

REES



*Réseau d'Evaluation en
Economie de la Santé*

ALFA WASSERMANN



Analyse Coût-Résultat de la Rifaximine- α

Pr Robert Launois

Elyonore Tsakeu

15/07/2015

Réalisé pour les laboratoires Alfa Wassermann et Norgine

Liste des abréviations

EH	Encéphalopathie hépatique
EHC	Encéphalopathie hépatique clinique
EHM	Encéphalopathie hépatique minimale
HAS	Haute Autorité de Santé
ITT	Intention de traiter
SIEHMN	Société internationale pour l'Encéphalopathie hépatique et le métabolisme du nitrogène
QALY	Années de vie ajustées sur la qualité
ECR	Essai contrôlé randomisé
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
CHAID	Chi-squared Automatic Interaction Detection
SG	Pari standard
TTO	Marchandage temps
CLDQ	Cirrhose

Table des matières

Liste des abréviations	i
Table des matières	ii
Liste des tableaux	iv
Liste des figures.....	iv
LISTES DES ILLUSTRATIONS	v
INTRODUCTION.....	1
1. CHOIX STRUCTURANTS	2
1.1. Perspective adoptée	2
1.2. Population cible.....	2
1.3. Contexte.....	2
1.4. Comparateurs.....	3
1.5. Horizon temporel.....	3
1.6. Actualisation.....	4
1.7. Stratification de la maladie	4
1.8. Description du modèle.....	5
1.9. Données sources	6
2. MODÉLISATION DE L'EFFICACITÉ CLINIQUE	7
2.1. Choix des modèles de prévisions paramétriques	7
2.1.1. Prévision de la survenue de nouveaux épisodes d'encéphalopathie clinique à partir des données observées dans les essais	7
2.1.2. Prévision d'un retour à une forme minimale d'encéphalopathie à partir des données des essais	17
2.1.3. Prévision d'évolution vers un décès	17
2.2. Calcul des probabilités de transition.....	25
3. MODÉLISATION DE L'EFFICIENCE ÉCONOMIQUE	27
3.1. Estimation des coûts.....	27
3.1.1. Coûts des médicaments	27
3.1.2. Coûts d'un épisode d'encéphalopathie clinique	28
3.1.3. Coûts des phases d'encéphalopathie minimale	28
3.1.4. Coûts des évènements indésirables.....	28
3.1.5. Coûts indirects	29
3.2. Valorisation des états de santé.....	29

3.2.1.	Coefficient de qualité de vie des états d'encéphalopathie hépatique clinique (EHC et EHC2)	29
3.2.2.	Coefficient de qualité de vie des états d'Encéphalopathie minimale (EHM1 et EHM2)	34
3.2.3.	Coefficients de qualité de vie associés aux événements indésirables.....	38
4.	VARIABLES DE SORTIE DU MODÈLE.....	38
4.1.1.	Ratio différentiel coût résultat (RDCR).....	39
4.1.2.	Courbe retraçant la proportion de résultats efficaces (CPRE).....	39
5.	ANALYSES DE SENSIBILITÉ.....	40
5.1.	Analyse de sensibilité déterministe.....	40
5.2.	Analyse de scénarii.....	41
5.3.	Analyse de sensibilité probabiliste.....	41
6.	RÉSULTATS DU MODÈLE.....	43
6.1.	Situation initiale de référence.....	43
6.2.	Analyse de sensibilité.....	43
6.2.1.	Méthode des Scénarii.....	43
6.2.2.	Analyse de sensibilité probabiliste.....	44
	CONCLUSION.....	46
	BIBLIOGRAPHIE.....	47
	ANNEXES.....	49

Liste des tableaux

Tableau 1 : Estimateurs de l'adéquation des distributions paramétriques.....	10
Tableau 2 : Paramètres de la distribution log-normale utilisée pour prédire le temps médian jusqu'à l'apparition du premier épisode d'EHC	10
Tableau 3 : Estimateurs de la forme fonctionnelle s'ajustant au mieux aux données expérimentales du délai jusqu'à l'apparition d'un épisode ultérieur d'EHC (nouveaux patients RFHE3002).....	14
Tableau 4 : Paramètres de la loi log-normale utilisée pour prédire le délai jusqu'à l'apparition d'un épisode ultérieur d'EHC.....	15
Tableau 5 : Estimateurs de la forme fonctionnelle s'ajustant au mieux aux données expérimentales du délai jusqu'à survenue d'un décès chez les patients en phase d'encéphalopathie minimale pour la première fois (EHM1)	19
Tableau 6 : Paramètres de la loi log-normale offrant le meilleur ajustement par rapport au délai observé avant la survenue d'un décès chez les patients présentant une EH minimale (EHM1) RFHE3002)	20
Tableau 7 : Estimateurs de la forme fonctionnelle s'ajustant au mieux aux données expérimentales disponibles pour prédire le délai de survenue d'un décès dans les épisodes ultérieurs d'encéphalopathie minimale.....	21
Tableau 8 : Paramètres estimés de la loi Weibull du délai jusqu'à la survenue d'un décès chez les patients ayant une encéphalopathie hépatique minimale RFHE3002)	22
Tableau 9 : comparaison des taux de mortalité observés dans les études RFHE3001, RFHE3002 et CPRD, du taux de mortalité ajustée des survivants au premier épisode d'EHC et du taux de mortalité observée dans l'étude de Toulouse.....	24
Tableau 10 : Illustration du calcul des probabilités de transition	26
Tableau 11 : Coefficients de qualité de vie des états de santé définis par le score de Conn obtenus en utilisant la méthode du pari standard.....	33
Tableau 12 : Estimations des coefficients de qualité de vie de l'EQ-5D à partir du score observé du CLDQ par analyses multivariées.....	36
Tableau 13 : Variables incluses dans le diagramme de Tornado	40
Tableau 14 : Paramètres des lois de distribution utilisées dans l'analyse probabiliste	42
Tableau 15 : Situation de référence de l'analyse coût-résultat de rifaximine- α +lactulose par rapport au lactulose seul	43
Tableau 16 : Impact des taux d'actualisation et l'horizon temporel sur la valeur du RDCR	43

