

# Analyse coût-résultats de la rifaximine- $\alpha$ dans la prévention des récurrences d'encéphalopathie hépatique en France

## *Cost-effectiveness analysis of rifaximine- $\alpha$ for the prevention of hepatic encephalopathy relapses in France*

SOUMAIA BEN HARIZ<sup>1</sup>, MSc, ANASTASIIA KABESHOVA<sup>1</sup>, PhD, ELYONORE TSAKEU<sup>1</sup>, MSc,  
ROBERT BENAMOUZIG<sup>2</sup>, MD et ROBERT LAUNOIS<sup>1</sup>, PhD

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

<sup>2</sup> Département de gastro-entérologie, Hôpital Avicenne, Bobigny, France ;

*Correspondance* : Robert Launois, REES France,  
28 rue d'Assas, 75006 Paris, E-mail : launois.reesfrance@wanadoo.fr

### RÉSUMÉ

**Contexte** : L'encéphalopathie hépatique est un syndrome neuropsychiatrique survenant dans le contexte d'une maladie hépatique. La rifaximine- $\alpha$  est le premier traitement indiqué dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique (EHC) chez les adultes.

**Objectif** : Estimer le rapport coût-résultat, dans une perspective de l'assurance maladie, de l'utilisation de rifaximine- $\alpha$ +lactulose comparativement au lactulose seul, dans la prévention des récurrences d'EHC chez les patients cirrhotiques ayant présenté au moins deux épisodes.

**Méthode** : Un modèle de Markov à cinq états a été utilisé sur un horizon temporel de 5 ans afin d'estimer l'efficacité de rifaximine- $\alpha$ +lactulose comparée au lactulose seul. Les données cliniques ont été extraites de deux essais randomisés, RFHE3001 et RFHE3002, et d'une étude en vie réelle française. Les coûts ont été estimés à partir des tarifs français et du PMSI 2014. L'utilité a été mesurée en années de vie ajustée sur la qualité (QALYs). Un taux d'actualisation

de 4% a été appliqué. Pour caractériser l'incertitude des prévisions, une analyse probabiliste a été conduite.

**Résultats :** Le ratio différentiel coût-résultat de rifaximine- $\alpha$ +lactulose comparé au lactulose après 5 ans de suivi est égal à 13507€/Qaly (8887€-21733€/Qaly). Au seuil de 28500€, la rifaximine- $\alpha$  est efficiente dans 99,8% des simulations et dans 100% des cas pour un seuil de 43000€.

**Conclusion :** L'utilisation de rifaximine- $\alpha$  s'accompagne d'une réduction des hospitalisations et d'une augmentation de la qualité de vie des patients. Pour un seuil supérieur à 28500€, le risque d'erreur en déclarant cette molécule efficiente ne dépasse pas 1%.

**Mots-clés :** Coût-résultats, efficience, encéphalopathie hépatique, Qaly, rifaximine.

## ABSTRACT

**Context:** *Hepatic encephalopathy (HE) is a neuropsychiatric syndrome occurring concomitantly to a hepatic disease. Rifaximine- $\alpha$  is the first treatment indicated in the prevention of overt HE (OHE) in adult patients.*

**Objective:** *To estimate, using the French National Insurance perspective, the cost-effectiveness ratio of rifaximine- $\alpha$  + lactulose versus lactulose in cirrhotic patients who have experienced at least two prior OHE events.*

**Methods:** *A five states Markov model was developed and used to estimate the effectiveness of rifaximine- $\alpha$  + lactulose relative to lactulose alone, over a 5 years' period. Clinical data were extracted from two randomized controlled trial, RFHE3001 and RFHE3002, and one French observational study. Costs data were estimated using French tariffs and the 2014 PMSI database. Utility was measured as quality adjusted life year. A 4% actualization rate was applied. Uncertainty was investigated through a probabilistic sensitivity analysis.*

**Results:** *Incremental cost-effectiveness ratio of rifaximine- $\alpha$  + lactulose versus lactulose alone is equal to 13507€/Qaly (8887€-21733€/Qaly) at 5 years. Using a 28500€ cost-effectiveness threshold, rifaximine- $\alpha$  + lactulose is found to be cost-effective in 91,8% of the simulations, and in 100% for a 43000€ threshold.*

**Conclusion:** *Use of rifaximine- $\alpha$  implies a reduction of the number of hospitalizations as well as an increase of patients' quality of life. Given a 28500€ threshold, considering this molecule cost-effective implies an error rate below 1%.*

**Keywords:** *Cost-effectiveness, efficiency, hepatic encephalopathy, Qaly, rifaximin.*

## INTRODUCTION

L'encéphalopathie hépatique (EH) est un syndrome neuropsychiatrique complexe qui survient le plus souvent dans un contexte de dysfonctionnement hépatique aigu ou chronique. C'est une des complications sévères de la cirrhose du foie avec une mortalité à un an proche de 40%. Cette pathologie entraîne progressivement une perte d'autonomie des patients qui en sont atteints qui s'accroît avec son degré de sévérité. En dépit de la gravité de cette pathologie, peu de traitements ont été développés pour améliorer sa prise en charge. L'arsenal thérapeutique est resté identique depuis une vingtaine d'années ; à l'heure actuelle le seul traitement autorisé est le lactulose, mais son efficacité est peu documentée et près de 30% des patients atteints d'encéphalopathie hépatique sont intolérants au traitement. La rifaximine- $\alpha$  est le premier traitement, ayant fait l'objet d'un développement clinique dans l'encéphalopathie hépatique clinique (EHC), qui satisfait aux exigences des recommandations contemporaines. Elle est indiquée dans la prévention des rechutes d'épisodes d'EHC chez les patients adultes [1], et sa place dans la stratégie thérapeutique a été clairement établie par les résultats des études cliniques.

La rifaximine- $\alpha$  (TIXTAR®) est un antibiotique intestinal à large spectre développé à partir la rifamycine, et l'une des premières spécialités recommandée dans le traitement des encéphalopathies hépatiques aiguës [2] L'efficacité et la tolérance de la rifaximine- $\alpha$  chez les patients atteints d'EH ont été étudiées dans un essai contrôlé randomisé double aveugle de phase III RFHE3001 [2, 3] et dans l'essai clinique ouvert RFHE3002 [4] respectivement achevés en 2009 et 2010. L'essai RFHE3001, incluait 299 patients qui ont fait l'objet d'un suivi pendant 6 mois. Ses résultats par rapport au placebo ont démontré une réduction significative du risque d'EHC et une amélioration significative de la qualité de vie des sujets traités. Les effets à long terme de la rifaximine- $\alpha$

chez les patients atteints d'EH ont été évalués dans l'essai RFHE3002. 322 patients, dont 152 issus de l'essai RFHE3001, ont participé à cette étude en ouvert et ont été suivis pendant deux ans. Les résultats de l'étude montrent qu'à long terme la rifaximine- $\alpha$  réduit le nombre d'hospitalisations liées à l'EH, sans augmenter les effets indésirables pour les patients.

En France, en 2013, une étude de cohorte réalisée au CHU de Toulouse [5] et conduite sur 62 patients atteints d'une cirrhose sévère ayant eu au moins deux épisodes d'EH associés à cette pathologie a analysé l'utilisation de la rifaximine- $\alpha$  en vie réelle. L'étude conclut que l'utilisation de la rifaximine- $\alpha$  a permis de réduire le nombre d'EH, le nombre d'hospitalisations et la durée de celles-ci.

