* Intensive Care Med 2002 Jul;28(7):898-907.
38. Misset B, Naiditch M, Saulnier F, Fosse JP, Pinsard M, Harari A et al. *Construction d'une classification médico-économique des patients de réanimation fondée sur les suppléances d'organes.* Réan Urg 1998;7(4):367-74.
39. Finkel S, Garrigues B, Villemint J. *Apports des groupes homogènes de malades spécifiques à la réanimation proposés par la Société de réanimation de langue française et le groupe Image.* Réan Urg 1999;8(5):383-93.
40. Coulomb F, Moret L, Boudon M, Conia A, Letellier N. *La classification médico-économique SRLF-SFAR-Image est applicable à un service de réanimation polyvalente d'un centre hospitalier général.* Réan Urg 2000;9(4):241-7.
41. Gastinne H, Raffy C, Richard V, Vergnenègre A, Desachy A, François B et al. *Les groupes homogènes de malades proposés pour la réanimation. Étude de la pertinence de cette classification basée sur un calcul des coûts.* Réan Urg 2000;9(4):249-56.
42. McNelis J, Marini C, Kalimi R, Jurkiewicz A, Ritter G, Nathan I. *A comparison of predictive outcomes of APACHE II and SAPS II in a surgical intensive care unit.* Am J Med Qual 2001 Sep-Oct;16(5):161-5.
43. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. *How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations.* Can Med Assoc J 1992 Feb 15;146(4):473-81.
44. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC et al. *Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness.* Risk Anal 1995 Jun;15(3):369-90.
45. 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.
46. Schechtman E. *Odds ratio, relative risk, absolute risk reduction, and the number needed to treat--which of these should we use?* Value Health 2002 Sep-Oct;5(5):430-5.
47. Briggs AH. *Handling uncertainty in cost-effectiveness models.* Pharmacoeconomics 2000 May;17(5):479-500.
48. Van Hout BA, Al MJ, Gordon GS, Rutten FF. *Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial.* Health Econ 1994 Sep-Oct;3(5):309-19.
49. Neyman J, Pearson ES. *On the problem of the most efficient tests of statistical hypotheses.* Philosophical Transactions of the Roy. Soc. of London 1933;A231:289-337.
50. Goodman SN. *A comment on replication, p-values and evidence.* Stat Med 1992 May;11(7):875-9.

---

**51.** Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russel LB. *Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine.* JAMA 1996 Oct 16;276(15):1553-8.

**Table 1** Caractéristiques des patients septiques sévères avec au moins deux défaillances d'organe dans les deux bases de données

	<b>PROWESS*</b> (n = 637)	<b>CUB Réa</b> (n = 9 848)
Âge, médiane, ans	65,1	65,2
Sévérité, moyenne, (ET)	25,9 (7,8) [APACHE II]	50,6 (18,2) [SAPS II]
Séjours médicaux (95 % CI <sup>†</sup> )	70,3 % (0,66-0,74)	77,9 % (0,77-0,79)
2 défaillances d'organe	42,5 % (0,38-0,47)	51,7 % (0,50-0,53)
≥ 4 défaillances d'organe	23,3 % (0,20-0,27)	11,1 % (0,10-0,12)
Ventilation	82,9 % (0,79-0,86)	92,3 % (0,91-0,93)
Drogues vasoactives	83,5 % (0,80-0,87)	83,2 % (0,82-0,84)
Épuration extrarénale	24,2 % (0,20-0,28)	25,3 % (0,24-0,26)
Mortalité	33,9 % (0,30-0,38)	43,5 % <sup>‡</sup> (0,42-0,45)

\* Patients sous Placebo

<sup>†</sup> Calculé avec un test exact binomial

<sup>‡</sup> Mortalité en Réanimation



**Table 2 Caractéristiques des patients bénéficiant des soins d'usage**

	Tous	Admission			Suppléances		
		Médicale (70 %)	CNP* (21 %)	CP† (9 %)	<2 (18 %)	2 (60 %)	3 (22 %)
Sexe Masculin	64,2 %	64,0 %	63,2 %	68,8 %	62,7 %	64,1 %	66,5 %
Comorbidités‡							
...Tous	43,2 %	44,7 %	36,2 %	48,7 %	34,7 %	43,8 %	48,1 %
...Survivants	35,3 %	37,0 %	27,9 %	40,1 %	29,5 %	37,0 %	37,8 %
Mortalité							
En Réanimation	43,2 %	44,6 %	40,0 %	39,6 %	17,8 %	40,5 %	71,3 %
Hospitalière Totale	48,4 %	49,8 %	48,4 %	43,4 %	26,6 %	45,7 %	74,1 %
Durée de séjour (j)§	27,4	26,2	29,9	31,2	26,8	28,4	26,4
Coût (\$)	31 289	30 476	31 905	36 316	18 653	31 505	40 973
Age Moyen	62,4	61,7	63,9	64,0	60,2	63,4	61,4
Espérance de vie							
Tous	4,08	3,96	4,34	4,42	6,49	4,03	2,12
Survivants	7,90	7,89	8,00	7,80	8,85	7,42	8,17

