

DANS LE TRAITEMENT A L'HOPITAL DU SEPSIS SEVERE ASSOCIE A PLUSIEURS DEFAILLANCES D'ORGANES

R. Launois^(1,2), L. Riou Franca⁽¹⁾, B. Guidet⁽³⁾, P. Aergertter⁽⁴⁾, S. Bénard⁽⁵⁾, P. Pinton⁽⁵⁾, P. Meshaka⁽⁵⁾

(1) : REES France, 28 rue d'Assas, 75006 PARIS (France), reesfrance@wanadoo.fr - (2) : Université de Paris XIII, 74, rue Marcel Cachin, 93017 BOBIGNY (France), launois_ireme@smbh.univ-paris13.fr
 (3) : Hôpital St Antoine, 184, rue du Fg St Antoine, 75012 PARIS (France) - (4) : Hôpital Ambroise Paré, 9, avenue Charles de Gaulle, 92100 BOULOGNE (France) - (5) : LILLY France, 15, rue Pagès, 92158 SURESNES (France)

ABSTRACT

ANALYSE COUT-EFFICACITE DE LA DROTRECIGINE ALFA (ACTIVEE) DANS LE TRAITEMENT A L'HOPITAL DU SEPSIS SEVERE ASSOCIE A PLUSIEURS DEFAILLANCES D'ORGANES

R. Launois^(1,2), L. Riou Franca⁽¹⁾, B. Guidet⁽³⁾, P. Aergertter⁽⁴⁾, S. Bénard⁽⁵⁾, P. Pinton⁽⁵⁾, P. Meshaka⁽⁵⁾
⁽¹⁾ REES France - 28 rue d'Assas - 75006 PARIS (France) - reesfrance@wanadoo.fr, ⁽²⁾ Université de Paris XIII - 74, rue Marcel Cachin - 93017 BOBIGNY (France) - launois_ireme@smbh.univ-paris13.fr, ⁽³⁾ Hôpital St Antoine - 184, rue du Fg St Antoine - 75012 PARIS (France), ⁽⁴⁾ Hôpital Ambroise Paré - 9, avenue Charles de Gaulle - 92100 BOULOGNE (France), ⁽⁵⁾ LILLY France - 15, rue Pagès - 92158 SURESNES (France)

OBJECTIFS : La Drotrecigine alfa (activée) réduit significativement la mortalité à 28 jours des patients présentant un Sepsis Sévère avec plusieurs défaillances d'organes (SepSev[†]). Dans le contexte budgétaire français, il est important d'estimer l'impact de ces résultats cliniques et d'en mesurer le rapport coût-efficacité pragmatique. **METHODES :** Sélection de tous les patients de la base de données Cub-Réa (période 1997-00) en SepSev définis selon les critères de PROWESS[‡] avec une durée de séjour (DS) ≥ 24 heures (n = 9 848). Devenir des patients caractérisé par âge, sexe, type d'admission (médical ou chirurgical), mode d'entrée (directe ou transfert), nombre^{1,2,3}, durée et type de suppléances (respiratoires, rénales, circulatoires) et score IGS II. Stratification des données selon ces critères et intégration des proportions observées dans un arbre de décision. Risque relatif de décès sous Drotrecigine alfa (activée) estimé en fonction de la DS observée dans 7 groupes issus de néoGHM[§]. Survie pendant le premier mois ajustée par une fonction de Weibull. Hypothèse retenue pour l'espérance de vie des survivants (EV) : scores de McCabe > 0 : EV de 1,246 années ; scores de McCabe = 0 : EV réduite de moitié par rapport à la population générale. Coûts estimés par régression linéaire (charge en soins, DS, IGS II et statut vivant ou décédé). Prix Drotrecigine alfa (activée) : 8 002 € (4 jours de pour un poids moyen de 71,6 kg). Calcul d'un ratio coût-efficacité différentiel et analyse de sensibilité probabiliste par simulation de Monte Carlo. **RESULTATS :** Caractéristiques de la population extraite proches de celles décrites dans l'essai : âge médian (65,2 vs 65,1 ans), scores de gravité (IGS II de 50,6 ± 18,2 vs APACHE II de 25,9 ± 7,8), proportion de patients médicaux (77,1 vs 70,3 %), nombre de défaillances d'organes [2 : 51,7 vs 42,6 % ; 3 : 37,3 vs 34,1 % ; ≥ 4 : 11,1 vs 23,3 %], type de suppléance d'organes [ventilation : 92,3 vs 82,9% ; drogues vaso-actives : 83,2 vs 83,5 % ; épuration extra-rénale : 25,3 vs 24,2 %]. L'espérance de coût d'un patient en SepSev traité de façon conventionnelle est de 31 825 €. Celle d'un patient en SepSev traité par Drotrecigine alfa (activée) est de 39 499 €. L'EV des survivants est de 7,90 années. La différence d'efficacité en faveur de la Drotrecigine alfa (activée) s'élève à 0,639 années. Pour gagner une année de vie supplémentaire, il faut donc dépenser en plus 12 009 € tout terrain confondu. Ce rapport coût-efficacité différentiel s'améliore avec le nombre de suppléances. L'analyse de sensibilité montre que pour une disposition à payer de 50 500 €, 90 % des réalisations simulées sont coût-efficaces. **CONCLUSION :** Le ratio coût-efficacité différentiel du traitement du SepSev par Drotrecigine alfa (activée) est très inférieur aux normes considérées comme acceptables au niveau international (50 500 €) et montre que la Drotrecigine alfa (activée) est efficace tout terrain confondu.