Les résultats des essais RFHE3001 et RFHE3002 ont déjà été exploités dans trois études coût-efficacité, réalisées en Angleterre, en Belgique et au Pays-Bas. À partir de ces mêmes données, et en s'appuyant sur les résultats issus de l'étude de Toulouse, nous proposons, dans un contexte français, une analyse médico-économique qui évalue l'efficacité de la Rifaximine- $\alpha$  associée au Lactulose (association ci-après appelée Rifaximine- $\alpha$ ) par rapport au Lactulose seul dans la prise en charge des patients ayant eu au moins deux épisodes d'EHC liés à une cirrhose sévère.

## MÉTHODES

### Choix structurants

#### *Population cible*

L'étude porte sur des patients âgés de plus de 18 ans atteints d'une cirrhose sévère ayant eu au moins 2 épisodes d'EHC, caractérisés par un score de Conn  $\geq 2$  durant les 6 mois ayant précédé leur inclusion. L'âge moyen des patients inclus dans l'étude de Toulouse était de 62,43 ans, ce qui est cohérent avec l'âge moyen des patients hospitalisés pour EHC à

l'échelle nationale en 2013, 62,7 ans [6]. L'âge initial des patients dont l'évolution a été suivie dans le cadre de la modélisation mise en œuvre est de 62 ans.

### *Perspective adoptée*

La perspective retenue est celle de l'assurance maladie. L'encéphalopathie hépatique étant classée en affection de longue durée (ALD) la totalité du coût des soins a été prise en compte. Les effets du traitement ont été mesurés en termes d'années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALYs) ce qui permet de combiner les effets attendus du traitement à la fois en termes de longévité et de qualité.

### *Comparateurs*

La rifaximine- $\alpha$  est utilisée en association avec le lactulose chez les patients qui ont connu deux épisodes d'encéphalopathie hépatique, c'est donc un traitement de deuxième ligne pour des patients ayant échappé au traitement après avoir été mis sous lactulose. Il n'existe aucun comparateur actif à la rifaximine- $\alpha$  en deuxième ligne de traitement, pour réduire la fréquence de survenue des épisodes d'EHC.

### *Horizon temporel*

Un horizon temporel de 5 ans a été pris en considération. Compte tenu de la durée de suivi de l'essai RFHE3001, la longueur du cycle adoptée a été d'un mois (30,4 jours) et aucune correction de demi-cycle n'a été appliquée.

### *Actualisation*

Conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) [7], un taux d'actualisation annuel de 4% a été retenu pour calculer les coûts et les résultats.

### *Données source*

L'efficacité de la rifaximine- $\alpha$  a été démontrée dans l'essai contrôlé en double aveugle de Phase III, RFHE3001. 299 patients (rifaximine- $\alpha$  n=140 ; placebo n=159) y ont été suivis pendant 6 mois. Les conditions de suivi de l'essai ne précisait pas le délai d'apparition d'un nouvel épisode d'encéphalopathie hépatique (EHC) suite à une rechute. Une seconde étude, RFHE3002, en ouvert, a été mise en place pour obtenir cette information.

### *Modèle*

#### *Caractéristiques de la population simulée*

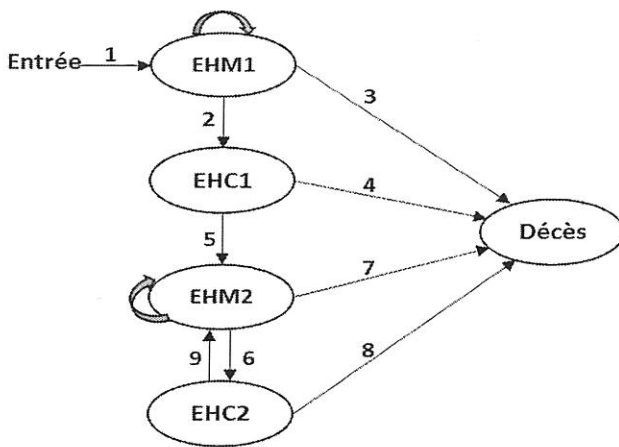
Sur la base de la population des essais RFHE3001 et RFHE3002, deux cohortes de 1000 patients atteints d'une cirrhose sévère ayant eu au moins 2 épisodes d'EHC ont été introduites dans un modèle de Markov. La population a été stratifiée pour tenir compte de la sévérité de la maladie, en utilisant l'échelle de Conn. Ont été distingués : les patients avec une EH « minimale » ou « cachée » (EHM : score de Conn 0 ou 1) et les patients présentant une EH « clinique » ou « évidente » (EHC : score de Conn  $\geq 2$ ) [8]. Ces deux cohortes ont été suivies durant 5 ans, soit une simulation de 60 cycles de 30,4 jours.

#### *Description de la structure du modèle*

Le modèle comporte cinq états : quatre états de santé et un état « décès » (Figure 1). Ce dernier constitue l'état absorbant, à partir duquel un patient ne peut plus évoluer. Les 4 états de santé du modèle correspondent aux phases de l'encéphalopathie minimales et cliniques de la maladie. Les états d'EHC (EHC1 et EHC2) ont été définis par un score de Conn de 0 ou 1. Les états d'EHC (EHC1 et EHC2) ont été définis conformément aux critères adoptés dans l'étude pivot RFHE3001 par une augmentation du score de Conn d'un niveau 0 ou 1 à un niveau  $\geq 2$  ou par le passage du score de Conn



**Figure 1 :** Forme schématique du modèle de Markov.



*EHM1 : encéphalopathie hépatique minimale initiale, phase de rémission initiale ; EHM2 : phases de rémission suivantes ; EHC1 : première crise d'encéphalopathie hépatique clinique ; EHC2 : crises d'EHC suivantes ; (1) Initialisation du traitement chez des patients en rémission (EHM) ; (2) Survenue d'un premier épisode d'EH clinique après une 1<sup>re</sup> rémission ; (3) Décès au cours du premier épisode d'encéphalopathie minimale ; (4) Décès suite à un 1<sup>er</sup> épisode d'EHC ; (5) Probabilité d'une stabilisation (EHM2) après un premier épisode d'EHC (6) Nouvel épisode d'EHC ; (7) Décès au cours d'une phase d'EHM ; (8) Décès suite à un nouvel épisode d'EHC ; (9) Probabilité d'une stabilisation (EHM2) après un nouvel épisode d'EHC (EHC2).*

du niveau 0 au niveau 1 associé à une augmentation d'une unité sur l'échelle mesurant le nombre d'astérisis. Par hypothèse, le modèle prévoit obligatoirement une phase d'EHM entre deux épisodes d'EHC.

Au début de la simulation, les patients sont considérés comme étant en rémission (EHM1). Au cours des cycles suivants, l'état de santé des patients peut rester stable ou développer les signes d'un premier épisode d'EHC (état EHC1). Celui s'achève à la fin du cycle et les patients ayant survécu entrent en rémission (EHM2). À nouveau la situation des patients peut demeurer stationnaire (EHM2) ou évoluer vers un épisode d'encéphalopathie clinique (EHC2). La santé des patients dans chacun des états traversés peut s'aggraver et

évoluer vers le décès. La même évolution est reproduite à l'identique jusqu'à la fin de la simulation.