Liste des figures

Figure 1 : Classification SIEHMN de l'encéphalopathie hépatique par niveau de sévérité.....	4
Figure 2 : Forme réduite du modèle	5
Figure 3 : Courbe de Kaplan–Meier représentant le délai médian jusqu'à l'apparition d'un premier épisode d'encéphalopathie hépatique clinique en fonction du traitement prescrit (RFHE3001)	8
Figure 4 : Comparaison des courbes de Kaplan-Meier et des meilleurs ajustements paramétriques	10
Figure 5 : Résidus de Schoenfeld en fonction du temps médian jusqu'à l'apparition du premier épisode d'EHC dans le bras rifaximine- α (dans la partie supérieure du graphique) et dans le bras placebo (dans la partie inférieure du graphique) de l'étude RFHE3001	11

Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier retraçant le temps avant apparition du premier épisode d'EHC stratifié par sous-groupe dans les études RFHE3001 et RFHE3002, Test Log-rank, RIF 3001 vs. RIF 3002 (nouveaux patients) $p=0.268$	12
Figure 7 : Délai avant l'apparition d'un épisode d'EHC, stratifié en fonction du nombre préalable d'épisodes.....	13
Figure 8 : Délai avant l'apparition d'une EHC selon qu'il s'agit d'un premier épisode ou d'un épisode ultérieur d'EHC	14
Figure 9 : Courbes de Kaplan-Meier retraçant le temps avant apparition d'un épisode ultérieur d'EHC dans le groupe rifaximine- α et dans le groupe placebo (nouveaux patients de l'étude RFHE3002).....	15
Figure 10 : Comparaisons des courbes de Kaplan-Meier retraçant le temps médian avant la survenue d'un premier épisode d'EHC, stratifiées en fonction des sous-groupes de l'étude RFHE3002.....	18
Figure 11 : Comparaison des courbes de Kaplan Meier et des courbes de survie des meilleurs ajustements (log-normale pour EHM1 et Weibull pour EHM2).....	20
Figure 12 : Comparaison de la mortalité estimée (RFHE3001), de la mortalité totale observée (RFHE3002) et de la mortalité toutes causes des patients EHC du CPRD (censurée à gauche à 11 mois après le premier épisode d'EHC (ajustée en fonction des caractéristiques initiales des patients RFHE3002) et censurée à droite après greffe de foie)	23
Figure 13 : Représentation des probabilités de transition dans modèle de Markov élémentaire.....	25
Figure 14 : Différences des scores CLDQ par domaine et du score global entre le groupe rifaximine- α et le groupe placebo.....	34
Figure 15 : Courbes de régression de l'utilité de l'EQ-5D estimée à partir du SF-12 en fonction des scores observés du CLDQ	35
Figure 16 : Positionnement des différences de moyennes dans le plan coût-efficacité.....	44
Figure 17 : Courbe d'acceptabilité des résultats.....	45
Figure 18. Frontière d'acceptabilité multi-option.	46

LISTES DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1 : Description des états de santé utilisés dans le cadre des techniques du marchandage temps (TTO) et du pari standard (SG).....	30
Illustration 2 : Coefficients de qualité de vie après un épisode d'EHC obtenus par la technique du standard gamble et stratifiés en fonction des niveaux du score de Conn	33
Illustration 3 : Estimation du modèle généralisé de l'EQ-5D (variable dépendante) comme fonction de du score du CLDQ sur des mesures répétées	37
Illustration 4 : Cheminement des méthodes mises en œuvre pour estimer les coefficients d'utilité.....	38

INTRODUCTION

L'encéphalopathie hépatique (EH) est un syndrome neuropsychiatrique complexe qui survient le plus souvent dans un contexte de dysfonctionnement hépatique aiguë ou chronique. C'est une des complications sévères de la cirrhose de foie avec une mortalité à un an proche de 40%. Cette pathologie entraîne progressivement une perte d'autonomie des patients qui en sont atteints au fur et à mesure de l'accroissement de sa sévérité. Le coût de sa prise en charge représentait plus de 40 millions d'euros des dépenses de l'assurance maladie en 2013. 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- α est le premier traitement ayant fait l'objet d'un développement clinique dans l'encéphalopathie hépatique clinique (EHC), qui répond aux recommandations actuelles. La rifaximine- α est indiquée dans la prévention des rechutes d'épisodes d'EHC chez les patients adultes. Sa place dans la stratégie thérapeutique est solidement étayée par les résultats des études cliniques disponibles et la qualité du niveau des preuves avancées. Niveau explicitement reconnu par les recommandations européennes de 2014, puisque la note attribuée à la démonstration de l'efficacité de la rifaximine- α dans la prévention des épisodes d'EHC en association au lactulose était de niveau A (élevé) dans la classification GRADE.