REFERENCES :
 1-Bernard G. N Engl J Med 2001, 344: 699-70
 2-Abstract ESICM octobre 2002
 3- Missel B. Réan Urg 1998, 7: 367-74.

INTRODUCTION

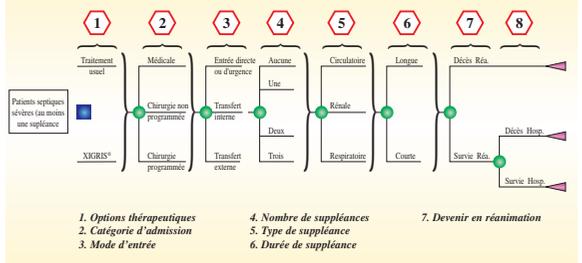
Afin d'évaluer le ratio coût-efficacité de l'utilisation de la drotrecigine alfa (activée) dans des conditions normales d'usage, en comparaison au traitement usuel des patients adultes présentant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organes, nous avons réalisé une étude médico-économique en partenariat. Cette étude a été récemment présentée et validée par le groupe d'experts en pharmaco-économie de l'AFSSAPS.

METHODOLOGIE

Cette étude repose sur un modèle qui inclut tous les patients ayant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organes (indication de drotrecigine alfa (activée)).

Dans le modèle (figure 1), les patients ont été répartis selon différents paramètres ayant une influence importante sur la mortalité et les coûts engendrés par leur prise en charge. Cette répartition s'est basée sur la classification médico-économique des patients de réanimation établie par les deux sociétés savantes de réanimation, la SFAR et la SRLP[¶]

Figure 1



- Option thérapeutique :** Traitement usuel / traitement drotrecigine alfa (activée).
- Catégorie d'admission :** admission médicale, admission chirurgicale programmée et admission chirurgicale non programmée.
- Mode d'entrée en unité de réanimation :** entrée directe en réanimation, transferts internes (provenance d'un autre service du même hôpital) ou transferts externes (provenance d'un service d'un autre hôpital).
- Nombre de suppléances d'organe :**
 - pas de suppléance,
 - une seule suppléance,
 - deux suppléances,
 - au moins trois suppléances.
- Type de suppléance :** suppléances rénales, circulatoires et/ou respiratoires.
- Durée de suppléance :** suppléances courtes et suppléances longues.
- Devenir en réanimation :** décès du patient au cours de son passage en réanimation ou survie du patient après son passage en réanimation.
- Devenir en fin de réanimation :** décès du patient, au cours de son hospitalisation après son passage en réanimation ou survie du patient après son hospitalisation.

Les sources de données utilisées ont été :

- l'étude PROWESS[‡],
- la base de données CUB REA[§]
- les données de la littérature[¶]

Le critère d'efficacité retenu a été le gain d'espérance de vie. La survie des patients traités par le traitement usuel et celle des patients traités par la drotrecigine alfa (activée) ont été estimés selon la durée de séjour à l'hôpital. La méthode statistique utilisée a été celle de Weibull.