### *Estimation de l'efficacité*

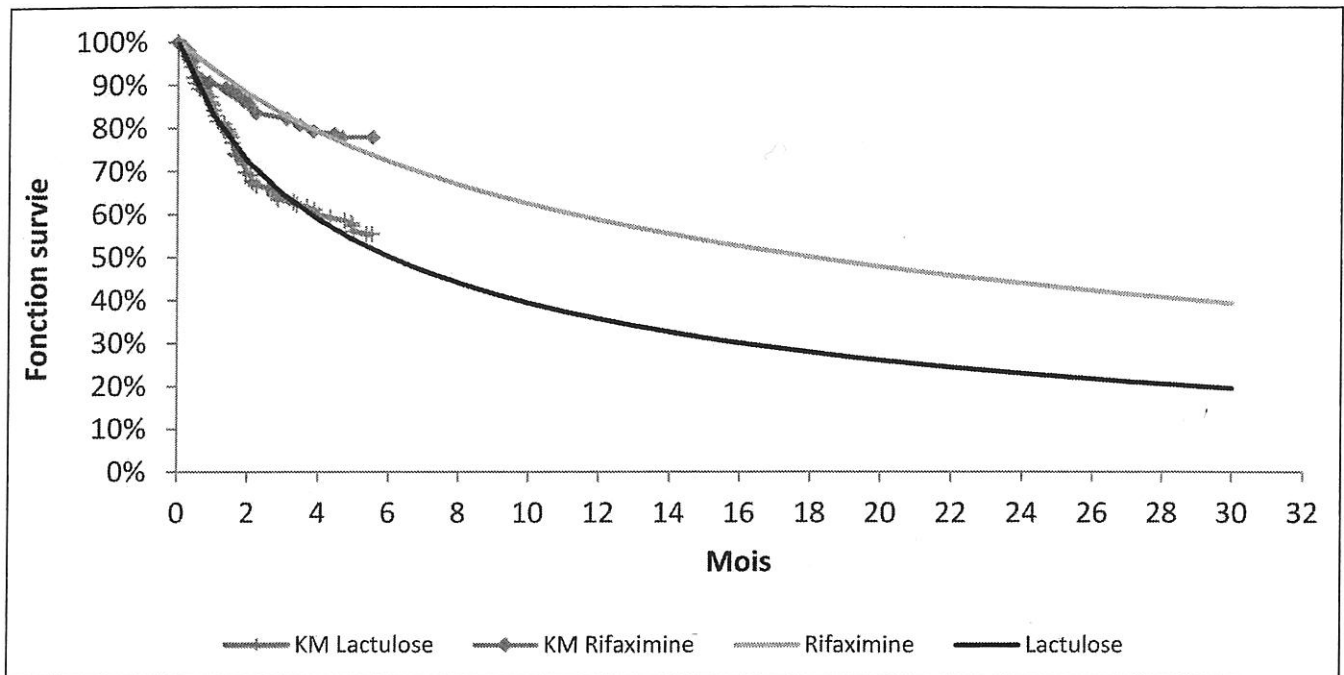
Sur la base des résultats des essais RFHE3001 et RFHE3002, un ajustement paramétrique a été réalisé pour estimer, pour chacun des traitements, les durées de survie sans récurrence d'encéphalopathie hépatique clinique [9]. Cinq distributions de probabilité ont été ajustées sur chacune des courbes de Kaplan-Meier publiées : exponentielle, Weibull, log-normale, log-logistique et Gompertz. Le choix entre ces distributions de probabilités a été réalisé sur la base des travaux de Latimer [10]. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été testée en analysant les corrélations entre les résidus de Schoenfeld et la durée de survie [11].

La modélisation de la survenue du premier épisode d'EHC et celle des épisodes suivants ont été considérées séparément, et à partir de données différentes. Les données de RFHE3001 ont été mobilisées pour la survenue du premier épisode d'EHC (Figure 2).

Dans un premier temps, l'analyse des résidus de Schoenfeld a permis d'accepter l'hypothèse de proportionnalité des risques. La log-vraisemblance, le critère d'information d'Akaike (AIC) et le critère d'information bayésien (BIC) ont ensuite confirmé que la distribution log-normale était celle qui présentait le meilleur ajustement aux données. Celle-ci a donc été retenue pour modéliser l'évolution de la maladie jusqu'au premier épisode d'EHC (Tableau I).

La durée jusqu'à survenue des épisodes suivants d'EHC n'a pas pu être modélisée à partir du même essai, en raison du suivi limité à 6 mois et de l'absence de ce critère de jugement dans l'essai. L'étude RFHE3002 a répertorié tous les épisodes d'EHC autres que ceux relevés durant RFHE3001 et c'est donc elle qui a été utilisée. À nouveau le meilleur ajustement

**Figure 2 :** Courbes de Kaplan-Meier représentant le délai jusqu'à apparition du premier épisode d'encéphalopathie hépatique clinique et ajustement paramétrique correspondant (log-normal) par traitement (essai RFHE3001).



**Tableau I :** Comparaison de l'ajustement aux données des différentes distributions paramétriques envisagées pour la survie avant le premier épisode d'EHC.

	Observations	Log fonction de vraisemblance	AIC	BIC
Exponentielle	299	-758,56	1519,11	1522,84
Weibull	299	-755,58	1513,16	1516,89
Gompertz	299	-749,02	1500,05	1503,78
<b>Log-normale</b>	<b>299</b>	<b>-748,68</b>	<b>1499,36</b>	<b>1503,09</b>
Log-logistique	299	-752,93	1507,87	1511,60

*En gras est indiquée la distribution présentant le meilleur ajustement aux données.*

tement aux données a été obtenu en modélisant une distribution log-normale.

L'essai RFHE3002 ne comportant qu'un seul bras avec des patients traités sous rifaximine- $\alpha$ , aucune donnée pour le lactulose n'était disponible. L'hypothèse de proportionnalité des risques ayant été précédemment acceptée, le rapport des risques instantanés de rifaximine- $\alpha$  versus lactulose a été estimé à partir des données de RFHE3001, a été inversé pour estimer la fréquence de survenue des épisodes d'EHC sous lactulose ( $\log HR = -1,09 [-1,62-$

$0,57]$ ). Sur la base des avis d'experts, il a été admis que la durée d'un épisode d'EHC n'excédait pas 30 jours, période au terme de laquelle les patients étaient de nouveau en rémission. Les effets indésirables associés aux traitements n'ont pas été intégrés dans le modèle, aucune différence statistiquement significative entre rifaximine- $\alpha$  et lactulose n'ayant été mise en évidence par l'essai randomisé RFHE3001.

Les taux de mortalité spécifiques associés à chacun des états de santé traversés ont été calculés. Le taux de mortalité toutes causes a

été colligé dans les tables de mortalité française de 2012 (Insee, 2013). La surmortalité associée aux maladies hépatiques n'a pas été prise en compte, en raison leur faible contribution à la mortalité générale. Des doubles emplois peuvent donc subsister.

