

Étude PREMISS



Protocole en Réanimation d'Évaluation
Médico-économique d'une Innovation
dans le Sepsis Sévère

**Financée par la DHOS
(Dotation globale: 7 194 K€)**

Coordonnateurs SFAR-SRLF : B Vallet, JF Dhainaut

Réseau d'Évaluation en Économie de la Santé

<http://www.rees-france.com>

Comité de Pilotage

SFAR

- B Vallet
- A Lepape
- C Martin

SRLF

- JF Dhainaut
- C Brun-Buisson
- B Guidet

Evaluation Pharmaco-Economique

- R Launois
- I Durand Zaleski

Plan

- Contexte et historique (Benoit Vallet)
- Méthodologie statistique (Lionel Riou França)
- Résultats cliniques (Jean-François Dhainaut)
- Résultats économiques (Robert Launois)

CONTEXTE ET HISTORIQUE

Objectifs de PREMISS

- *Objectif principal* : **chiffrer le coût des malades hospitalisés pour sepsis sévère** et plusieurs défaillances d'organes lorsqu'ils sont traités avec la drotrécogine alfa activée (Xigris[®]) par rapport à des malades **comparables**, n'ayant pas pu bénéficier de ce traitement
- *Objectif secondaire* : Évaluer l'**efficacité observationnelle** de la drotrécogine alfa en **pratique quotidienne** dans les services de réanimation français.

Schéma d'Étude

- Étude contrôlée prospective de type **Avant/Après**:
 - ⇒ Résultats généralisables à la pratique courante
- Phase « **Avant** » :
 - ⇒ Recrutement dans la période précédant la mise sur le marché de Xigris[®]
- Phase « **Après** » :
 - ⇒ A partir de l'Autorisation de Mise sur le Marché de la molécule

Recueil des Données

- **88 services** (CHG et CHU) répartis selon la densité de population sur tout le territoire
- Une **collecte décentralisée par Internet** sous forme de cahier électronique et un regroupement des données au sein d'une **même base de données**

Contenu de la Base

- Structures des centres investigateurs (nombre de lits...)
- Caractéristiques du patient
 - ⇒ Age, sexe, entrée en réanimation, apparition du sepsis sévère...
 - ⇒ Comorbidités et sites d'infection
 - ⇒ Défaillances d'organes
- Modalités de prise en charge
 - ⇒ **Prescriptions médicamenteuses** (Xigris[®], anti-infectieux, corticoïdes...)
 - ⇒ **Actes réalisés** pendant le séjour en réanimation (transfusions, actes CCAM, actes Oméga...)
- Mode de sortie du patient du service de réanimation et de l'hôpital

Phase « Avant »

9 septembre 2002 – 20 janvier 2003

- 11 **Bilans** des inclusions par centre
- 4 **Contrôles-Qualité** (avril, mai, juin, juillet 2003)
- 516 **Fiches-Qualité** pour 78 centres (juin-juillet 2003)
- 2 **Relances téléphoniques** de 78 centres (juin 2003, juin 2004)
- 2 **Rapports d'étape** à la DHOS (septembre 2002 et septembre 2003)

Phase « Après »

9 janvier 2003 – 15 février 2005

- 19 **Bilans** des inclusions par centre
- 7 **Contrôles-Qualité** sur 6 variables (nov 2003, jan, mars, avril, oct, nov, dec 2004)
- **Fiche-Qualité automatisée** avec données manquantes en temps réel, par patient et par centre
- 2 **Relances téléphoniques** des 70 centres (mai-juin, octobre-novembre 2004)
- 2 **Relances mail** (décembre 2004, janvier-février 2005)
- 2 **Rapports** à la DHOS (novembre 2004)

**DES TECHNIQUES
STATISTIQUES INNOVANTES
ADAPTEES AUX
PROBLEMATIQUES DE
L'ETUDE**

Les Défis de l'Étude PREMISS

- Sujets nécessaires pour identifier une différence :
 - ⇒ De coût (objectif principal) : **340** patients/phase
 - ⇒ D'efficacité (objectif secondaire) : **600** patients/phase
- Comparabilité des patients « Avant » et « Après »
- Effet centre (étude multicentrique)
- Données manquantes
- Variables ne suivant pas une loi normale

Mesure de la Comparabilité des Patients

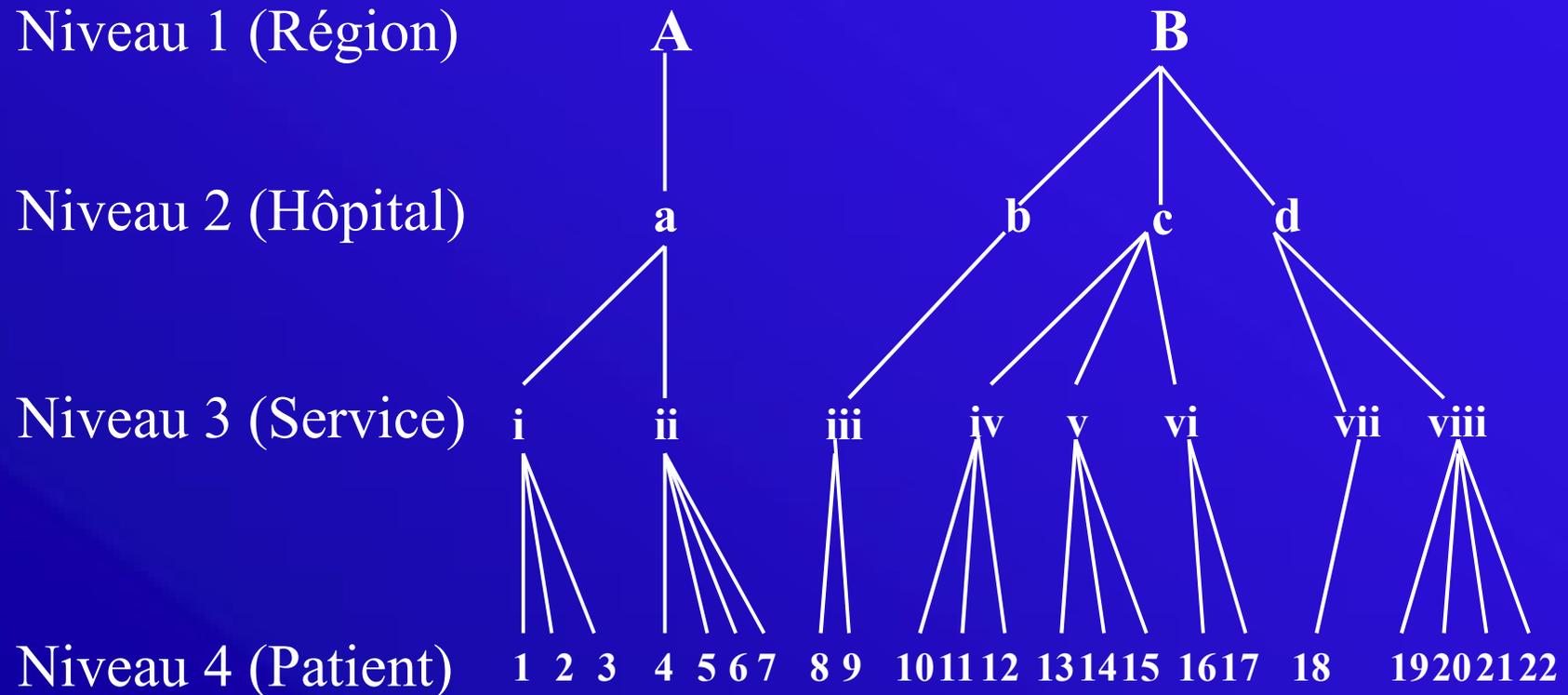
Différence Standardisée (d) :
$$\frac{(\bar{x}_{Après} - \bar{x}_{Avant})}{\sqrt{\frac{s_{Après}^2 + s_{Avant}^2}{2}}} * 100$$

- Force du signal par rapport à l'ampleur du bruit
- $d > 10\%$ \Rightarrow Différence non négligeable entre les deux phases

Réduction des Biais de Recrutement par la Méthode du Score de Propension (SP)

- Définition du SP :
 - ⇒ SP : Probabilité de recevoir du Xigris[®] compte tenu des caractéristiques cliniques initiales = $P(\text{Xigris}^{\text{®}} \mid \text{Caractéristiques du patient})$
 - ⇒ Si $SP_{\text{Avant}} = SP_{\text{Après}} \rightarrow$ patients comparables
- Échantillon avec **appariement** sur le SP
 - ⇒ Contrôle du biais de recrutement
 - ⇒ Moins de patients si SP trop dissimilaires \rightarrow perte de puissance
- Le SP **simule un essai randomisé** en assurant la comparabilité des patients sur les **variables observées**