Calcul des coûts : coûts complets de l'hospitalisation des patients présentant un sepsis sévère avec une distinction entre le passage en réanimation et l'hospitalisation après la réanimation. La perspective adoptée a été celle de l'hôpital.

- Les coûts directs de réanimation ont été évalués par une méthode de micro-costing à partir de 211 patients de la base de données de CUB REA[§]. A partir de ces données, l'équipe de CUB REA a déterminé par une méthode de régression linéaire une équation permettant d'évaluer les coûts complets des patients présentant un sepsis sévère en réanimation selon le score OMEGA, le score IGS II, la durée de séjour et le statut vivant ou décédé des patients. Cette équation a permis d'évaluer le coût complet des patients présentant un sepsis sévère lors de leur passage en réanimation en prenant en compte leur diagnostic, leur gravité et leur charge en soins.
- L'évaluation des coûts complets des patients après leur passage en réanimation a été valorisée par le nombre de jours d'hospitalisation en fonction de la catégorie tarifaire du service[¶].
- Le coût complet de l'hospitalisation d'un patient présentant un sepsis sévère est alors obtenu en additionnant ce dernier avec celui calculé pour son passage en réanimation.

RÉSULTATS

1. Patients

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 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 et SAPS II 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, 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.

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

	PROWESS* (n = 637)	CUB Réa (n = 9 848)
Age, 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**)	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 % † (0,42-0,45)

*Patients sous Placebo
 **Calculé avec un test exact binomial
 †Mortalité en Réanimation

Les données relatives aux suppléances (Table 2) 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 supplésés. 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.

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

* Patients sous Placebo
 † Calculé avec un test exact binomial
 ‡ Mortalité en Réanimation
 § En Réanimation et dans les services en aval

2. Résultats Ratio coût efficacité tous terrains confondus

Le ratio coût-efficacité différentiel se calcule selon la formule suivante :
 $(CUC - CDROTRECIGINE ALFA (ACTIVEE)) / (EUC - EDROTRECIGINE ALFA (ACTIVEE))$
 CUC : Coût du traitement d'un sepsis sévère par les soins d'usage
 CDROTRECIGINE ALFA (ACTIVEE) : Coût d'un sepsis sévère avec la drotrecigine alfa (activée)
 E : Survie

La prise en charge des patients présentant un sepsis sévère et recevant le traitement usuel s'élève à 18 973 euros. Le même patient recevant Y coûtera en moyenne 26 500 euros. Le gain d'espérance de vie des patients sous Y est en moyenne de 0,418 ans. Ainsi, en calculant le ratio coût-efficacité différentiel, nous trouvons que le traitement par Y coûte en moyenne 10 013 euros par année de vie gagnée, en tenant compte de tous les degrés de sévérité, des comorbidités et en incluant tous les patients ayant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe. Une analyse de sensibilité, dite méthode de Monté Carlo, a été réalisée et a montré la robustesse du modèle. En effet, plus de 90% des simulations étaient coût-efficace.

Si l'on s'intéresse au nombre de suppléances Table 3 dont bénéficient les patients, on constate que le médicament est d'autant plus efficace que l'état du patient a exigé plus de soins

Table 3
Efficience de la drotrecigine alfa dans le traitement des sepsis sévères avec plusieurs défaillances d'organe

	Δ Coût (\$)	Δ Années de vie	Ratio Coût-Efficacité par année de vie gagnée
Tous patients confondus	7 545	0,64	11 812
Admissions :			
Médicales	7 508	0,65	11 507
Chirurgicales Non Programmées	7 400	0,60	12 776
Chirurgicales Programmées	7 453	0,62	12 084
Moins de deux suppléances	7 400	0,42	17 704
Deux suppléances	7 333	0,57	12 942
Trois suppléances	8 187	1,04	7 873

DISCUSSION

Le coût moyen de la prise en charge d'un patient dans le modèle reste proche de celui estimé dans le modèle canadien 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 ≥ 25). Au regard de ces résultats, on peut considérer les estimations de coût de notre modèle comme cohérentes.

CONCLUSION

Cette étude élaborée dans une optique globalement conservatrice met en évidence que drotrecigine alfa (activée) est, selon les normes internationales coût-efficace tous patients confondus (coût par année de vie gagnée inférieure à 50 000 euros, ratio correspondant au ratio coût-efficacité de la dialyse chez l'insuffisant rénal chronique).