### *Valorisation des états de santé*

Pour chacun des quatre états de santé du modèle (EHM1, EHC1, EHM2 et EHC2), des scores d'utilités ont été attribués. Par convention un coefficient d'utilité de 0 a été attribué à l'état décès. Les coefficients d'utilité des rémissions (EHM) ont été estimés à partir d'une analyse post-hoc de l'essai RFHE3001 [2] où le questionnaire spécifique des maladies chroniques hépatiques (Chronic Liver Disease Questionnaire, CLDQ) avait été mis en œuvre, puis en réalisant un mapping de cette échelle vers l'EQ-5D à l'aide d'un modèle de régression généralisé (General Estimating Equations) à mesures répétées. Les utilités associées aux états d'encéphalopathie hépatique minimale (EHM1 et EHM2) ont été estimées à 0,588 pour le lactulose et 0,694 pour la rifaximine- $\alpha$ . Pour les épisodes d'EH cliniques (EHC1 et EHC2), la perte de qualité de vie associée au passage d'un état d'EHM à un état d'EHC a été estimée en utilisant les méthodes du « marchandage de temps » (Time Trade off) et du pari standard (Standard Gamble). En 2013, une enquête réalisée sur un échantillon aléatoire de 200 personnes a permis d'estimer l'utilité associée à chacun des scores de l'échelle de Conn (0 à 4). Les utilités moyennes pondérées des patients ne présentant aucun symptôme (score de Conn de 0 ou 1) et des patients victime d'EHC (score de Conn entre 1 et 4) ont été calculées. La différence entre les deux représente la perte d'utilité associée au passage d'un état d'EHM à celui d'EHC. Dans le cadre de la simulation, les coefficients d'utilité ont été ajustés en fonction du vieillissement des patients mis sous traitement. Les études cliniques n'ayant démontré aucune différence significative entre les deux traitements

en termes d'effets indésirables, aucun coefficient d'utilité n'a été intégré dans le modèle à cet égard. Les coefficients d'utilité associés aux états de santé du modèle ont fait l'objet d'une actualisation au taux de 4%, conformément aux recommandations de la HAS [7].

### *Mesure et valorisation des coûts*

Un prix de 2,62€ a été relevé dans la base du médicament et information tarifaire de l'Assurance Maladie pour une boîte de 20 sachets de 15 ml de lactulose 10 g/15 ml. Le prix de 294€ par boîte de 56 comprimés de 550 mg de rifaximine- $\alpha$  a été obtenu auprès du fabricant. Les posologies ont été colligées au cours de l'étude de Toulouse. Les patients sous lactulose seul recevaient un dosage moyen de 37,40 g par jour, tandis les patients traités avec rifaximine- $\alpha$  recevaient en moyenne 1100 mg de rifaximine- $\alpha$  et 41,58 g de lactulose. Ajusté pour l'observance, relevée dans les essais RFHE 3001 et 3002, le coût du traitement a été estimé à 12,75€ et 295,36€ par patient et par mois, pour les bras lactulose et rifaximine- $\alpha$  respectivement.

La fréquence des hospitalisations associées aux EHC chez les patients sous rifaximine- $\alpha$  a été extraite de l'étude de Toulouse Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, incluant 62 patients suivis pendant 1 an : les 6 premiers mois sans rifaximine- $\alpha$  et les 6 mois suivants sous rifaximine- $\alpha$ . La probabilité d'être hospitalisée suite à la survenue d'un épisode d'EHC a été estimée à 96,77% pour les patients sous lactulose et à 62,90% pour les patients sous rifaximine- $\alpha$ . Le coût correspondant pour une hospitalisation liée à un épisode d'EHC a été extrait du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) 2014. Toutes les hospitalisations pour lesquelles un diagnostic principal d'EHC (Insuffisance hépatique, sans précision : K72.9, classification CIM10) était posé ont été extraites de la base. Elles ont été valo-



risées sur la base des tarifs en vigueur en 2014. Le coût par séjour s'élevait alors à 5598€.

L'étude de cohorte française a permis d'établir qu'un patient en phase minimale bénéficie d'un suivi régulier tous les trois mois à l'hôpital, impliquant un coût mensuel moyen de 95€ par patient sous lactulose et 28,80€ par patient sous rifaximine- $\alpha$ . De même que pour l'utilité, les coûts ont fait l'objet d'une actualisation au taux de 4%.

### *Analyse de sensibilité*

Pour caractériser le degré d'incertitude qui accompagne nos résultats, et faciliter la prise de décision, des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ont été réalisées.

Dans le cadre de l'analyse de sensibilité déterministe, les valeurs du RDCR ont été étudiées après avoir modifié les paramètres qui étaient susceptibles d'avoir un impact important sur les résultats. Des lois de probabilité ont été attribuées à chacun des paramètres utilisés dans le modèle pour représenter au mieux leur distribution. L'effet des modifications simultanées de l'ensemble des paramètres du modèle a été étudié dans le cadre d'une analyse de sensibilité probabiliste. Des tirages aléatoires ont été effectués à partir de ces distributions. L'analyse de sensibilité probabiliste a été menée, à partir de 1000 simulations de Monte Carlo, en utilisant les formes fonctionnelles décrites dans le Tableau II avec les paramètres correspondant qui en spécifient la forme et l'échelle. Certains paramètres étant corrélés, une décomposition de Cholesky a été utilisée pour en neutraliser les effets.

### **Présentation des résultats**

Les résultats de l'analyse ont été présentés en accord avec les recommandations de la HAS [7] en utilisant les outils traditionnels courbes d'acceptabilité, bénéfice de santé net net et frontière d'acceptabilité multioptions.

### *Courbe d'acceptabilité*

Les résultats doivent être interprétés au regard de l'effort socialement acceptable ( $\lambda$ ). Lorsqu'il n'existe aucune valeur de référence recommandée, l'approche la plus pertinente est de construire une courbe d'acceptabilité des ratio cout résultat ( $CAC_{CR}$ ) : cette courbe retrace le nombre de fois où la stratégie évaluée est jugée efficiente par rapport à son comparateur, sur l'ensemble des simulations effectuées pour un niveau donné de l'effort social consenti. En faisant varier la valeur de l'effort socialement acceptable  $\lambda$  sur un intervalle défini, et pour chaque valeur de  $\lambda$  possible, on calcule la probabilité que la stratégie thérapeutique soit efficiente au regard des valeurs de référence possibles. La  $CAC_{CR}$  précise quantitativement quelles sont les chances de faire le bon choix et les risques de se tromper mais elle n'offre pas explicitement une règle de décision nette et tranchée au regard de laquelle les choix devraient être effectués.

### *Bénéfice de santé net*

Lorsque les décideurs se proposent de maximiser l'état de santé de la population, les choix doivent être faits en fonction du bénéfice de santé net attendu. Ce bénéfice net peut être défini soit en unités naturelles soit en unités monétaires [12].