Effet Centre

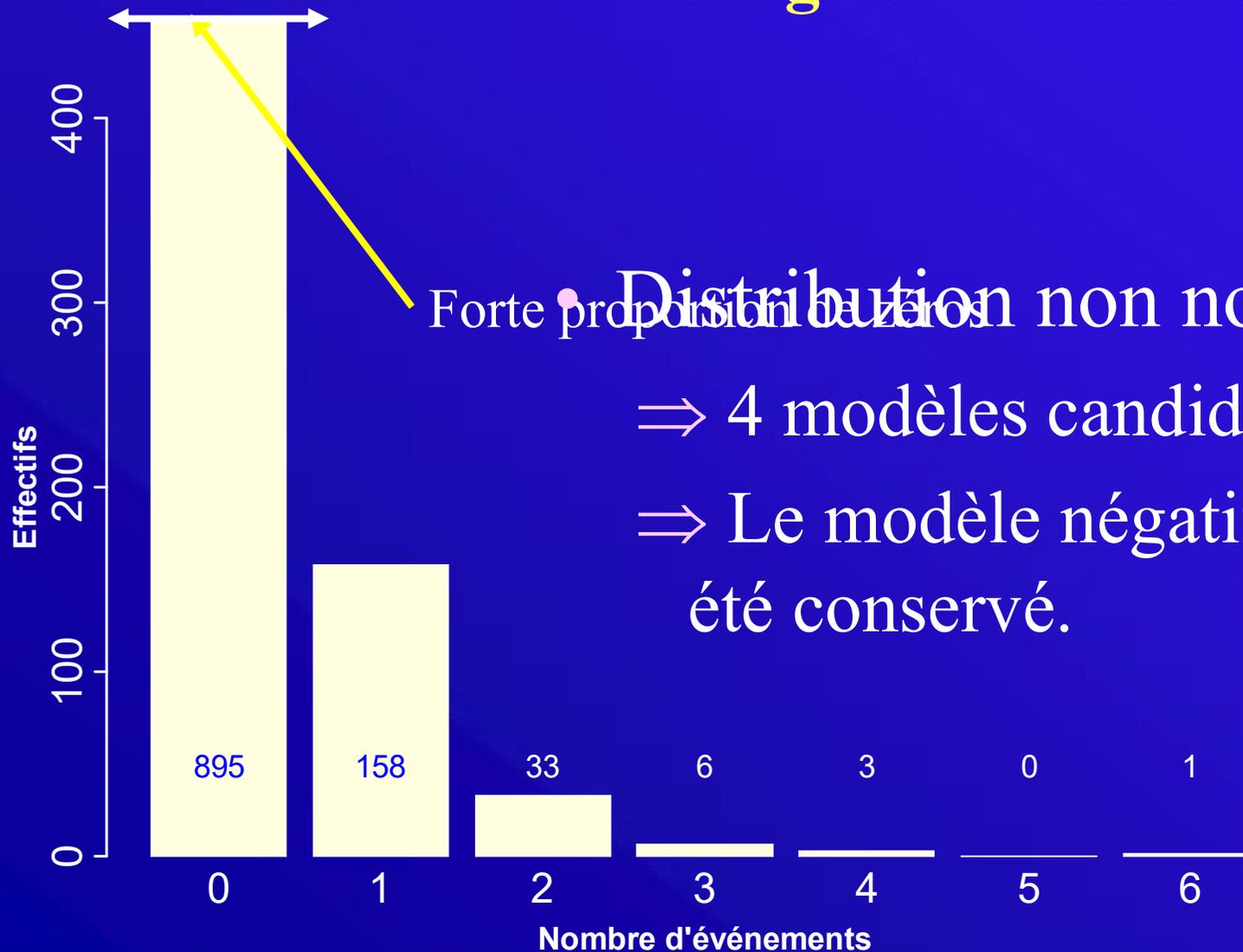


Structure **hiérarchique** des données → modèles à intercept aléatoire

Données Manquantes

- Actes CCAM et Oméga :
 - ⇒ Valeur manquante \Leftrightarrow acte non effectué
- Caractéristiques initiales :
 - ⇒ Importance ++ (Calcul du score de propension)
 - ⇒ **Imputation multiple** des valeurs manquantes
 - Imputation simple par la moyenne : fausse la distribution
 - Prédiction de la valeur manquante par régression : fausse les associations entre les variables
 - On va **retracer la variabilité** des valeurs manquantes en construisant plusieurs jeux d'imputations avec différentes valeurs plausibles de la variable manquante

Écart à la normalité (1) : cas des hémorragies et transfusions



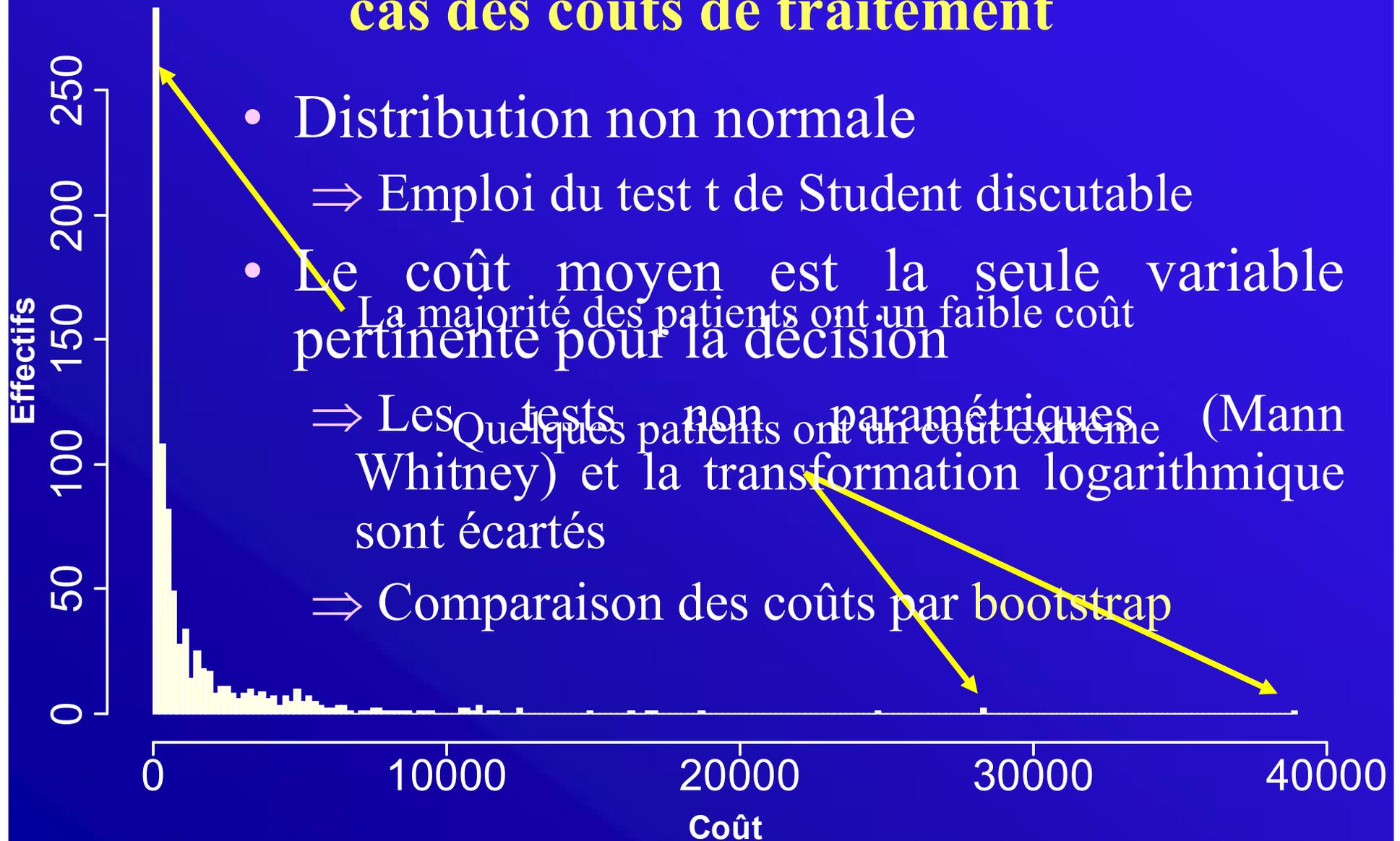
Distribution non normale
Forte proportion de zéros

⇒ 4 modèles candidats testés

⇒ Le modèle négatif binomial a été conservé.

Écart à la normalité (2) :

cas des coûts de traitement



Critère de Jugement Economique : l'Efficience

- Ratio Coût-Efficacité Différentiel (€ / AVG) :

$$R = \frac{\overline{Coût}_{Après} - \overline{Coût}_{Avant}}{\overline{Edv}_{Après} - \overline{Edv}_{Avant}}$$

- Évaluation de l'incertitude pronostique par bootstrap

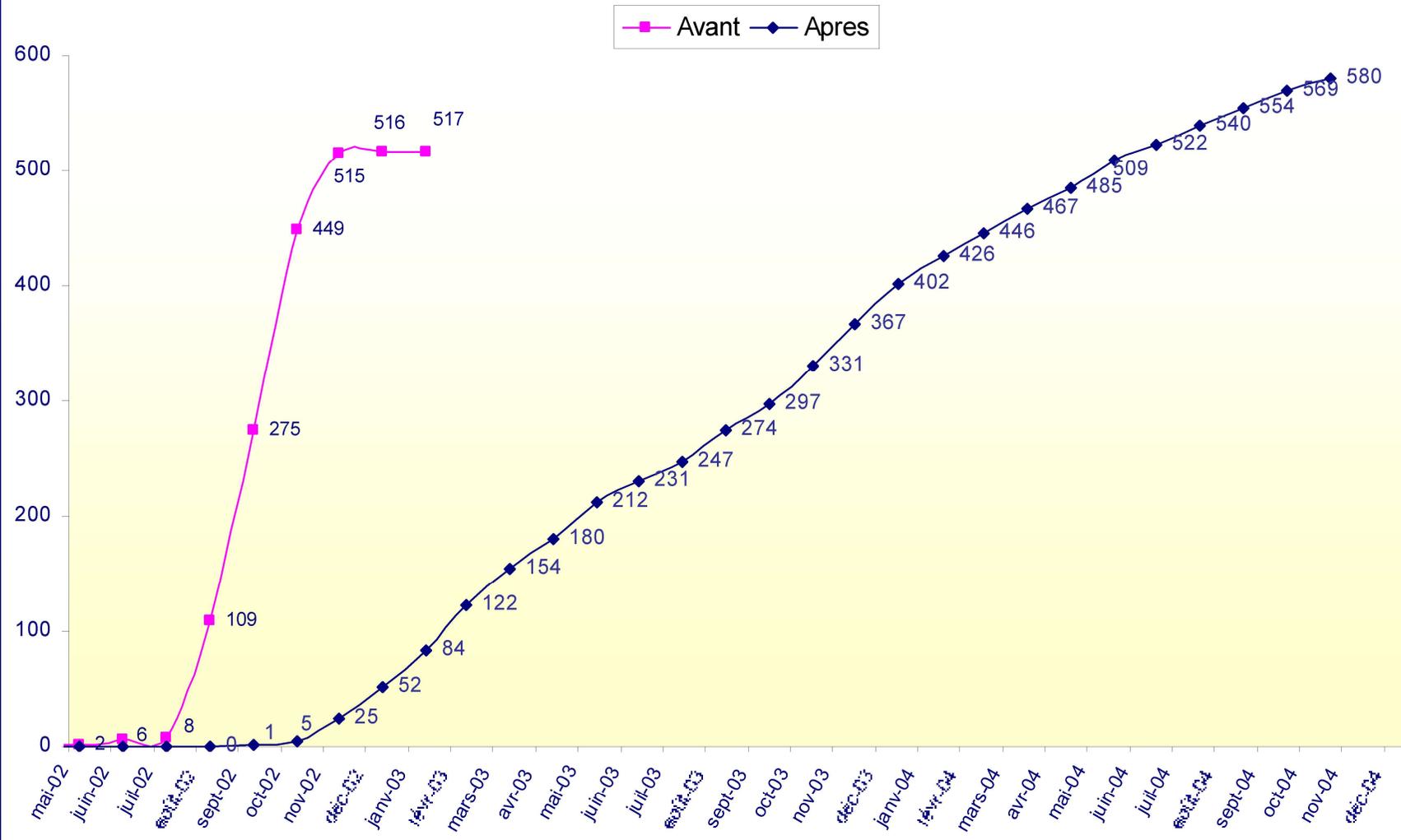
Critère d'efficacité Clinique:

- Le Nombre d'années de vie gagnées grâce à l'adoption de Xigris[®]
- Espérance de vie calculée à partir :
 - ⇒ Du taux de mortalité à J28
 - ⇒ Du score de McCabe des survivants
 - ⇒ Des tables INSEE déclinées par âge et sexe

RESULTATS CLINIQVES

Montée en Charge

Courbe des Inclusions PREMISS

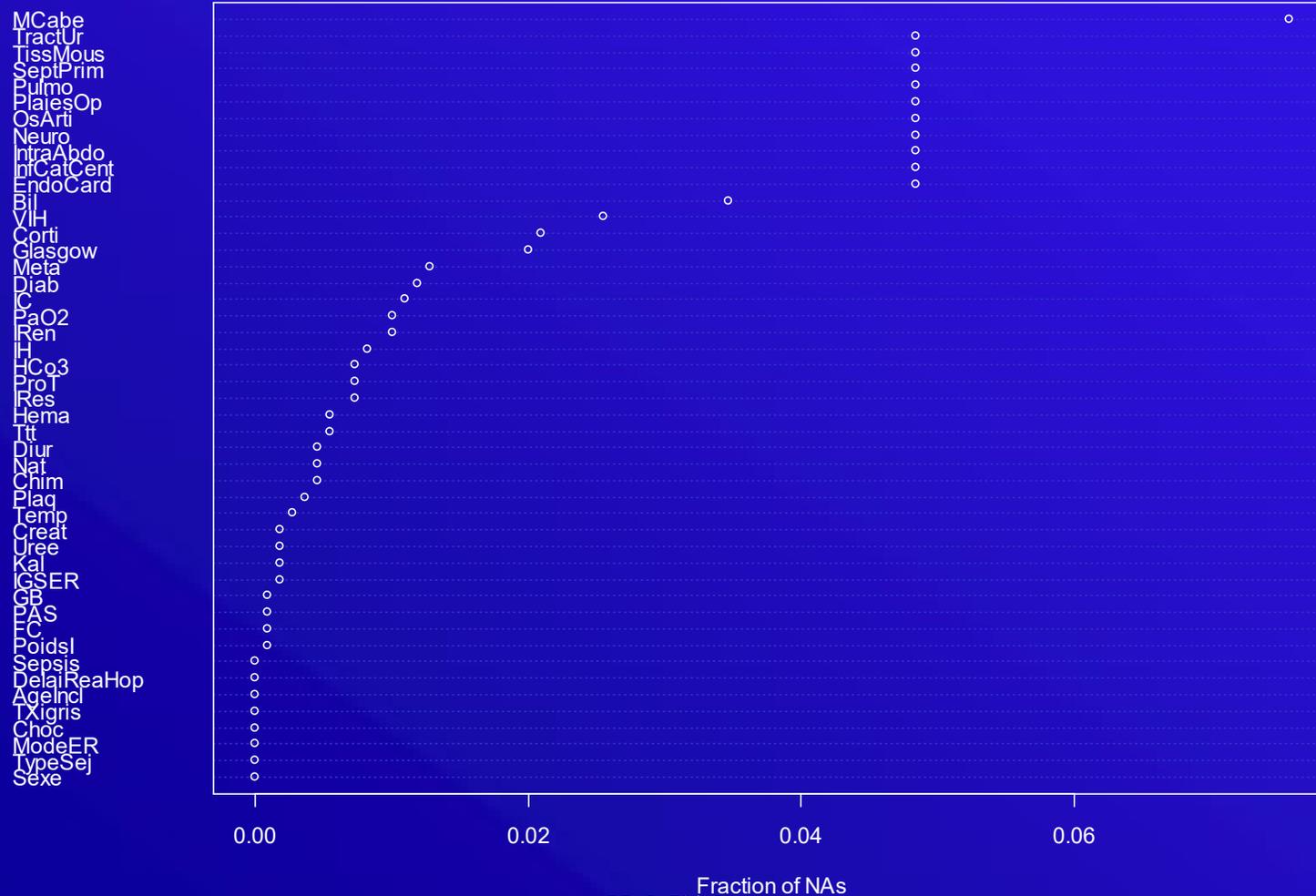


Inclusions selon le Type de Réanimation

Type de réanimation (N)	Nombre moyen d'inclusions	Médiane	Maximum
Chirurgicale (25)	9,72	7	35
Médicale (32)	15,97	12,5	44
Polyvalente (27)	12,37	7	45

Un Bon Remplissage des Données Cliniques

Fraction of NAs in each Variable



Caractéristiques à l'Admission en Réanimation

	Phase « Avant »	Phase « Après »
Age	63,9 (15,1)	58,1 (16,8)
Sexe masculin	61,5 %	62,5 %
Admission interne	44,0 %	37,3 %
Séjour médical	72,1 %	71,4 %
IGS II	56,9 (19,1)	56,2 (18,1)
Choc septique	92,5 %	94,7 %

Différence statistiquement significative pour :

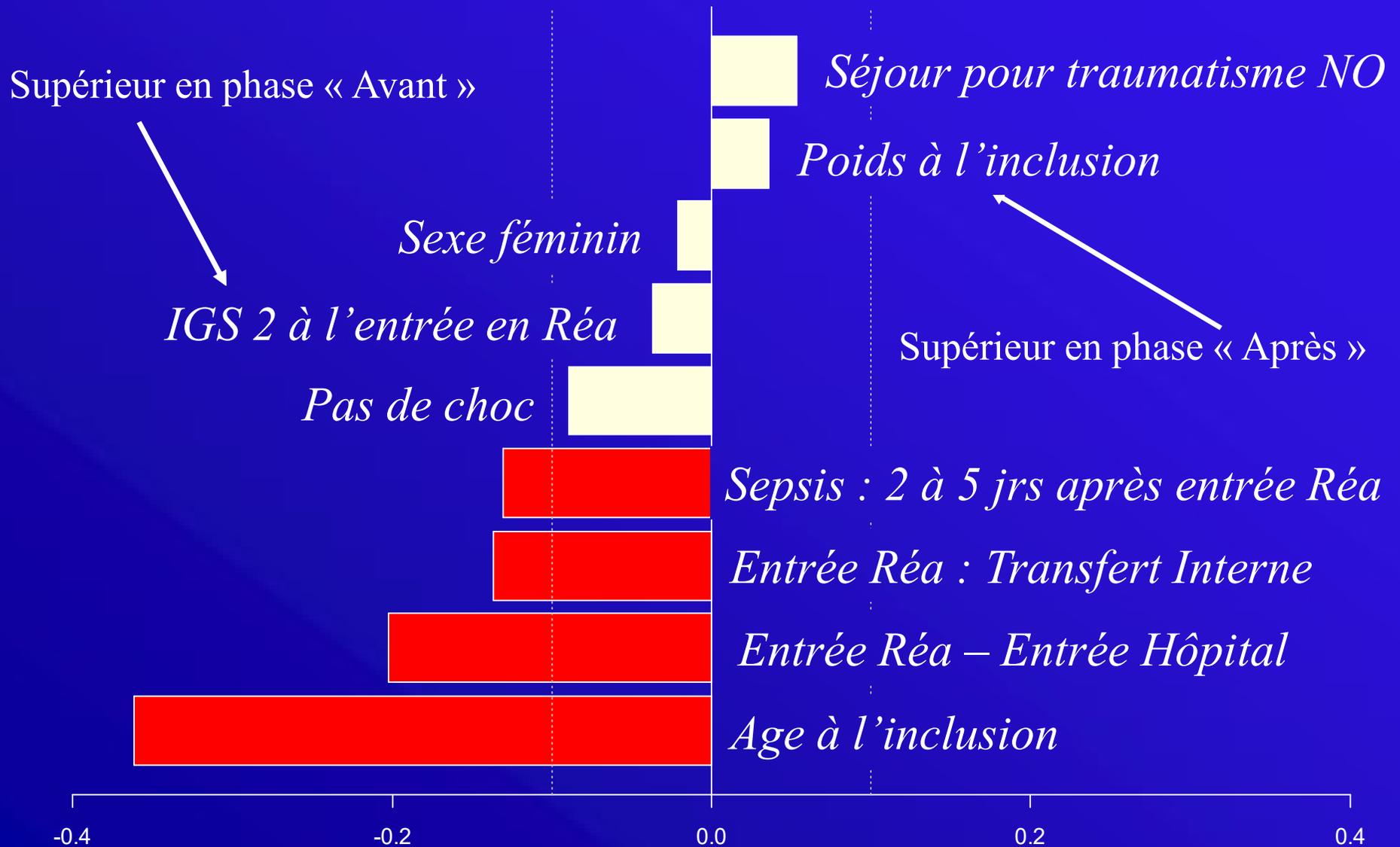
- L'âge : $p < 0,0001$, test de Mann-Whitney

Caractéristiques à l'Entrée dans l'Étude

	Phase « Avant »	Phase « Après »
McCabe = 0	29,2 %	37,7 %
IGS II	59,0 (17,7)	57,4 (17,0)
LODS	8,6 (3,6)	8,9 (3,3)
Défaillance respiratoire	87,0 %	94,7 %
Défaillance rénale	89,4 %	92,8 %
Défaillance cardiaque	85,3 %	86,7 %
Défaillance neurologique	53,4 %	44,1 %
Défaillance hépatique	29,1 %	32,7 %
Défaillance hématologique	18,9 %	24,0 %
Nombre de défaillances	3,6 (1,0)	3,8 (1,0)