L'objectif de cette étude est d'évaluer le rapport coût-efficacité de la rifaximine- α en combinaison au traitement standard (lactulose) par rapport au traitement standard seul dans la prévention des récurrences d'EHC, chez les patients ayant déjà présenté au moins deux épisodes d'EHC.

L'analyse coût-efficacité de cette association a déjà été faite par Norgine pour les populations anglaises et belges. Notre étude a adapté la méthodologie mise en œuvre dans ces travaux au contexte français en utilisant les données de l'étude avant-après menée au CHU de Toulouse sur les patients cirrhotiques ayant déjà présenté au moins deux épisodes d'EHC (Chautant, 2013). Cette étude fournit les données épidémiologiques nécessaires pour étudier la spécificité des prises en charge dans un contexte français, elle a été complétée par l'exploitation de la base de données PMSI 2014 dont ont été extraites les données de coûts qu'il était nécessaire de

documenter pour évaluer les dépenses en se plaçant dans la perspective de l'assurance maladie. Les informations cliniques ont été extraites des essais pivots RFHE3001 et RFHE3002.

1. CHOIX STRUCTURANTS

1.1. Perspective adoptée

La perspective adoptée dans cette étude est celle de l'assurance maladie qui, dans le cas d'espèce, prend en charge la totalité des coûts des soins, puisque l'encéphalopathie est classée en affection de longue durée (ALD). Le modèle prend en compte les dépenses de médicaments et les soins ambulatoires et les hospitalisations.

1.2. 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'encéphalopathie hépatique associés à cette pathologie, caractérisés par un score de Conn ≥ 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. Cet âge est cohérent avec l'âge moyen des patients hospitalisés pour encéphalopathie hépatique en 2013 à l'échelle nationale, 62,7 ans (PMSI, 2014). L'âge initial de la cohorte de patients dont l'évolution a été simulée dans le modèle est de 62 ans.

1.3. Contexte

L'efficacité de la rifaximine- α a été démontrée dans l'essai contrôlé en double aveugle de Phase III, RFHE3001. 299 patients (rifaximine- α n=140 et placebo n=159) y ont été suivis pendant 6 mois. Comme à l'accoutumée, les conditions de suivi de l'essai ne reflètent pas les conditions de prise en charge en pratique médicale quotidienne : ni l'histoire naturelle de la maladie, ni les taux de mortalité observés, ni le délai d'apparition d'un épisode d'encéphalopathie hépatique (EHC) suite à une rechute ne pouvaient prétendre refléter l'évolution des malades en condition normale d'usage ou l'efficacité des traitements dans la vraie vie.

Une seconde étude en ouvert a été mise en place pour obtenir ces informations. Cette étude, RFHE3002, a recruté une cohorte de nouveaux patients ainsi que des patients qui au cours de l'étude précédente RFHE3001, n'avaient pas présenté d'EHC durant les 6 mois de suivi, quel qu'ait été le groupe dans lequel ils avaient été affectés. Les probabilités de transition entre les différents états de santé du modèle ont été extraites de l'essai RFHE3001, des sous-groupes de

l'étude RFHE3002, et les données 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- α et les 6 mois suivants sous rifaximine- α .

La construction d'un modèle mathématique et le mélange de ces sources de données a permis de contextualiser les résultats des essais dans un contexte français. En effet, le traitement des épisodes d'EHC dépend des pratiques médicales nationales, des caractéristiques particulières des patients, et des modalités d'organisation propre à chaque système de santé, tous ces facteurs exerçant une influence sur le coût du traitement.

1.4. Comparateurs

Le scénario de base de l'analyse détermine le rapport différentiel coût-efficacité de la rifaximine- α associée au Lactulose (83,87% des patients), par rapport traitement traditionnel sans rifaximine- α , c'est-à-dire le traitement avec le lactulose seul (100% des patients), à partir des données issues de l'étude de Toulouse.

La rifaximine- α est utilisée en association avec la 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 en deuxième ligne de traitement à la rifaximine- α , pour réduire la fréquence de survenue des épisodes d'EHC.

1.5. Horizon temporel

Dans le cadre de l'analyse de sensibilité, des horizons temporels plus courts ont été pris en considération à savoir 2 ans, et 5 ans.

Compte tenu de la durée de suivi de l'essai RFHE3001, la longueur du cycle adoptée a été d'un mois (30,4 jours); celle-ci est suffisamment courte pour que les résultats ne soient pas surestimés. Compte tenu de ce constat, la correction demi-cycle n'a pas été appliquée dans le modèle.

Les effets du traitement ont été mesurés en termes d'années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie ce qui permet de combiner les effets attendus du traitement à la fois en termes de longévité et de qualité.