Le Bénéfice de Santé Net d'une intervention (BSN) est égal à l'amélioration de l'état de santé de la population imputable au traitement, déduction faite des sacrifices sanitaires auxquels il faut consentir pour en assurer la mise en œuvre. En divisant le montant des dépenses engagées par la valeur sociale d'une unité résultat, la formule montre clairement qu'un coût n'est autre chose qu'une quantité de santé sacrifiée. Soit  $E_i$  l'Efficacité de la nouvelle stratégie ;  $C_i$  le Coût de celle ci ;  $\lambda$  valeur sociale de l'unité de résultat obtenu :

$$BSN_i = E_i - \frac{C_i}{\lambda}$$



**Tableau II** : Paramètres des lois de distribution utilisées dans l'analyse probabiliste.

Variables	Distrubution	Paramètres			Source
		ES*	Alpha	Beta	
Utilité SG* pour score de Conn =0	Beta	0,020	182	17	RFHE3001 (essai pivot)
Utilité SG pour score de Conn =1	Beta	0,026	167	32	RFHE3001 (essai pivot)
Utilité SG pour score de Conn =2	Beta	0,033	136	63	RFHE3001 (essai pivot)
Utilité SG pour score de Conn =3	Beta	0,035	97	102	RFHE3001 (essai pivot)
Utilité SG pour score de Conn =4	Beta	0,029	43	156	RFHE3001 (essai pivot)
% patients avec score de Conn =0 (baseline)	Beta	2,70%	199,3	98,7	RFHE3001 (essai pivot)
% patients avec score de Conn =1	Beta	3,70%	15,8	83,2	RFHE3001 (essai pivot)
% patients avec score de Conn =2	Beta	5,00%	51,5	47,5	RFHE3001 (essai pivot)
% patients avec score de Conn =3	Beta	4,10%	21,8	77,2	RFHE3001 (essai pivot)
% patients avec score de Conn =4	Beta	1,70%	3	96	RFHE3001 (essai pivot)
Mortalité EHC1 (30 jours)	Beta	0,027	15	120	RFHE3002 (%observée)
Mortalité EHC2 (30 jours)	Beta	0,019	15	179	RFHE3002 (%observée)
Taux d'hospitalisation en EHC-bras lactulose	Beta	0,022	60	2	Etude CHU Toulouse
Taux d'hospitalisation en EHC-bras rifaximine- $\alpha$	Beta	0,061	39	23	Etude CHU Toulouse
Dose journalière de lactulose-bras lactulose	Normale	2,657			RFHE3001 (essai pivot)
Dose journalière de lactulose-bras rifaximine- $\alpha$	Normale	1,083			RFHE3001 (essai pivot)
Fréquence de visites en ville	Normale	0,148			Avis cliniciens
Nombre d'épisodes en 6 mois-bras lactulose	Normale	0,260			RFHE3001 (essai pivot)
Nombre d'épisodes en 6 mois-bras rifaximine- $\alpha$	Normale	0,150			RFHE3001 (essai pivot)
Facteur de conversion CLQD-EQ-5D	Normale	0,006			RFHE3001 (essai pivot)
Paramètres de régression transition EHM1-EHC1 (Log-normale)	Décomposition de Cholesky			Ajustements paramétriques	
Paramètres de régression transition EHM2-EHC2 (Log-normale)	Décomposition de Cholesky			Ajustements paramétriques	
Paramètres de régression mortalité EHM1 (Log-normale)	Décomposition de Cholesky			Ajustements paramétriques	
Paramètres de régression mortalité EHM2 (Weibull)	Décomposition de Cholesky			Ajustements paramétriques	

\* ES : Erreur Standard ; SG : Standard Gamble.

Le Bénéfice Monétaire Net d'une option thérapeutique (BMN) est égal à l'utilité sociale de l'efficacité du traitement innovant monétarisée sur la base des efforts financiers considérés comme acceptables par la société, déduction faite du coût qu'entraîne son financement :

$$BMN_i = E_i * \lambda - C_i$$

En pratique, le bénéfice monétaire net de chaque traitement pour une valeur donnée de  $\lambda$  est calculé au décours de chacune des 1000 simulations effectuées. Lorsqu'un traitement s'avère plus rentable qu'un autre en termes de bénéfice monétaire net la valeur 1 lui est affectée, dans le cas contraire c'est la valeur 0 qui lui est attribuée. Le nombre total des réponses égales à l'unité est dénombré puis il est rapporté au nombre total des simulations pour estimer l'impact probable de chacun des traitements sur le niveau de santé de la population, pour une valeur donnée de l'effort financier socialement acceptable. L'opération est reproduite à l'identique pour toutes les valeurs possibles de lambda choisies entre 1€ et 150 000€. La fréquence relative des cas gagnants de chacun des traitements pour les différentes valeurs de lambda permet de dériver les courbes de bénéfice monétaire net associées à chacun de ceux-ci à partir desquelles la frontière d'acceptabilité des meilleurs traitements peut être construite compte tenu des différentes fourchettes de dépenses que les pouvoirs publics sont susceptibles d'engager. Dans le cadre de chacune de ces fourchettes, il sait quel sera le traitement à sélectionner en première intention.

### Frontière des choix multi-options

La frontière des choix multi-options, quand il existe plusieurs options thérapeutiques, est le lieu géométrique des points pour lesquelles le bénéfice monétaire net attendu des divers traitements disponibles est le plus élevé. Une fois identifié quel traitement maximise le bénéfice net moyen pour chaque niveau de  $\lambda$ , il ne reste

plus qu'à tracer la probabilité que le bénéfice net moyen soit maximisé sur l'axe des y pour les différentes valeurs de  $\lambda$ , portées sur l'axe des x. Cette probabilité n'est autre que celle qui s'attache à l'option thérapeutique dont le rendement en termes de santé gagnée est le plus élevé. Contrairement à la courbe d'acceptabilité, la frontière des meilleurs traitements évalue la probabilité que le traitement soit efficient pour différentes valeurs de l'effort social consenti dans le seul cas où celle-ci permet de maximiser simultanément le bénéfice monétaire net. Le décideur dispose d'un critère de décision clair au regard duquel il peut faire ses choix. Il sait si les avantages du nouveau traitement par rapport à ses comparateurs l'emportent sur ses inconvénients en termes de santé publique, pour le montant des sommes qu'il accepte d'investir. Cette probabilité de maximiser l'état de santé de la population sans risquer de se tromper est représentée par la proportion des résultats qui maximisent la valeur marchande du bénéfice de santé net pour différents niveaux de l'effort socialement acceptable.

### Identification des ratios coût-résultat pertinents

Les ratios coût-résultat traditionnels sont faciles à recalculer sur la base d'une telle analyse. Le point à partir duquel un traitement devient plus avantageux qu'un autre est défini par la valeur de lambda correspondant à la résolution de l'égalité entre les bénéfices monétaires nets moyens des deux traitements :