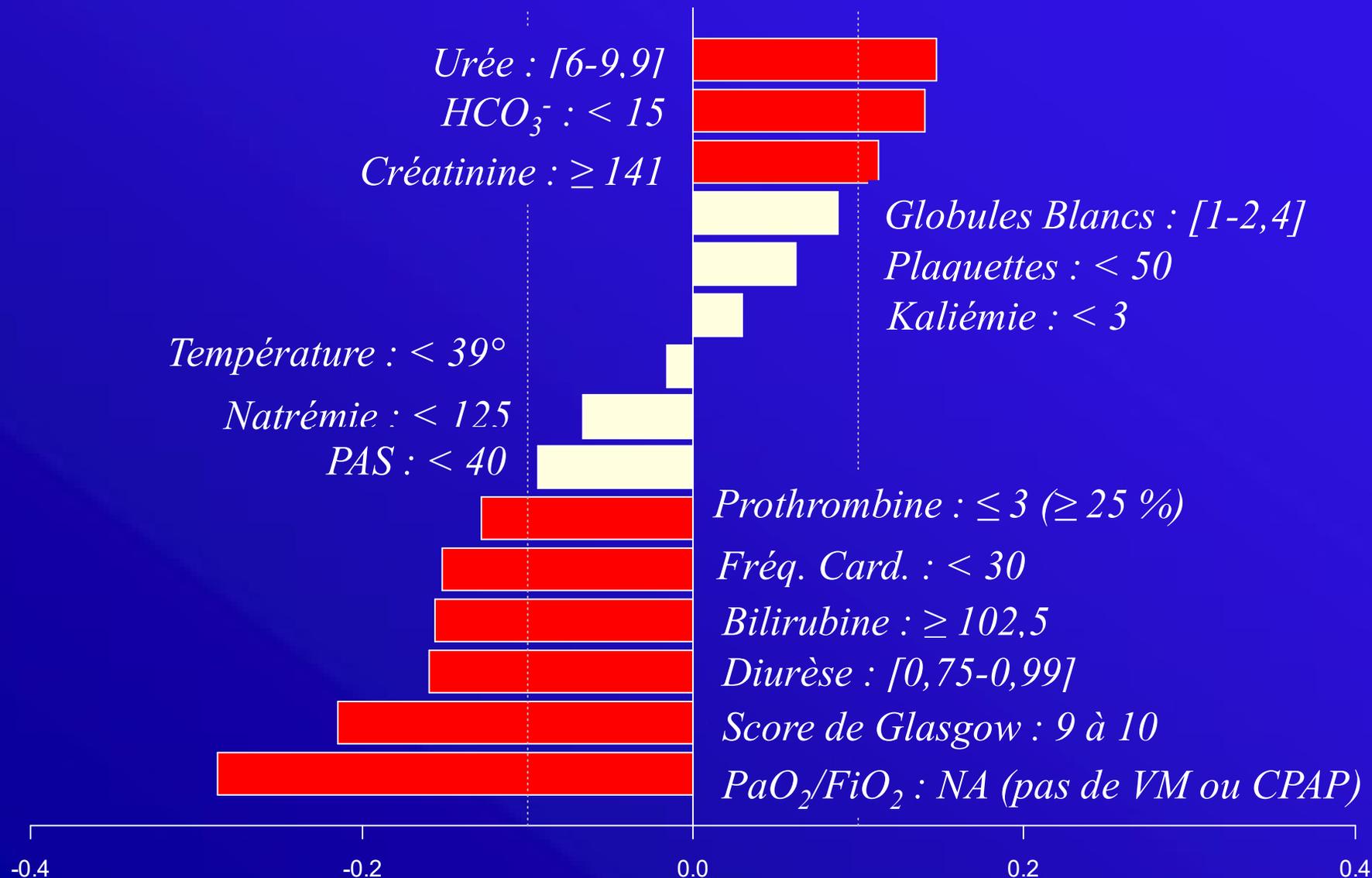
Présence de Biais de Recrutement

Bilan initial du patient : différences standardisées



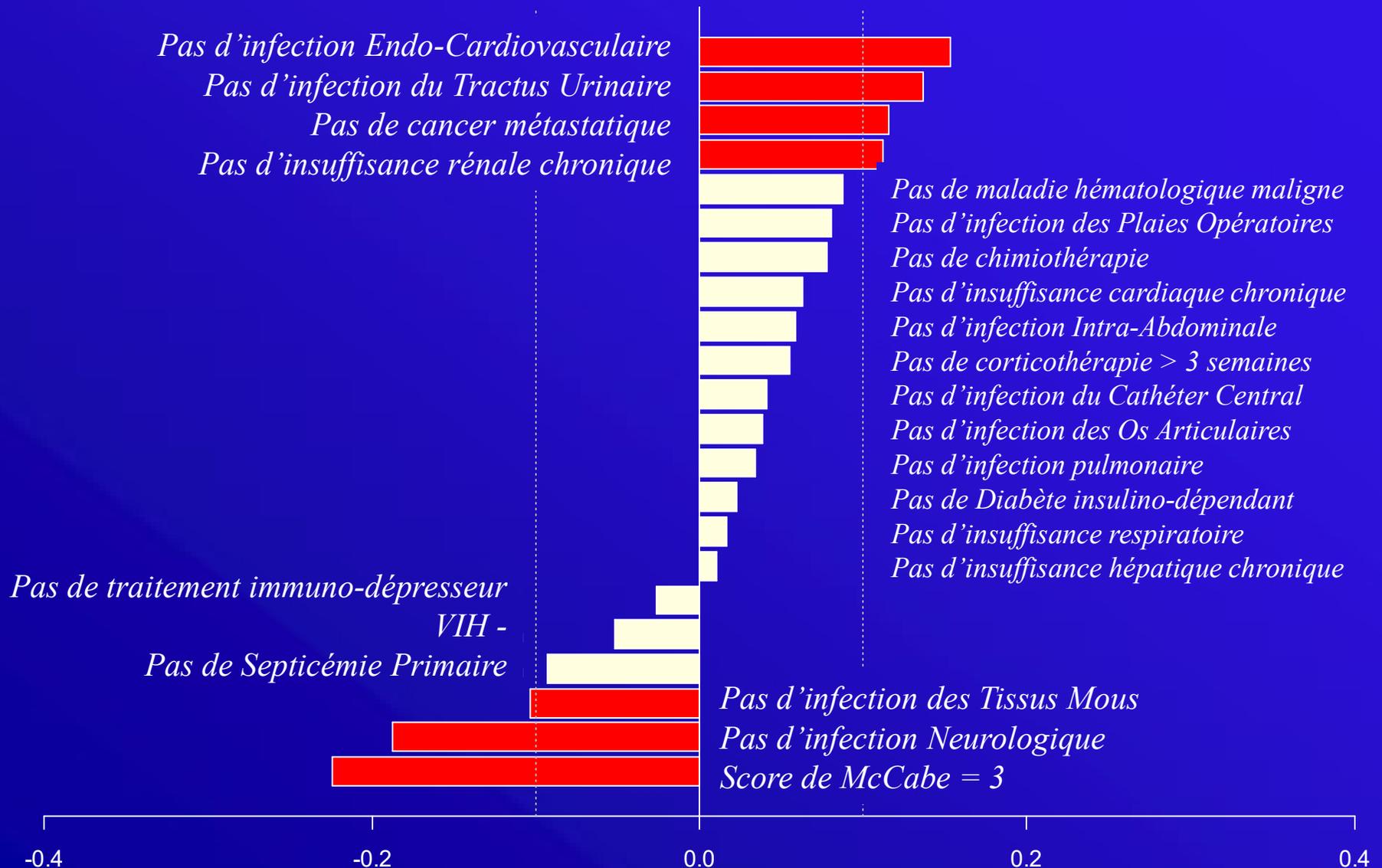
Présence de Biais de Recrutement

Défaillances d'organe du patient : différences standardisées



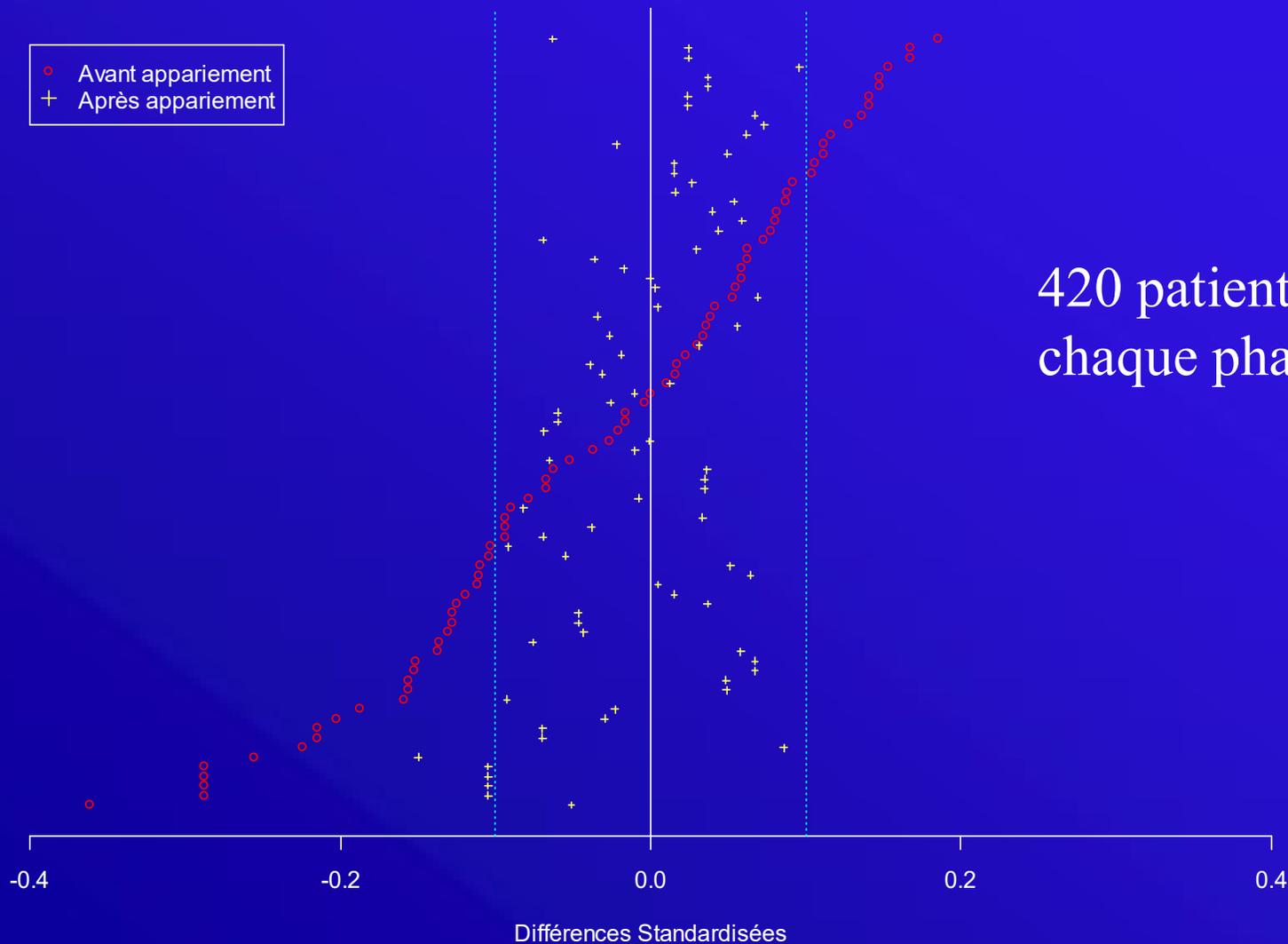
Présence de Biases de Recrutement

Bilan médical du patient : différences standardisées



L'Appariement Réduit les Biais

Différences standardisées avant et après appariement - modèle MC



Mortalité à J28

Échantillon	Mortalité « Avant »	Mortalité « Après »	OR	p-value
Initial	39,56 %	34,15 %	0,79	0,0655
Apparié	37,35 %	34,06 %	0,87	0,3454

Les **analyses multivariées** réalisées sur ces deux échantillons (toujours en tenant compte de l'effet centre), donnent des **OR** respectifs de 0,93 et 0,94.