\* Chirurgie Non Programmée

† Chirurgie Programmée

‡ Définies par un score de McCabe > 0

§ En Réanimation et dans les services en aval

**Table 3 Efficience de la drotrécogine alpha dans le traitement des sepsis sévères avec plusieurs défaillances d'organe**

	<b>Δ Coût (\$)</b>	<b>Δ Années de vie</b>	<b>Ratio Coût-Efficacité par année de vie gagnée</b>	<b>Ratio Coût-Efficacité par QALY* gagnée</b>
Tous patients confondus	7 545	0,64	11 812	19 686
Admissions :				
Médicales	7 508	0,65	11 507	19 178
Chirurgicales Non Programmées	7 704	0,60	12 776	21 293
Chirurgicales Programmées	7 453	0,62	12 084	20 140
Moins de deux suppléances	7 400	0,42	17 704	29 507
Deux suppléances	7 333	0,57	12 942	21 570
Trois suppléances	8 187	1,04	7 873	13 122

---

\* Année de Vie Ajustée sur la Qualité

**Table 4 Analyse de sensibilité du ratio coût-efficacité de la drotrécogine à certaines variables du modèle**

	<b>Ratio coût-efficacité marginal (\$/AV)</b>
<i>Modèle initial</i>	<i>11 812</i>
RR homogène pour tous les patients	
0,66	6 450
0,78	10 398
0,93	33 894
Effet du médicament seulement en réanimation	
RR fonction de la DMS*	13 902
ARR <sup>†</sup> de 7,4 %	14 413
Coût moyen du traitement (€ TTC)	
7 517	11 065
8 487	12 559
Coût moyen des complications (€)	
100 (\$ 98)	11 966
250 (\$ 246)	12 196
500 (\$ 492)	12 581
Actualisation des effets	
1,5 %	13 901
3,0 %	16 283
5,0 %	19 961

\* Durée Moyenne de Séjour

† Absolute Risk Reduction

**Figure 1 Évolution du Risque Relatif de décès des patients soignés par Xigris® par rapport aux autres en fonction du temps**

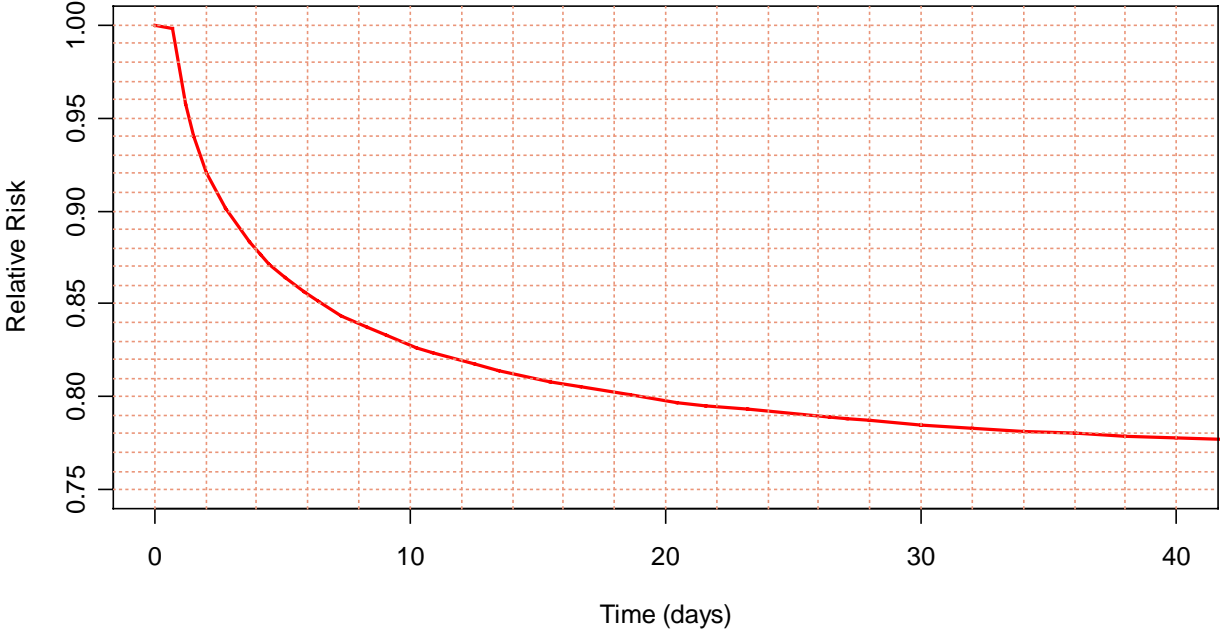


Figure 2 Courbe d'acceptabilité de la drotrécogine alpha (activée) pour les patients septiques sévères avec plusieurs défaillances d'organe