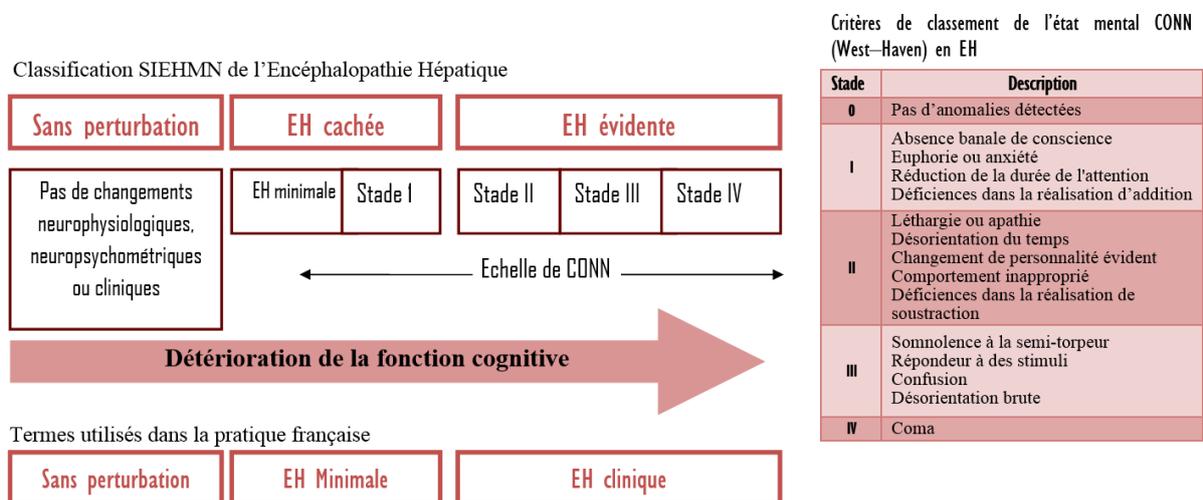
1.6. Actualisation

Conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), un taux d'actualisation annuel de 4% a été retenu pour calculer les coûts et les résultats. Trois autres scénarios sont testés pour analyser la sensibilité des résultats au changement de la valeur de ce paramètre: absence d'actualisation (0%) et actualisation majorée à 6% et taux d'actualisation communément utilisé à l'étranger (3%).

1.7. Stratification de la maladie

La sévérité de l'encéphalopathie hépatique est quantifiée à l'aide de l'échelle de Conn dont les scores augmentent avec la gravité des atteintes. La société internationale pour l'encéphalopathie hépatique et le métabolisme du nitrogène (SIEHMN) stratifie les stades de sévérité de la maladie en distinguant trois catégories de patients les patients « sans perturbation », les patients stabilisés en phase d'encéphalopathie hépatique « minimale » ou « cachée » (pour un score de Conn de 0 ou 1), les patients traversant une phase d'encéphalopathie hépatique clinique ou « évidente » (pour un score de Conn de 2, 3 ou 4) (Gitlin, Lewis, & Hinkley, 1986).

Figure 1 : Classification SIEHMN de l'encéphalopathie hépatique par niveau de sévérité



Source : Adaptée du rapport Norgine Belgique

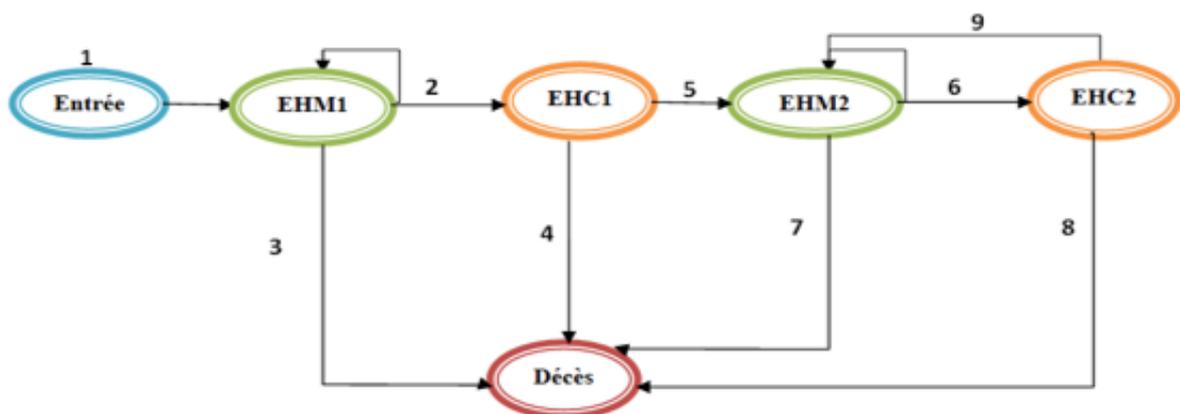
Les termes « cachée » (*covert*) et « évidente » (*overt*) ont été adaptés au contexte européen par les experts par les expressions suivantes : Encéphalopathie hépatique minimale EHM et Encéphalopathie hépatique clinique EHC (cf. Figure 1). Après un épisode d'EHC, le patient se stabilise dans une phase d'encéphalopathie hépatique minimale (EHM).

1.8. Description du modèle

Les états de santé du modèle reflètent la progression de la maladie au fil des épisodes d'EHC. S'il a été prouvé dans l'étude RFHE3001 que la rifaximine- α repoussait dans le temps la survenue du premier épisode d'encéphalopathie hépatique clinique, son effet sur la progression de la cirrhose et la survie n'a pas été démontré. L'évolution de la cirrhose de foie n'est pas infléchiée par les traitements mis en œuvre dans l'encéphalopathie hépatique. La progression de la maladie à long terme et la mortalité qui lui est associée ont été modélisées à partir de l'étude RFHE3002. Par hypothèse, il a été admis que les épisodes ultérieurs d'EHC ne pouvaient survenir qu'après une stabilisation de l'état de santé du malade et un passage par une phase d'encéphalopathie hépatique minimale (EHM).