Mortalité en Réanimation

Échantillon	Mortalité « Avant »	Mortalité « Après »	p-value
Initial	41,73 %	37,50 %	0,1535
Apparié	40,10 %	38,42 %	0,6205

Effet Xigris[®] + Corticothérapie sur la Mortalité à J28

HSHC 200 à 300 mg/j (N)	Mortalité « Avant »	Mortalité « Après »	p-value
Non (553)	36,22 %	35,68 %	0,8969
Oui (273)	40,78 %	31,76 %	0,1306

Sur l'échantillon apparié, la corticothérapie est associée à une légère diminution de la mortalité en association avec Xigris[®].

Des Hémorragies Plus Fréquentes en Phase « Après »

13,57 % en phase « Avant », contre 21,67 % en phase « Après »
(Échantillon Apparié)

Variable	β	p-value
Phase « Après »	0,40	0,0236
Infection cathéter central	1,50	< 0,0001
Entrée réa Mutation	0,97	0,0276
Entrée réa SAMU secondaire	1,02	0,0250
Entrée réa Urgences	0,73	0,1085
Séjour chirurgical	0,42	0,0282
Séjour pour traumatisme	1,44	0,0180
LODS	0,06	0,0120

RESULTATS ECONOMIQUES
(obtenus sur la population appariée)

L'Analyse Coût Efficacité dans L'Étude Observationnelle PREMISS

Deux populations indépendantes appariées
par la méthode du score de propension

groupe avant (N=420)
moyennes : \bar{E}_{Avant} , \bar{C}_{Avant}

groupe après (N=420)
Moyennes : $\bar{E}_{Après}$, $\bar{C}_{Après}$

Ratio coût efficacité différentiel

$$R = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{\bar{C}_{Après} - \bar{C}_{Avant}}{\bar{E}_{Après} - \bar{E}_{Avant}}$$

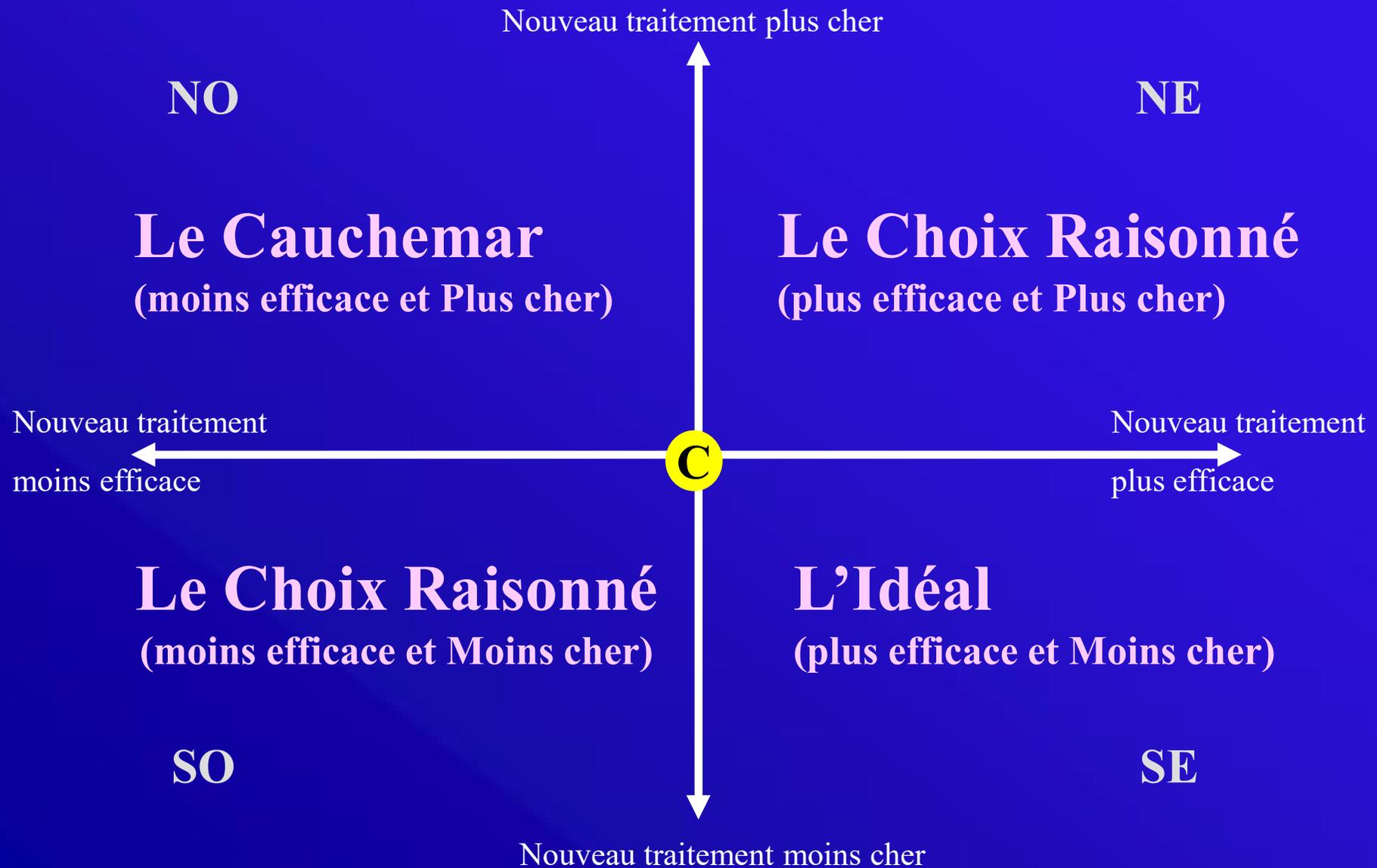
La Question Economique : Où Faut-il Placer son Argent pour Mieux Prendre en Charge le Sepsis Sévère ?

Traitement Conventionnel Seul ou Traitement Conventionnel + Xigris® ?

REPONSE :

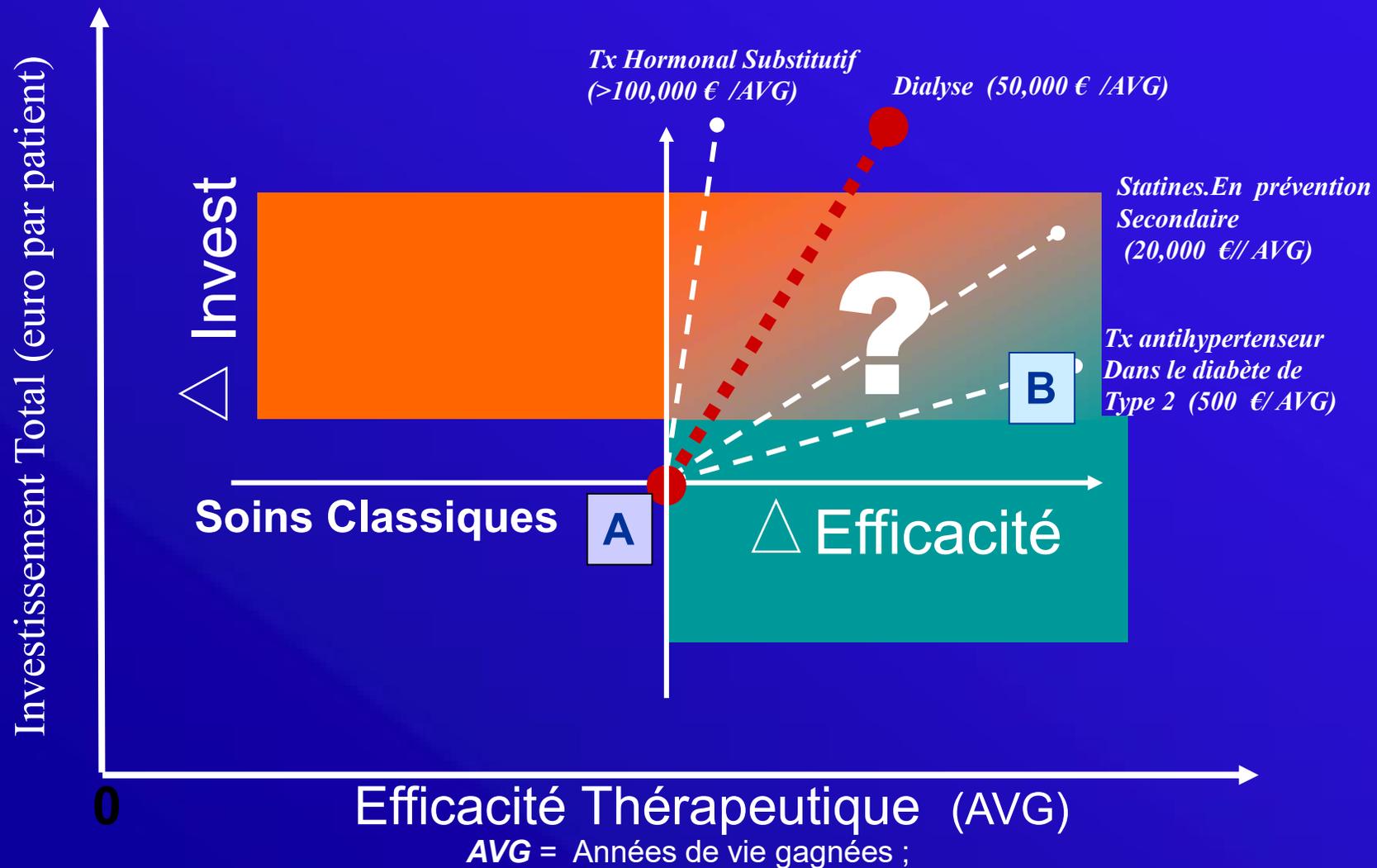
Privilégier la mise en œuvre du traitement qui offre
*les meilleurs bénéfices thérapeutiques
par unité monétaire investie*