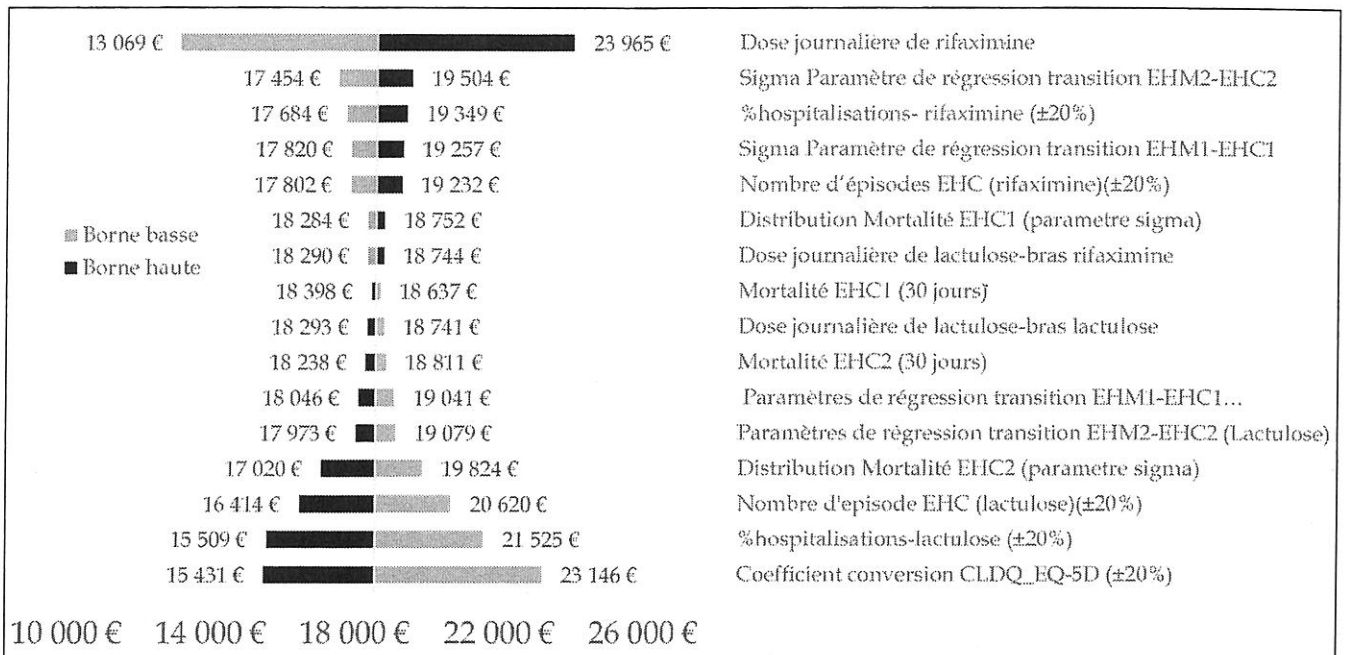
$$\overline{BMN}_2 = \overline{BMN}_1$$

$$\overline{E}_2 * \lambda^* - \overline{C}_2 = \overline{E}_1 * \lambda^* - \overline{C}_1$$

$$\lambda^* = \frac{\overline{C}_2 - \overline{C}_1}{\overline{E}_2 - \overline{E}_1} = RDCR$$

$C_i$  Coût de la nouvelle stratégie ;  $E_i$  Efficacité de la nouvelle stratégie ;  $\lambda$  Seuil de la disposition à payer ;  $\overline{BMN}_i$  Bénéfice monétaire net stratégie i.

**Figure 3 :** Diagramme Tornado : On fait varier les valeurs des paramètres à la hausse de +20% et à la baisse de -15% pour étudier la sensibilité du RDCR par rapport au résultat de l'analyse principale (18517€/Qaly).



Lorsque le choix du traitement qui contribue le plus à améliorer l'état de santé de la population, se porte sur une autre stratégie, « les points de retournement » permettent de classer les RDCR des différents traitements les uns par rapport aux autres. La borne inférieure de la fourchette de valeur pour laquelle un traitement est considéré comme optimal correspond au RDCR de ce traitement, et la borne supérieure indique du RDCR du traitement qui lui est immédiatement supérieur en termes d'efficacité.

## RÉSULTATS

### Analyse principale

Notre analyse de référence a comparé l'association du lactulose et de la rifaximine- $\alpha$  par rapport au lactulose seul dans le cadre de la prise en charge de patients souffrants d'encéphalopathie hépatique. Les résultats en termes de coûts et d'utilité à cinq ans ont été estimés.

A cinq ans, la dépense moyenne pour la prise en charge des patients traités avec rifaximine- $\alpha$  est estimée à 14411€ par patients. Pour

ce même traitement, l'utilité associée à une année de vie gagnée est quant à elle estimée à 2,094 QALYs. Lorsque qu'elle est comparée au traitement de référence, lactulose monothérapie, la prise en charge est plus coûteuse (14411€ versus 8555€, différence : 5856€), mais également plus efficace (2,094 QALYs versus 1,778 QALYs par patients, différence : 0,316 QALYs par patients). Le rapport différentiel coût-résultats qui en résulte est estimé à 18517€ pour obtenir une année de vie ajustée sur la qualité en plus.

### Analyse de sensibilité déterministe

Une analyse de sensibilité déterministe a été conduite. On a choisi de faire varier 16 facteurs clés du modèle à la hausse et à la baisse et voir l'ampleur de l'impact dû à leur variation. La dose journalière de rifaximine- $\alpha$ , le taux d'hospitalisation, et le coefficient du mapping CLDQ-EQ5D ont un impact significatif sur le RDCR quand on les fait varier autour de la valeur de l'analyse de base (18 517 €/QALY). Ses résultats sont présentés dans le diagramme en Tornado (Figure 3).

### Analyse de sensibilité probabiliste

En complément de l'analyse principale, et pour permettre de tenir compte de l'incertitude associée aux paramètres du modèle, nous avons réalisé une analyse de sensibilité probabiliste (ASP).

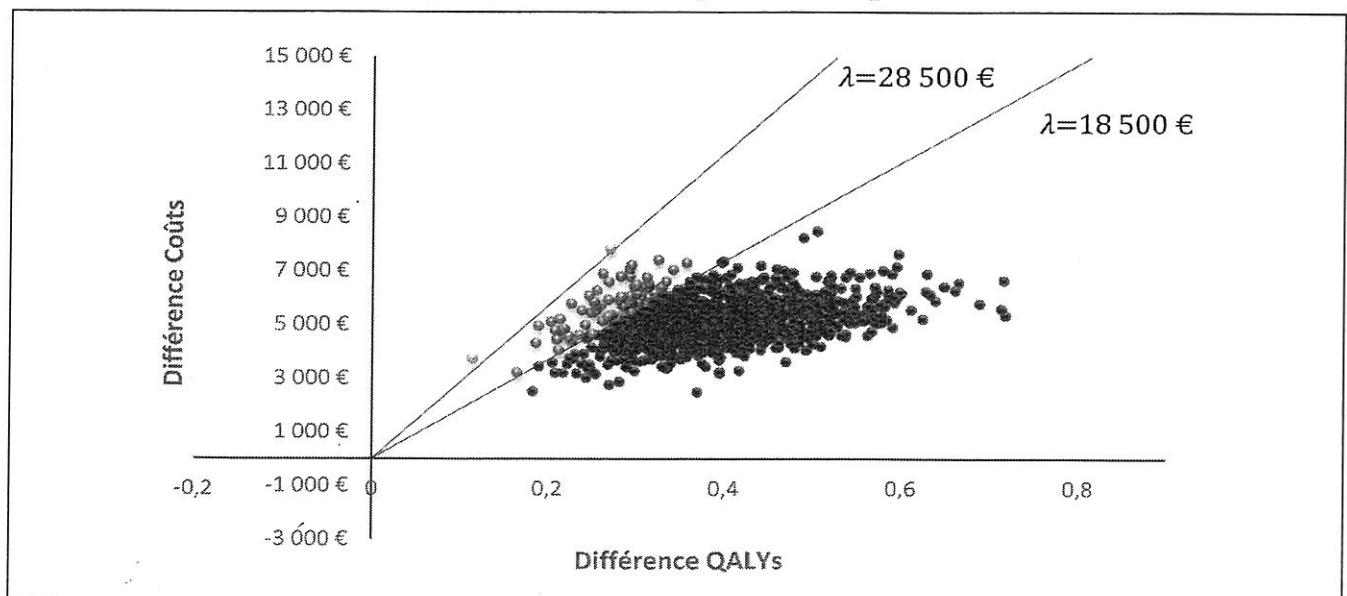
Les résultats de l'ASP en termes de coût par QALY sont présentés dans le plan coût-efficacité (Figure 4). Le ratio différentiel coût-résultat de la rifaximine- $\alpha$  par rapport à la lactulose après 5 ans de suivi est égal à 13 507 €/Qalys (IC 95% : [8887 € - 21 733€]). Dans 100% des simulations, on observe que la rifaximine- $\alpha$  est plus chère et plus efficace que la lactulose. Les deux stratégies ne peuvent être départagées sur la base de ces seules informations.