Les états d'EHM (EHM1 et EHM2), ont été définis par un score de Conn de 0 ou 1 (Figure 1). Les états d'EHC (EHC1 et EHC2) ont été définis conformément aux critères adoptés dans l'étude pivot par une augmentation du score de Conn d'un niveau 0 ou 1 à un niveau ≥ 2 ou par le passage du score de Conn du niveau 0 au niveau 1 associé à une augmentation de 1 unité sur l'échelle mesurant le nombre d'astérisis. Au début de la simulation tous les patients sont en de rémission (EHM1).

Figure 2 : Forme réduite du modèle



1. Au début de la modélisation, le patient est en rémission (EHM)
2. Probabilité de survenue d'un premier épisode d'EHC1 après une première phase d'EHM1
3. Probabilité de survenue d'un décès après une phase d'EHM1
4. Probabilité de survenue d'un décès après un premier épisode d'EHC1
5. Probabilité d'une stabilisation sous forme d'EHM2 après survenue d'un premier épisode d'EHC1

6. Probabilité de survenue d'un deuxième épisode d'EHC2 après une stabilisation EHM2
7. Probabilité de survenue d'un décès après une seconde phase d'EHC2
8. Probabilité de survenue d'un décès après la survenue d'un nouvel épisode d'EHC2
9. Probabilité d'une nouvelle stabilisation EHM après la survenue d'un nouvel épisode d'EHC2

Au cours du premier cycle de suivi, l'état du patient peut rester stable, ce qui correspond à une encéphalopathie cachée ou minimale (EHM1), ou il peut s'aggraver en prenant la forme d'une encéphalopathie clinique (EHC1) qui dans certains cas, peut entraîner un décès dans les 30 jours. Au cours du cycle suivant, la situation du patient se stabilise à nouveau. L'encéphalopathie hépatique redevient minimale (EHM2) (cf. Figure 2).

Les patients peuvent alors soit rester dans cet état, soit progresser vers un nouvel épisode d'EHC (EHC2) ou décéder. Après la survenue de ce nouvel épisode, ils peuvent également décéder dans les trente jours ou de nouveau se stabiliser en présentant, au cycle suivant, le tableau clinique d'une encéphalopathie hépatique minimale (EHM2).

La durée du cycle de Markov (défini comme étant égal 30,4 jours exactement) a été choisie parce qu'elle permettait de reproduire le séquençage des visites dans l'étude pivot. Elle est assez courte pour que les résultats ne soient pas surestimés et pour que les consommations de ressources des patients puissent être mesurées.

Le modèle de Markov a été développé sous Microsoft® Excel 2013.

1.9. Données sources

Les données cliniques sur lesquelles le modèle repose ont été extraites des études pivots anglaises et de l'étude de Toulouse. Le critère principal de l'étude était le délai entre le début du traitement et l'apparition du premier épisode d'encéphalopathie hépatique clinique (EHC). L'épisode d'encéphalopathie hépatique clinique a été identifié au moyen du score de Conn, et caractérisé par un passage du stade 0 ou 1 au stade 2 de cette échelle, ou pour sujets entrés dans l'étude avec un score de Conn à 1, par une augmentation du score de Conn quel qu'en soit le niveau associé à une augmentation du score d'astérisis d'un échelon.

2. MODÉLISATION DE L'EFFICACITÉ CLINIQUE

2.1. Choix des modèles de prévisions paramétriques

Les probabilités de transition entre les états d'EHC et d'EHM ont été calculées à partir des résultats de l'essai clinique randomisé en double aveugle RFHE3001 et de l'essai en ouvert RFHE3002.

2.1.1. Prévision de la survenue de nouveaux épisodes d'encéphalopathie clinique à partir des données observées dans les essais

2.1.1.1. *Prévisions d'évolution d'une première encéphalopathie minimale (EHM1) vers l'apparition d'un premier épisode d'EHC (EHC1)*

Le critère principal d'efficacité de l'étude clinique RFHE3001 a été utilisé pour modéliser le délai de survenue du premier épisode d'EHC (Figure 3). 22,1% des 140 patients du groupe traité par rifaximine- α soit 31 sujets ont eu un nouvel épisode d'EHC contre 45,9% des 159 patients du groupe placebo soit 73 individus. Le risque relatif, de développer un premier épisode d'EHC dans le groupe rifaximine- α par rapport au groupe placebo, était de 0,42 ([IC]_{95%} , 0,28 – 0,64 ; p <0,001), reflétant une réduction du risque relatif de survenue (RRR) d'un épisode d'EHC de 58% avec la rifaximine- α par rapport au placebo sur les 6 mois de l'étude. Cette réduction du risque de survenue d'un premier épisode d'EHC a été observée dans tous les sous-groupes (Bass et al., 2010).