Les Quadrants de L'Analyse



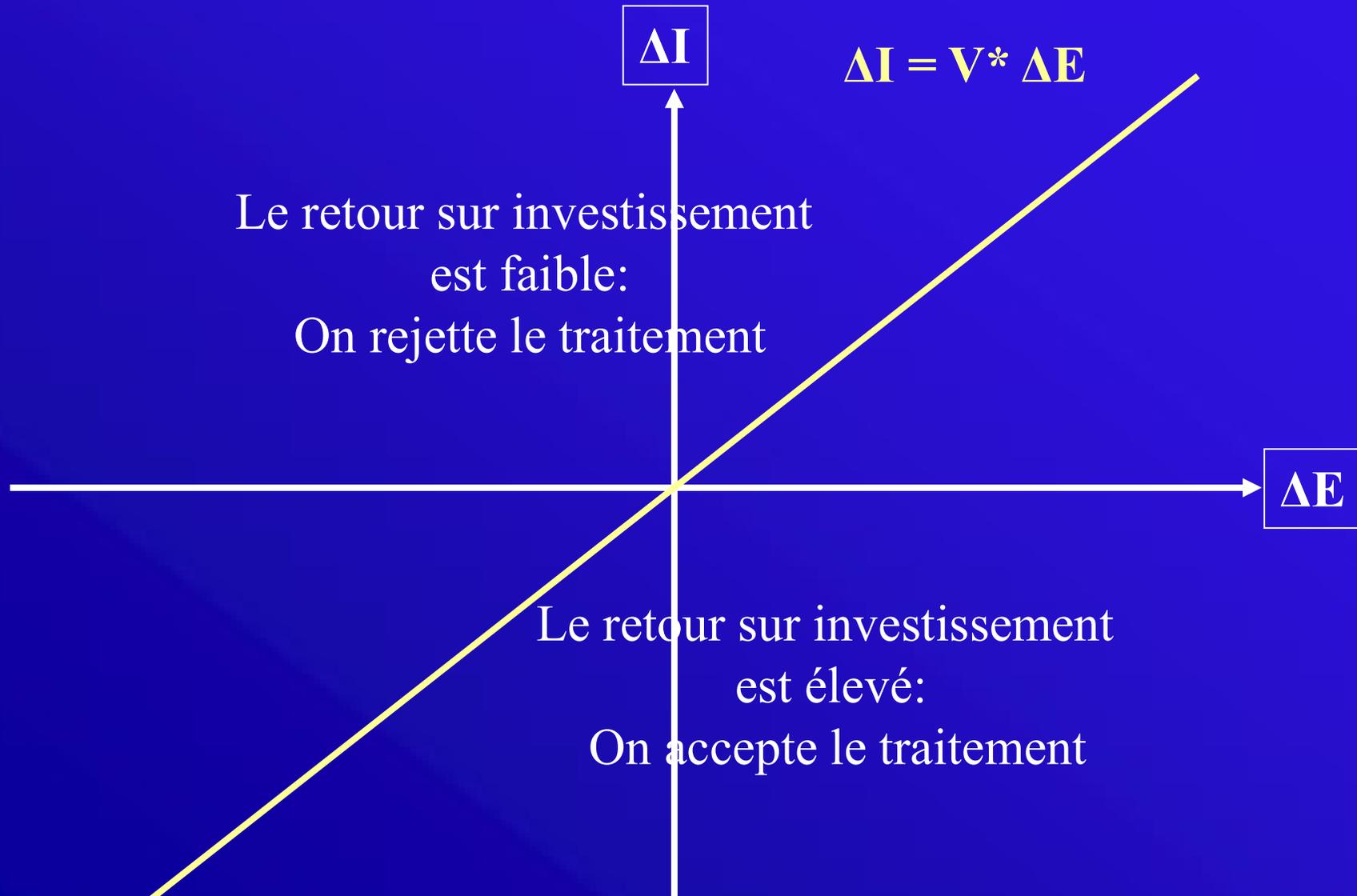
Du Choix Raisonné Jusqu'au Seuil de Tolérance

Un Repère Pour les Politiques de Santé en Amont du Soin



La Solidarité:

Combien les biens portants sont ils disposés à payer ?

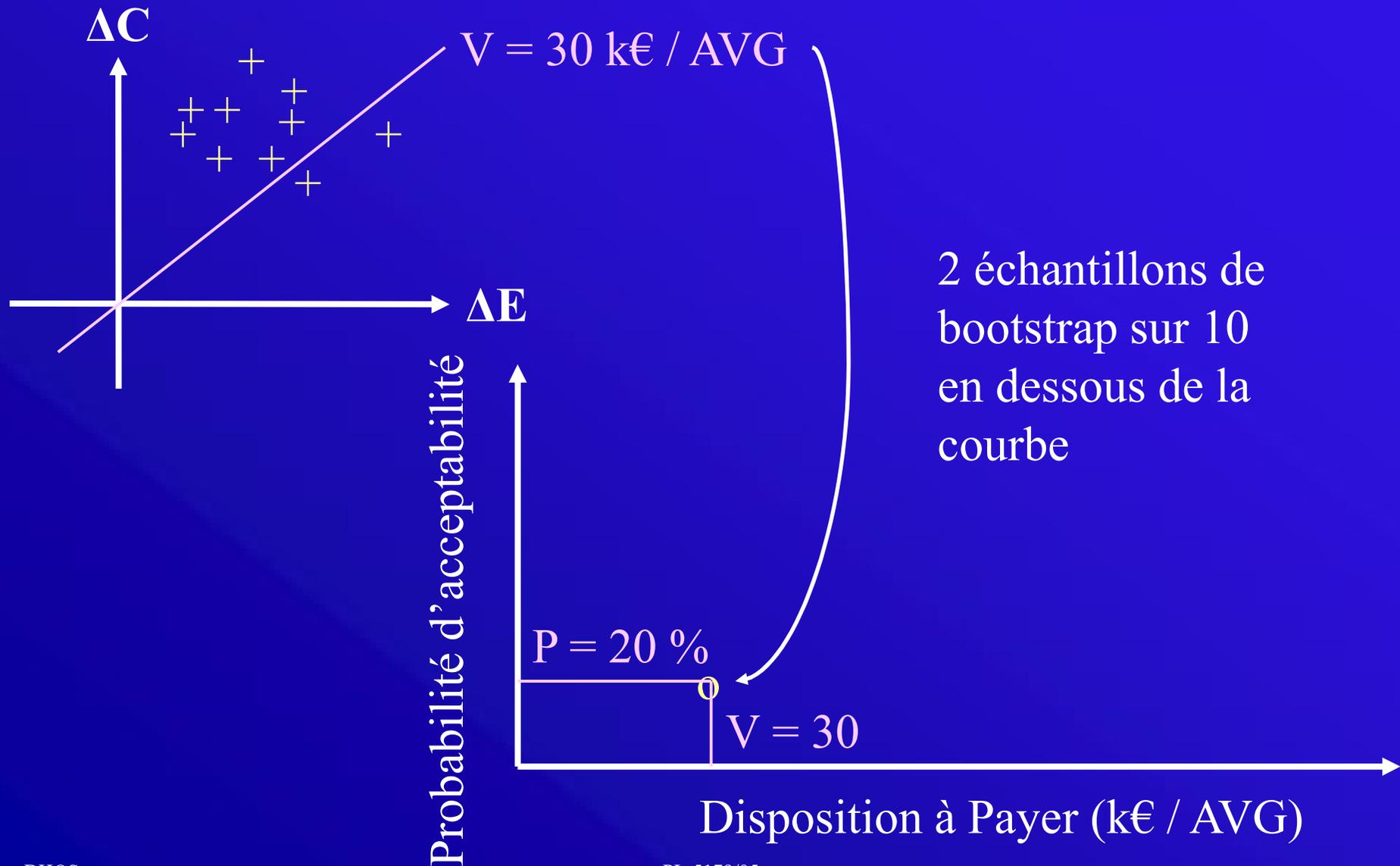


Limites du Raisonnement Ponctuel

- Le choix de la valeur pour la Société de la quantité d'effet supplémentaire (V) est éminemment politique
- Solution : pour chaque valeur possible de V , on calcule la probabilité pour que le traitement soit acceptable, i.e. en dessous de la droite
 - ⇒ Courbe d'acceptabilité du traitement
- Procédure d'estimation :
 - ⇒ Générer par bootstrap B couples $(\Delta E, \Delta C)$
 - ⇒ Calculer la proportion de points sous la droite