Pour faciliter la prise de décision, les résultats ont été analysés au regard l'effort financier socialement acceptable. La HAS ne donne aucune valeur de référence au regard de laquelle le rapport entre les coûts et les résultats obtenus pourrait être jugé disproportionné. Dans un premier temps nous avons utilisé la borne basse des valeurs seuils de 20 000 £ - 30 000 £ parfois mis en œuvre en Grande-Bretagne par le National Institute of Clinical Excel-

lence (NICE) (28 500 € - 43 000 €). La Rifaximine- $\alpha$  se révèle alors être efficace dans 99,8% des expérimentations faites in silico. Dans un second temps la valeur tutélaire encore plus extrême de 12 936 £ (18500 €) calculée par Claxton en 2015 [13]) a été utilisée comme seuil. La Rifaximine- $\alpha$  demeure encore efficace dans ce contexte par rapport au lactulose utilisé seul, dans 92,9% des simulations (Figure 4).

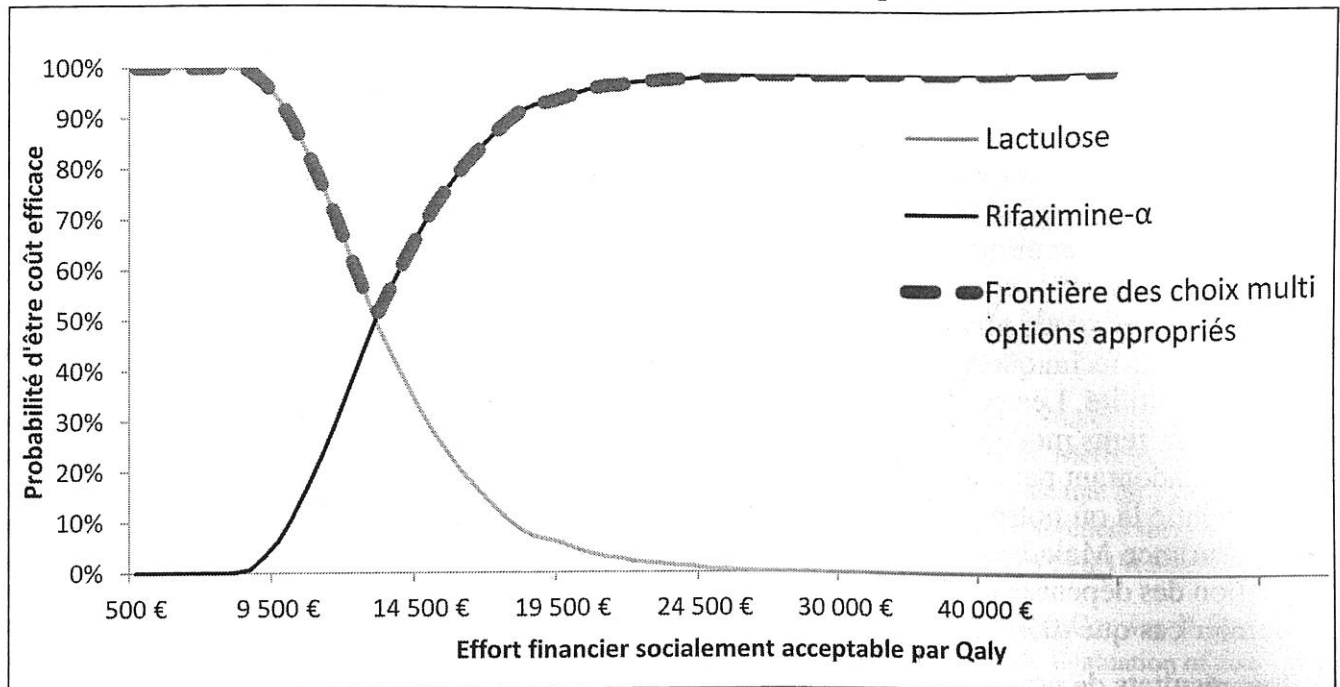
Pour caractériser l'incertitude inhérente à l'estimation de ce ratio, nous avons tracé les courbes d'acceptabilité puis construit la frontière des meilleurs traitements correspondante. Le point de « switch » entre les deux stratégies sur la frontière correspond à l'égalité des BMN moyens des deux traitements a été obtenue pour une valeur seuil de lambda de 12 985 € (Figure 5). En deçà de cette valeur seuil, le décideur sera amené à recommander l'usage de la lactulose en monothérapie. Au-delà, le bénéfice sanitaire net attendu de la rifaximine- $\alpha$  devient supérieur à celui de la lactulose, et son usage doit être privilégié en première intention compte tenu des efforts financiers que l'Etat souhaite déployer dans cette indication. Pour une valeur seuil de 12 985 €/QALYs, la probabilité que la rifaximine- $\alpha$  puisse être préférée à son compa-

**Figure 4 :** Résultats de l'analyse coût-utilité de rifaximine- $\alpha$ +lactulose versus lactulose seul au regard des seuils de disposition à payer britanniques dans le plan coût-efficacité.





**Figure 5 :** Frontière des choix multi options appropriés et identification de la stratégie efficace en fonction de la valeur de l'effort financier socialement acceptable.



rateur n'est que de 51,4%. Autant dire que le décideur a autant de chance d'avoir raison qu'il n'a de risque d'avoir tort. La valeur sociale que l'on reconnaît au traitement est trop faible pour qu'il soit mis en œuvre dans des indications plus larges où son efficacité clinique, bien que moindre en raison de la loi des rendements décroissants, demeure incontestable.

## DISCUSSION

L'objectif de cette étude était d'estimer le rapport coût-résultat de l'utilisation de la rifaximine-α en association avec la lactulose comparativement à l'usage de la lactulose seul, dans la prévention des récurrences d'EHC chez les patients cirrhotiques ayant déjà présenté au moins deux épisodes d'EHC. Elle constitue, à notre connaissance, la première analyse de ce type réalisée pour cette indication pour la France. L'analyse centrale montre que la rifaximine-α est plus coûteuse et plus efficace que la lactulose utilisée en monothérapie, et le ratio différentiel coût-résultat à cinq ans corres-

pondant a été estimé à 12 985 €/QALYs. L'analyse probabiliste confirme ces résultats avec un RDCR de 13 507 €/QALY (IC95% : [8887€ - 21733€]). Ces ratios peuvent être examinés à la lumière des seuils adoptés par le NICE en Grande-Bretagne dont la rigueur peut aboutir au refus de soins : une doctrine que la France a toujours refusé de faire sienne. Tant bien même, on accepterait de transposer les règles les plus extrêmes du NICE à la France en considérant qu'un traitement pour être déclaré efficace devrait avoir un rapport coût efficacité inférieur à 20 000 £ soit (28 500 €), la rifaximine dans ce cas extrême, serait encore efficace par rapport au traitement compassionnel dans 99,8% des simulations exécutées et dans 100% des cas si la borne supérieure de 30 000 £ soit 43 000 € était jugée pertinente. La construction des courbes d'acceptabilité sociale et de la frontière des meilleurs traitements permet de conclure que pour toute valeur supérieure à 12 985 €, le décideur est amené à utiliser la rifaximine-α en première intention.