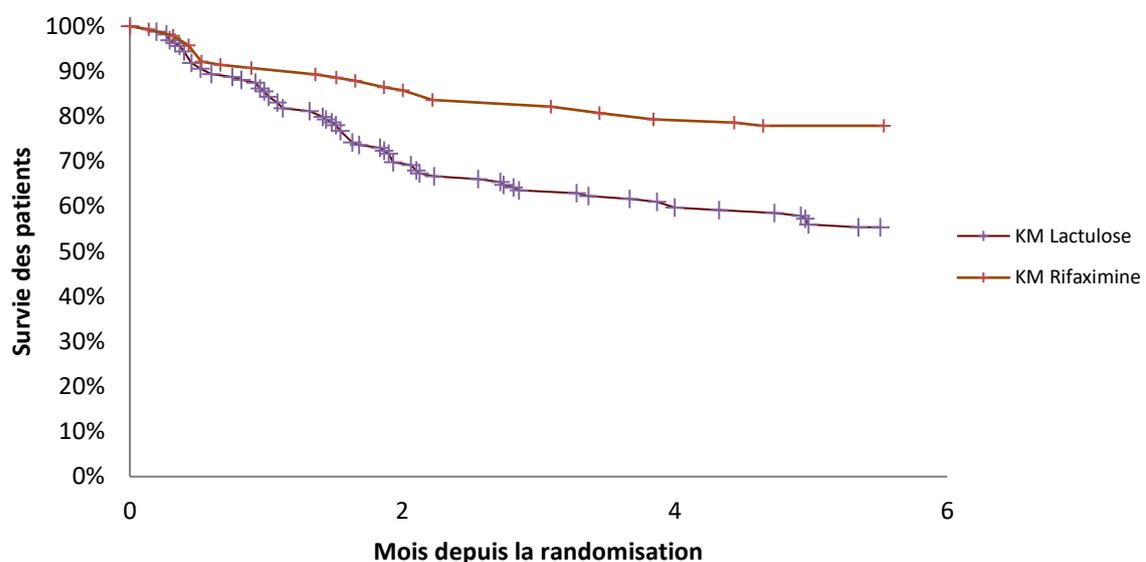
Les formes fonctionnelles spécifiques qui peuvent être retenues pour ajuster les courbes de survie sans épisode d'EHC aux données de l'essai ont un impact significatif sur les résultats du modèle pour chacun des traitements analysés. Par conséquent, les distributions paramétriques doivent être sélectionnées sur la base d'un processus rigoureux pour éviter les biais. Ces distributions doivent, pour obtenir des projections vie entière acceptables, non seulement s'ajuster à court terme de façon satisfaisante aux données observées, mais il est nécessaire qu'elles fournissent aussi à long terme des résultats plausibles sur le plan clinique (Latimer, 2013).

Le délai jusqu'à la survenue d'un premier épisode d'EHC a été modélisé en utilisant un modèle de survie paramétrique à risque proportionnel (PH) avec une seule covariable indiquant le groupe de traitement administré (rifaximine- α ou placebo). Les durées de survie ont été

censurées à droite à partir du 70^{ème} jour (le dernier jour autorisé pour l'évaluation) de l'étude RFHE3001.

Les probabilités de transition variables dans le temps ont été estimées à partir des rapports de risques instantanés sur la base de la méthode proposée par Briggs¹ et al. (Briggs, Sculpher, & Claxton, 2006).

Figure 3 : Courbe de Kaplan–Meier représentant le délai médian jusqu'à l'apparition d'un premier épisode d'encéphalopathie hépatique clinique en fonction du traitement prescrit (RFHE3001)



Source : rapport Norgine, NICE (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, February 2015, NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, 2013, NICE. et al., 19 June 2013)

Les techniques utilisées pour justifier les méthodes de modélisation de survie choisies sont suivantes (Latimer, 2013):

1. La comparaison graphique. Pour un certain nombre d'évaluateurs, l'inspection visuelle est souvent la seule justification du modèle paramétrique choisi. Lorsque la fonction paramétrique adoptée « colle au mieux » aux données de la courbe de Kaplan Meier, il est classique de l'accepter comme étant la forme fonctionnelle la plus appropriée sans qu'aucune autre justification ne soit donnée.

2. Tests statistiques. Une foule de tests statistiques, de graphiques, et d'analyses est utilisée pour justifier le choix des modèles paramétriques. Nous ne les avons pas toutes mises

¹ Pour en savoir plus, ces formules sont détaillées aux pages 55 et 56

en œuvre. Le critère d'information d'Akaike (AIC) et le critère d'information bayésien (BIC) fournissent des preuves suffisantes pour juger de l'adéquation relative des différents ajustements paramétriques qu'il est possible d'opérer par rapport à la répartition dans le temps des données observées. Le logarithme de la courbe de risque cumulé apporte une première information pour déterminer quels sont les modèles paramétriques compatibles avec les risques observés, notamment son utilisation permet de se prononcer sur le bien-fondé de l'hypothèse de hasard proportionnel (HP). L'adoption de cette hypothèse pourrait permettre d'obtenir la courbe de survie globale du nouveau traitement à partir de la courbe de l'ancien traitement en multipliant celle-ci par le rapport des risques instantanés.

3. Validité clinique et données externes. L'évaluation de la pertinence clinique de la partie extrapolée de la courbe de survie était très rare. Il est difficile d'obtenir des informations sur la durée de l'effet d'un nouveau traitement, mais une analyse des risques observés est faite dans les essais sur un horizon plus court. L'opinion des cliniciens et la plausibilité biologique des phénomènes attendus sont autant de facteurs à prendre en compte pour évaluer la validité de l'extrapolation des courbes. Les données extérieures aux essais doivent être repérées grâce à des revues de littérature systématiques et utilisées pour estimer la validité externe des modèles de survie ajustés à long terme.

4. Évaluation systématique. Quelle que soit la distribution retenue, le choix de celle-ci doit être justifiée comparativement aux résultats obtenus dans le cadre d'hypothèses alternatives, et la remise en cause de ceux-ci au regard de ceux qui auraient pu être obtenus dans le cadre d'un jeu d'hypothèses différentes n'est pas à écarter.