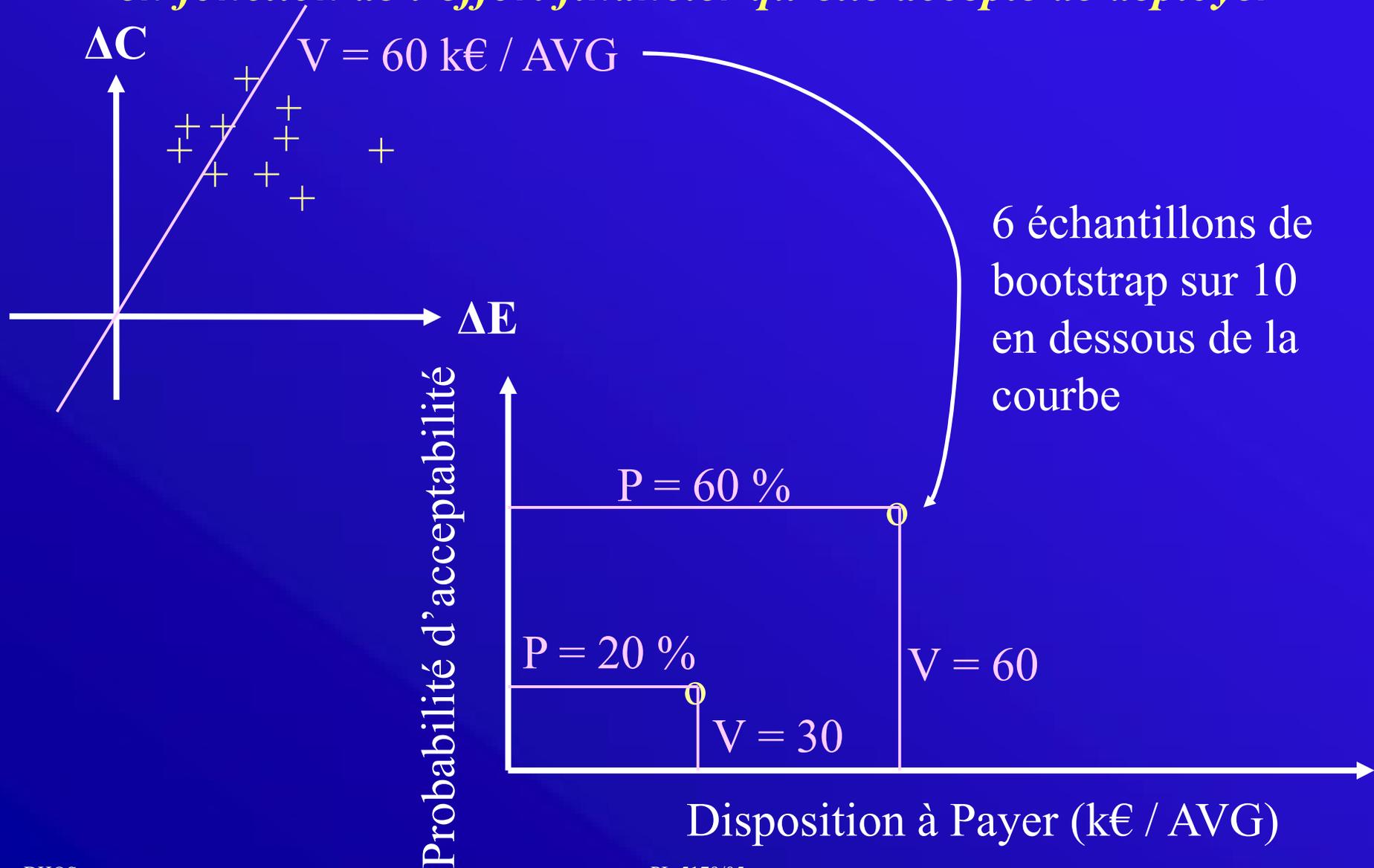
Acceptabilité du Traitement par la Tutelle

en fonction de l'effort financier qu'elle accepte de déployer

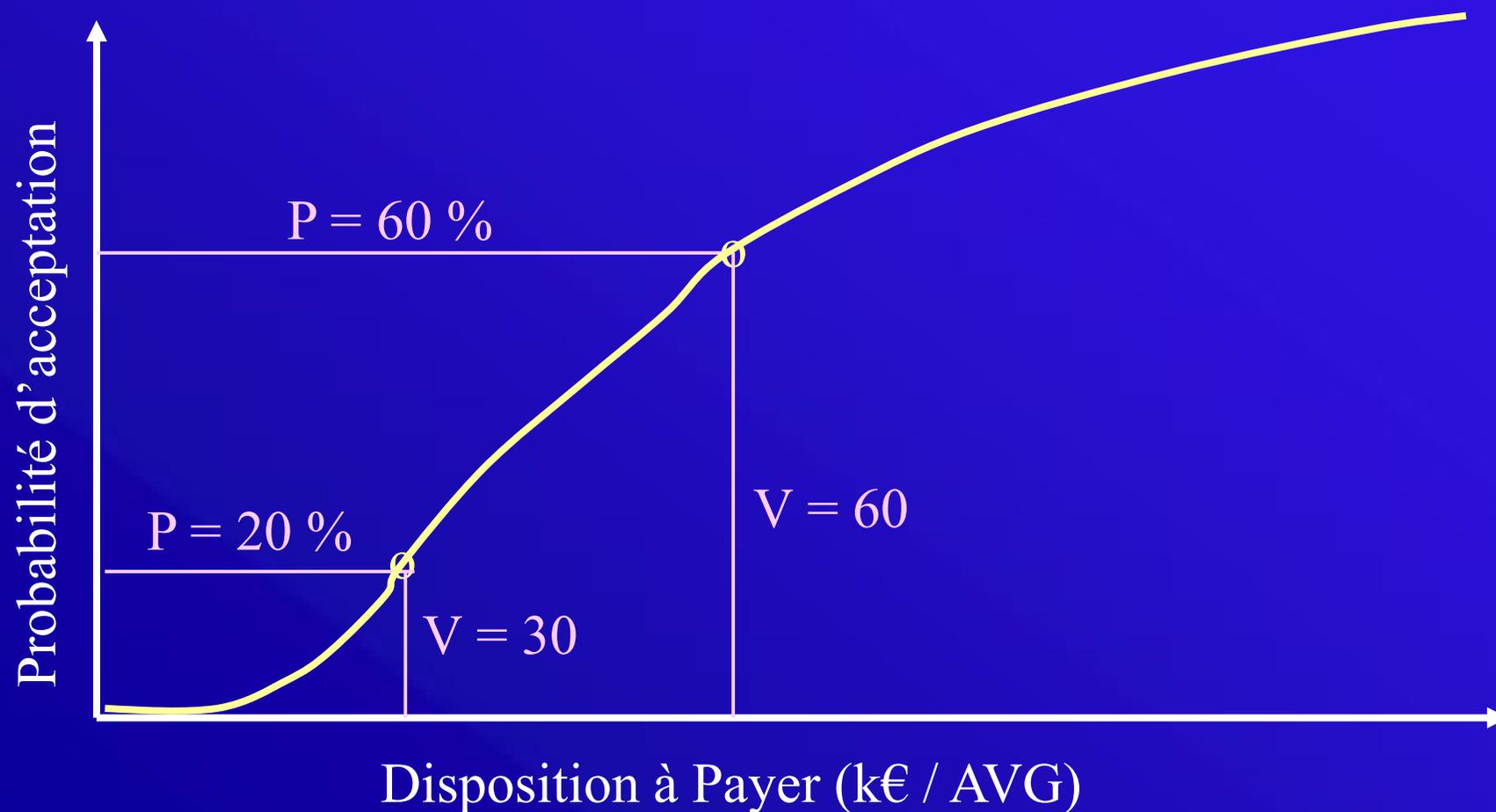


Acceptabilité du Traitement par la Tutelle

en fonction de l'effort financier qu'elle accepte de déployer



La Courbe d'Acceptabilité du Traitement: Un Repère pour la Décision Politique



Estimation du Coût du Séjour à l'Hôpital pour Sepsis

- L'équation de coût choisie dépend :
 - ⇒ De la durée de séjour en réanimation (+)
 - ⇒ Du décès en réanimation (-)
 - ⇒ De l'interaction entre les deux (+)
 - ⇒ Du score Oméga total (+)
 - ⇒ Du carré du score IGS II (+)
- Le **surcoût** lié à l'utilisation de Xigris[®] est de **11 150 €** :
 - ⇒ 36 720 € en phase «Avant »
 - ⇒ 47 870 € en phase « Après »

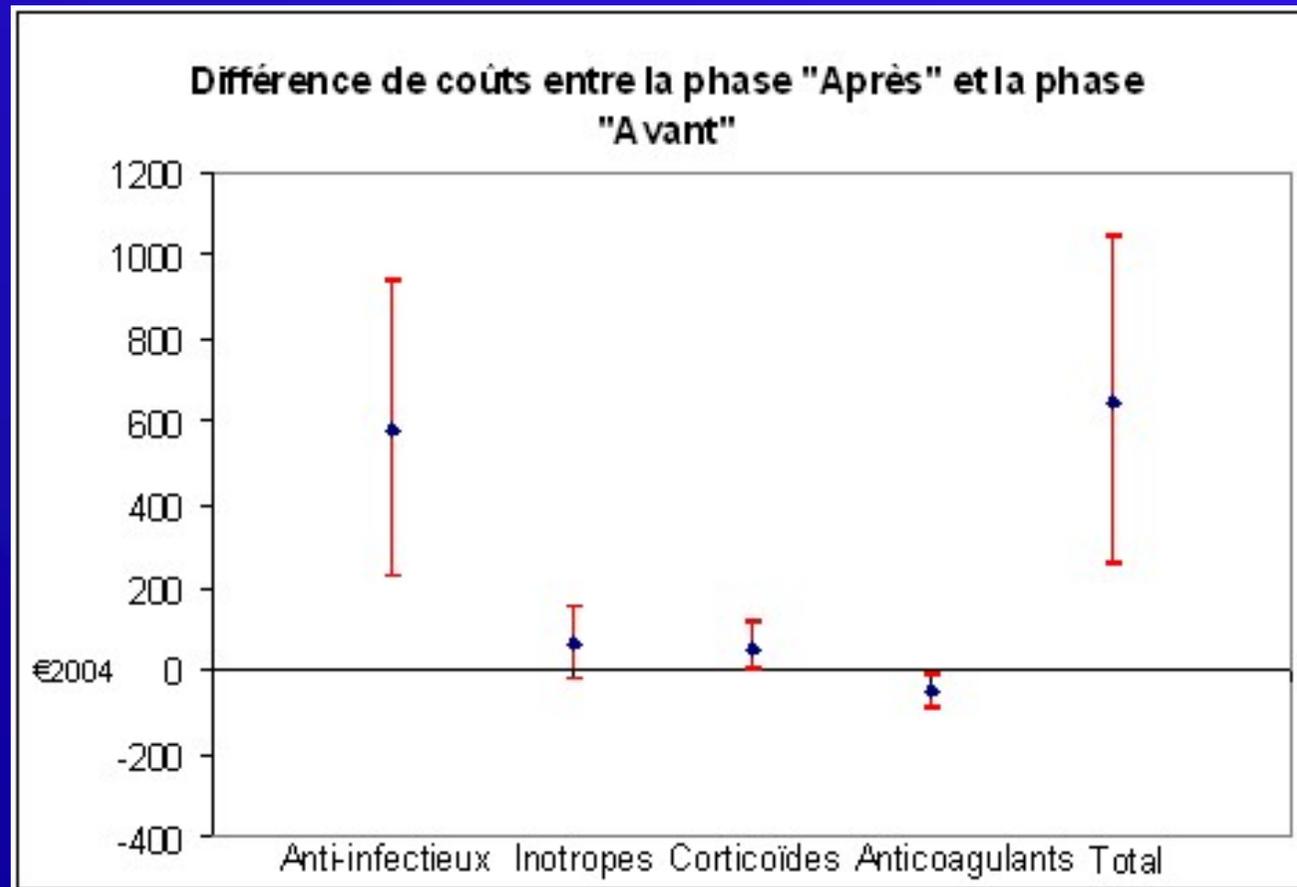
Des Indicateurs de Soins en Hausse

- Durée de séjour en réanimation augmentée de 15 % en phase « Après » : 24,4 vs 21,3 jours
- Une augmentation du nombre de points ICR de l'ordre de 18 % (2862 vs 2430) pour les patients soignés par Xigris®
- Une augmentation de 14 % (427 vs 373) du score Oméga total : l'activité en réanimation est plus soutenue en phase « Après »