Au moins trois études similaires ont été conduites dans cette indication en Europe, l'une

au Pays-Bas [14], la seconde au Royaume-Uni [15, 16], la dernière en Belgique [17]. Ces analyses ont conclu à l'efficacité de rifaximine- $\alpha$ , mais elles présentent des RDCR supérieurs à celui que nous avons obtenu. Dans le cadre des modèles réalisées pour la Belgique et pour l'Angleterre, la dominance forte de rifaximine- $\alpha$  a même été démontrée. Les différences avec nos estimations s'expliquent d'abord par les spécificités propres à ces pays, que ce soit quant à la perspective retenue pour le calcul des coûts ou la nature des techniques mise en œuvre pour modéliser l'utilité. Les perspectives adoptées dans ces différents modèles varient, le modèle hollandais adoptant par exemple une perspective sociétale là où notre analyse retient celle de l'Assurance Maladie, ce qui entraîne une estimation des dépenses plus importantes dans le premier cas que dans le second.

Les résultats de notre analyse doivent être interprétés en tenant compte des limites qu'elle comporte.

Les données cliniques utilisées dans le cadre de notre modélisation n'ont été extraites que d'un seul essai randomisé et d'un suivi post thérapeutique en ouvert. Il est possible que les données mobilisées ne reflètent pas des résultats qui auraient pu être observés dans d'autres études. La mobilisation de données issues de plusieurs essais randomisés et leur synthèse dans le cadre d'une méta-analyse aurait permis d'intégrer des estimations plus robustes de l'efficacité clinique des stratégies considérées. Notons toutefois qu'au moment où cette étude a été réalisée il n'existait à notre connaissance autre aucun essai randomisé portant sur le produit et qu'aucune revue systématique de la littérature n'était disponible. Ce n'est qu'en 2015, que la première méta-analyse a été publiée dans l'indication encéphalopathie hépatique Zhu *et al.* [18].

Notre analyse compare la prise en charge thérapeutique des encéphalopathies hépatiques par rifaximine- $\alpha$  et celle par lactulose seule. Une troisième alternative thérapeutique, la néomycine aurait pu être considérée. D'autant

qu'elle a fait l'objet d'un essai randomisé double-aveugle [19]. Ce traitement n'a pas été jugé pertinent, dans la mesure où il n'a pas reçu d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, et qu'il n'a pas démontré une supériorité par rapport au placebo et qu'il présente une toxicité importante [20]. Les effets indésirables associés au traitement des patients n'ont pas été pris en compte dans la modélisation. Bien que cela puisse conduire à la fois à une sous-estimation des dépenses de prise en charge ainsi qu'à une surestimation de l'efficacité des thérapies, la décision de ne pas intégrer ces données s'appuie sur le fait qu'aucune différence significative entre les deux traitements en termes d'incidence d'effets indésirables n'a été observée dans l'essai randomisé RFHE3001. Nous estimons que cela ne modifie pas les conclusions de notre étude.

L'estimation des coefficients d'utilité associés aux différents états de santé a été réalisée à l'aide de plusieurs sources de données et repose sur de nombreuses hypothèses. La robustesse des données d'utilité du modèle devra être améliorée à l'aide de nouvelles mesures de qualité de vie obtenues dans le cadre d'un ou plusieurs essais randomisés double-aveugle. En l'absence de données de ce type, la prise en compte de l'incertitude associée à ces paramètres dans le cadre de l'analyse de sensibilité probabiliste accroît la robustesse des résultats observés. Nous jugeons minime l'impact de ces limites sur les conclusions de notre étude.

## RÉFÉRENCES

- [1] Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, *et al.* Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-35.

- [2] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, *et al.* Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010 Mar 25;362(12):1071–81.
- [3] Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS, *et al.* Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Oct;34(8):853–61.
- [4] Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FF, Sheikh MY, Frederick RT, *et al.* Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2014 Aug;12(8):1390–7.e2.
- [5] Chautant F. Evaluation de l'utilisation de la rifaximine dans la prise en charge de l'encephalopathie hepatique du patient cirrhotique au chu de toulouse [Internet]. Universite de limoges; 1986 [cited 2015 Dec 7]. Available from: <http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/53adaa5a-261f-4438-8152-4ce055f18a1c/blobholder:0/P20133355.pdf>
- [6] HEVA. Rapport d'étude préparé pour Norgine et Alfa Wassermann Analyse des hospitalisations avec encéphalopathie hépatique au. 2015;
- [7] HAS. Guide Méthodologique: Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2011.
- [8] Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1986;3(1):75–82.
- [9] Briggs A. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. 1 edition. Oxford: Oxford University Press, USA; 2006. 250 p.
- [10] Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak.* 2013 Aug;33(6):743–54.
- [11] Schoenfeld D. Partial Residuals for The Proportional Hazards Regression Model. *Biometrika.* 1982;69(1):239–41.
- [12] Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G, O'Brien BJ. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak.* 2002 Aug;22(4):290–308.
- [13] Claxton K, Martin S, Soares M, Rice N, Spackman E, Hinde S, *et al.* Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technol Assess.* 2015 Feb;19(14):1–504.
- [14] Whitehouse J, Berni E, Conway P, Radwan A, Brown RS, Currie CJ. Evaluation of cost-effectiveness and societal impact of rifaximin- $\alpha$  550mg in the reduction of recurrence of overt hepatic encephalopathy in the Netherlands. *ISPOR*; 2015.
- [15] Berni E, Poole CD, Conway P, Radwan A, Currie CJ, Whitehouse J. Cost effectiveness of rifaximin- $\alpha$  550mg in the reduction of recurrence of overt hepatic encephalopathy in United Kingdom. *ISPOR*; 2015.
- [16] Poole CD, Berni E, Conway P, Radwan A, Currie CJ. Evaluation of The Cost Effectiveness of Rifaximin- $\alpha$  550mg In The Reduction of Recurrence of Overt Hepatic Encephalopathy In Sweden. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2015 Nov;18(7):A626.
- [17] Berni E, connolly M, Whitehouse J, Conway P, Radwan A, Currie CJ. Evaluation of cost-effectiveness of rifaximin- $\alpha$  550mg in the reduction of recurrence of overt hepatic encephalopathy in the Belgium. *ISPOR*; 2015.
- [18] Zhu G-Q, Shi K-Q, Huang S, Wang L-R, Lin Y-Q, Huang G-Q, *et al.* Systematic review with network meta-analysis: the comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Apr;41(7):624–35.

- [19] Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, *et al.* Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology*. 1992 Dec;39(6):542-5.
- [20] Francoz C, Durand F. Encéphalopathie hépatique : comment optimiser la prise en charge en réanimation ? *Réanimation*. 2007 Oct;16(6):498-503.