Ont été testées les distributions suivantes :

- Exponentiel
- Weibull
- Log-normale
- Log-logistique
- Gamma

Trois tests statistiques ont permis de déterminer quel était le meilleur ajustement possible : le logarithme de la fonction de vraisemblance, le critère d'information d'Akaike (AIC, Akaike Information Criterion), le critère d'information bayésien (BIC, Bayesian Information Criterion).

Plus la valeur de ces critères est basse, meilleur est l'ajustement aux données. Au regard de ce critère, le choix de la loi log-normale nous semble justifié (tableau 1).

Tableau 1 : Estimateurs de l'adéquation des distributions paramétriques

	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
Log-normale	299	-748,68	1499,36	1503,09
Log-logistique	299	-752,93	1507,87	1511,60

Source : Extrait du rapport Norgine, Belgique

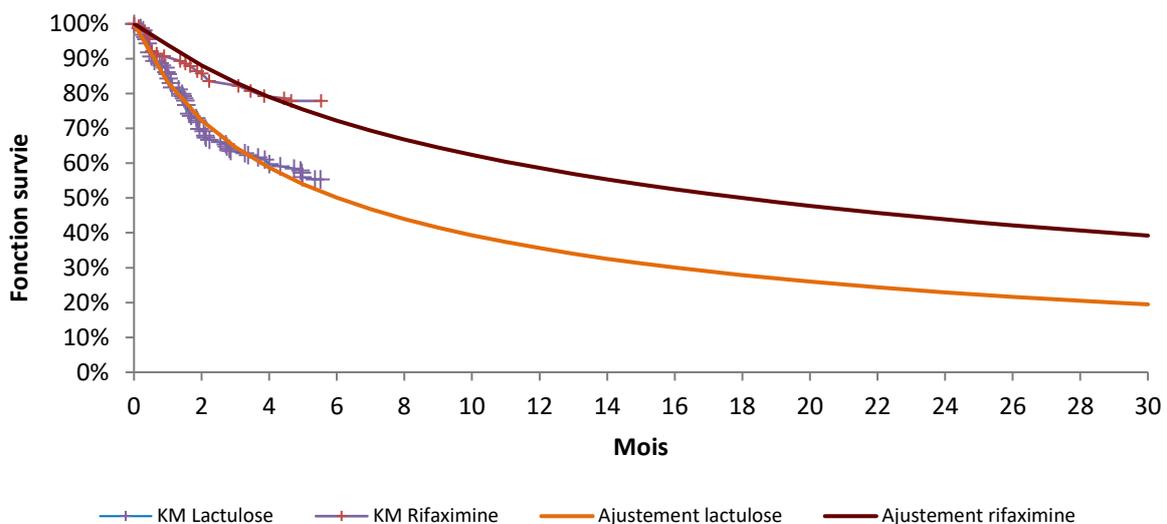
Tableau 2 : Paramètres de la distribution log-normale utilisée pour prédire le temps médian jusqu'à l'apparition du premier épisode d'EHC

_t	Coef.	Écart-type.	Z	P>Z	Borne inf.	Borne sup
RIF	1,0944	0,2686	4,07	0	0,5679	1,6210
_cons	1,7959	0,1767	10,16	0	1,4496	2,1422
/ln_sig	0,6235	0,0763	8,17	0	0,4739	0,7731

Source : rapport Norgine, NICE

Ces paramètres permettent de tracer graphiquement les courbes des distributions log-normales correspondantes et de les comparer visuellement, aux données expérimentales de Kaplan-Meier comme représentées dans la Figure 4.

Figure 4 : Comparaison des courbes de Kaplan-Meier et des meilleurs ajustements paramétriques



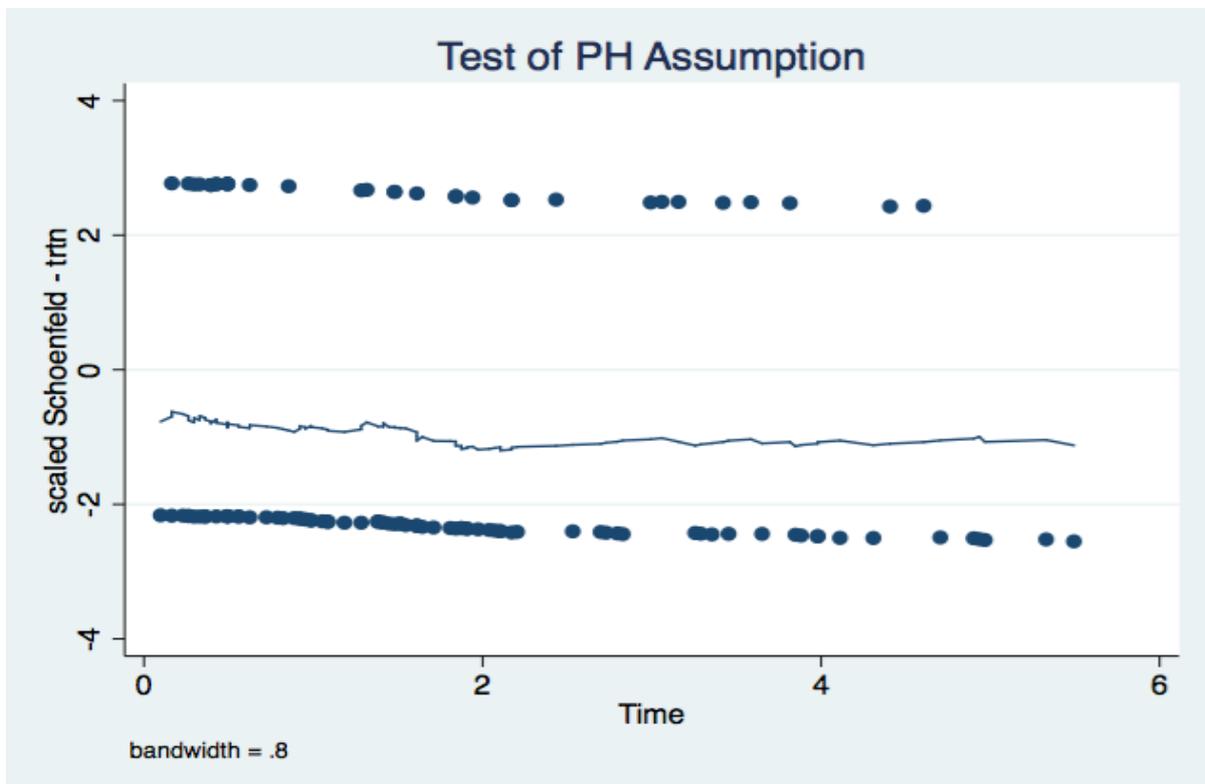
Source : Données extraites du rapport Norgine, NICE