Augmentation du Coût lié aux Transfusions

Type de transfusion	Coût moyen « Avant »	Coût moyen « Après »	
Culot globulaire	593,10 €	830,53 €	
Culot plaquettaire	103,31 €	127,57 €	(NS)
Plasma frais congelé	28,98 €	51,12 €	
Albumine	25,20 €	33,73 €	(NS)
Total	750,59 €	1042,95 €	

Hausse de la Valeur des Médicaments Prescrits Hors XIGRIS®



Estimation de l'Espérance de Vie

- Elle est calculée à partir de 3 critères :
- Le taux de mortalité à J28
 - ⇒ 62,65 % de survivants en phase « Avant »
 - ⇒ 65,94 % de survivants en phase « Après »
- Le score de Mc Cabe
- L'âge des survivants (à partir des tables INSEE)

	Mc Cabe	0 ou 1	2	3
Répartition	« Avant »	78,37 %	18,53 %	3,09 %
	« Après »	79,71 %	17,34 %	2,95 %
Espérance de vie moyenne	« Avant »	11,38	3	0,5
	« Après »	12,04	3	0,5

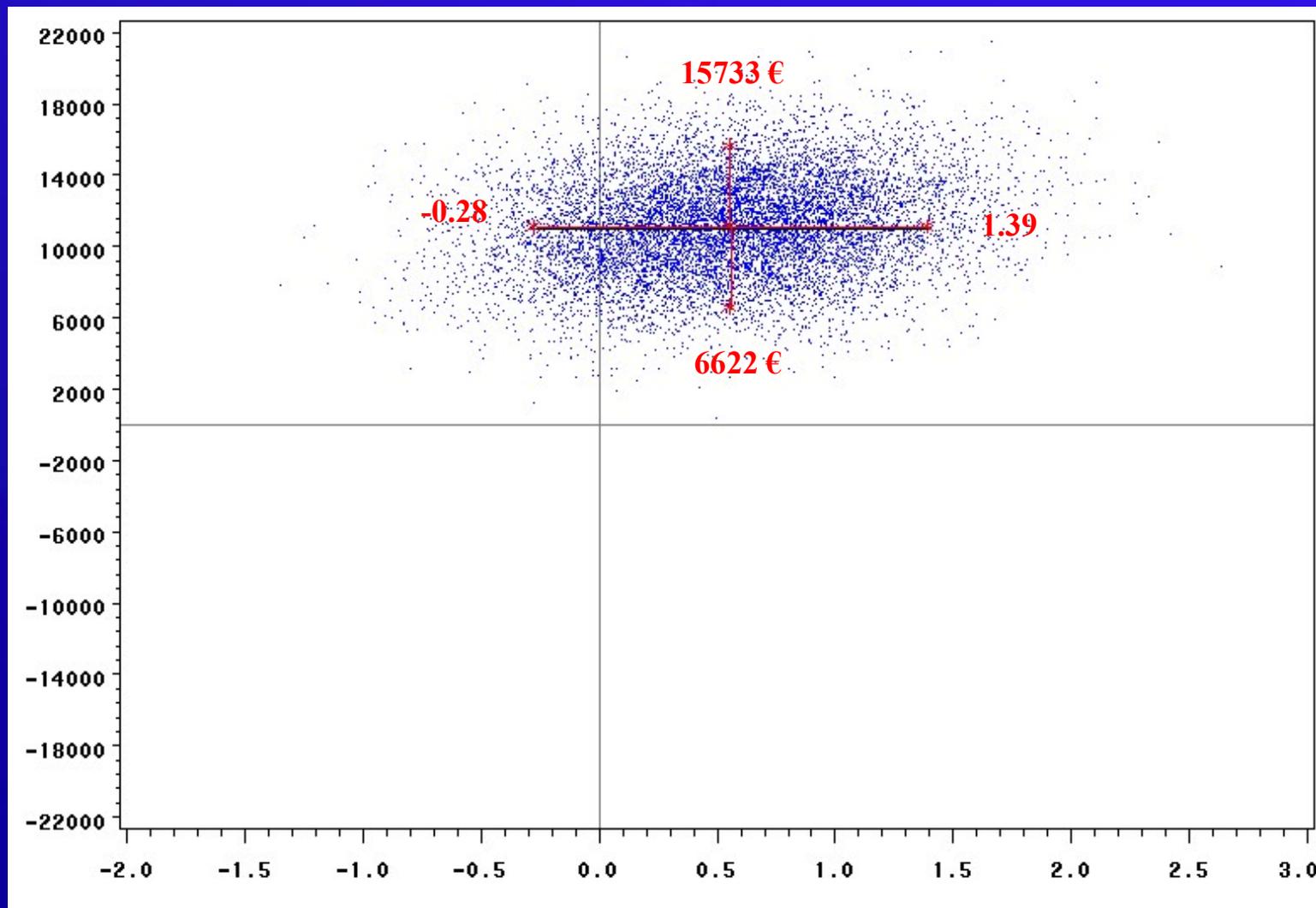
Ratio Coût-Efficacité Différentiel Ponctuel

	Phase « Avant »	Phase « Après »	Différentiel
Coût	36 720 €	47 870 €	11 150 €
Espérance de vie	6,13 ans	6,68 ans	0,55 ans

$$R = \frac{11150}{0,55} = 20273 \text{ € / année de vie}$$

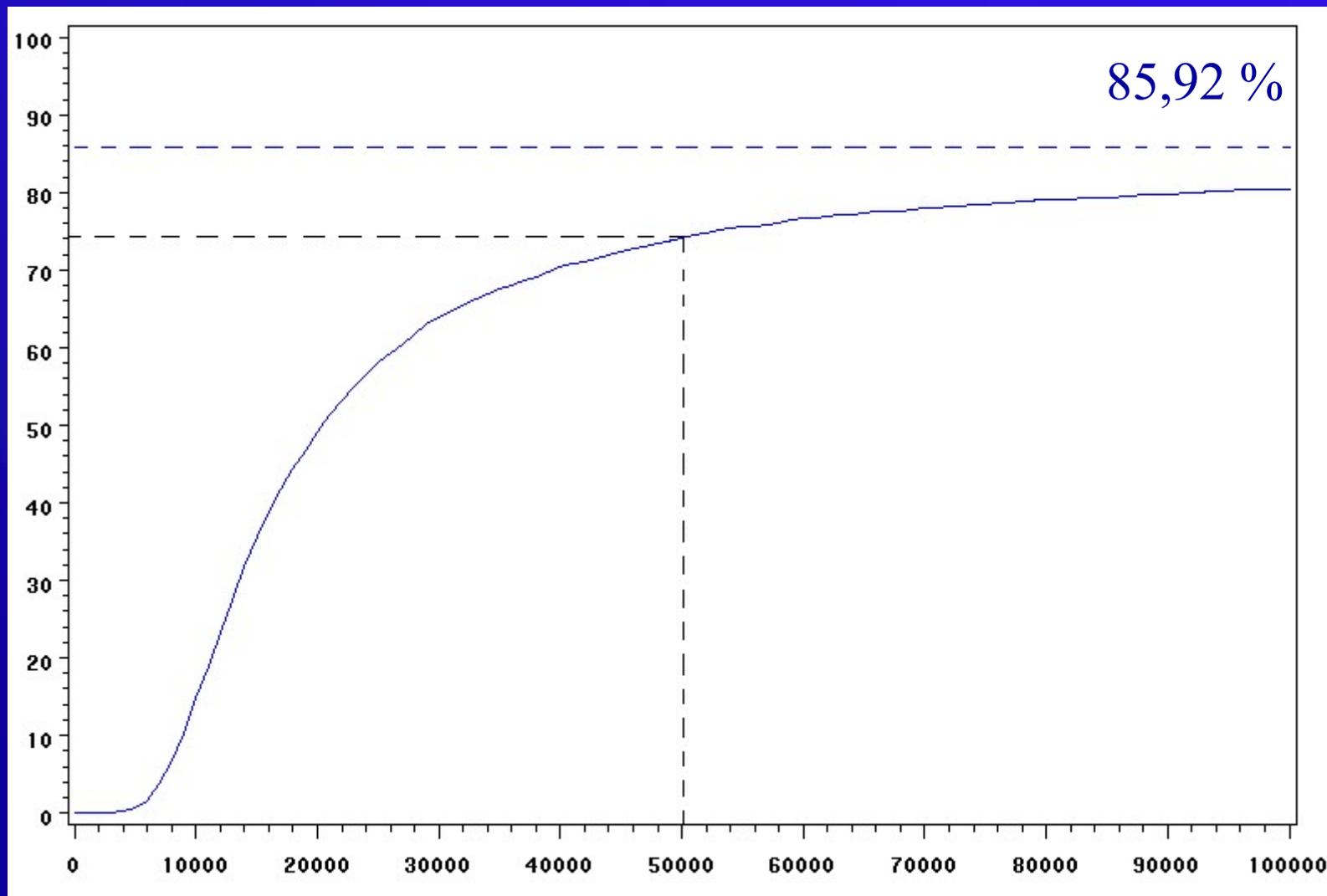
Dispersion des Ratios Coût Efficacité Différentiel Après Re-Échantillonnage

Différence de coût (€₂₀₀₄)



Probabilité de Faire le Bon Choix en Terme d'Efficiace Collective lorsque le Xigris[®] est Utilisé de Préférence au Traitement Conventionnel

Probabilité que Xigris[®] soit coût-efficace
(en pourcentage)



CONCLUSION

- Les **tendances cliniques** (mortalité J28) sont en faveur de Xigris[®]
- Pour retrouver les résultats de PROWESS des effectifs plus importants auraient été nécessaires
- Les **coûts financiers** sont **plus élevés** en phase « Après » du fait d'une forte intensification **des soins**
- Au seuil « de disposition à payer » de 50 000 € par année de vie gagnée, la **probabilité d'efficacité de Xigris[®]**, sur la base des seules données de l'étude **PREMISS** est de **74 %**