2.1.1.2. Hypothèse de risque proportionnel et maintien de l'efficacité thérapeutique à long terme

Pour vérifier l'hypothèse de risque proportionnel au cours de la période de suivi de 6 mois dans l'étude RFHE3001, un modèle de Cox a été développé. Le but était de rechercher si il existait une corrélation entre les résidus Schoenfeld et la durée de survie chez les patients ayant présenté un premier épisode d'encéphalopathie clinique (Schoenfeld, 1982). Le résultat de cette analyse est présenté dans la

Figure 5. Il n'y a pas de corrélation significative entre le traitement et les résidus de Schoenfeld ($p = 0,1865$); une observation qui est confortée par le tracé horizontal des données. Par conséquent, la falsification de l'hypothèse de risque proportionnel ne peut être établie.

Figure 5 : Résidus de Schoenfeld en fonction du temps médian jusqu'à l'apparition du premier épisode d'EHC dans le bras rifaximine- α (dans la partie supérieure du graphique) et dans le bras placebo (dans la partie inférieure du graphique) de l'étude RFHE3001

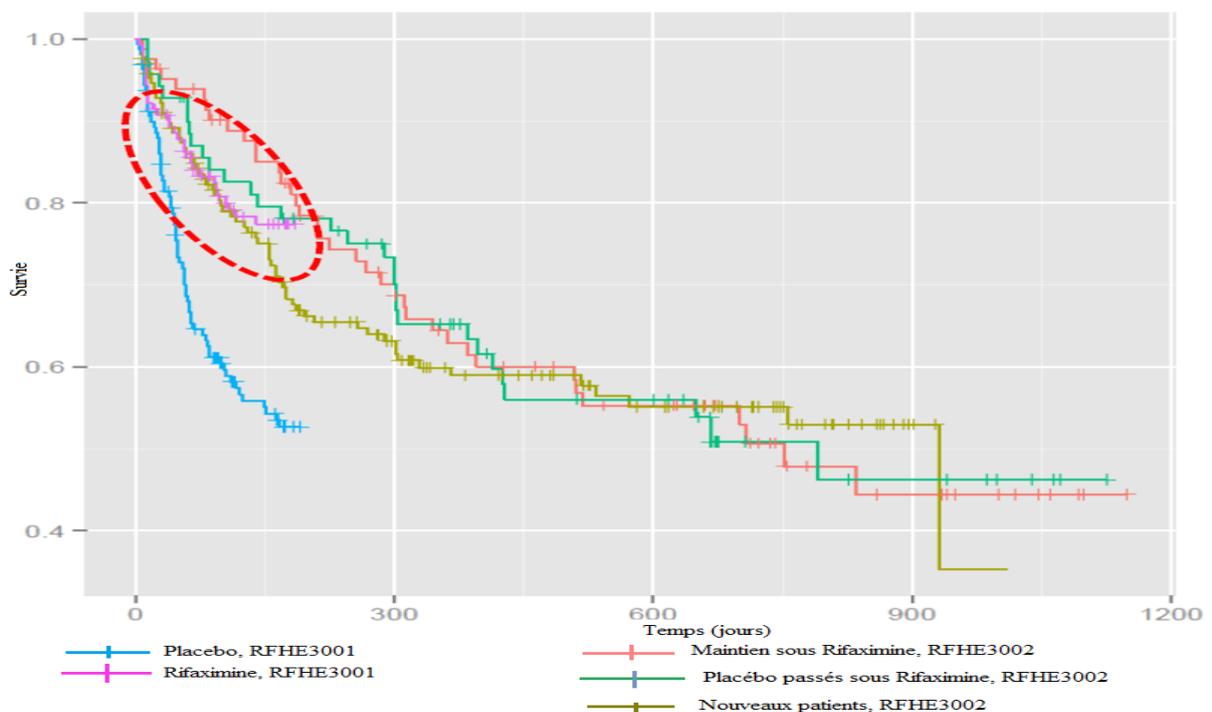


Source : Extrait du rapport Norgine, Belgique

2.1.1.3. Prédiction d'évolution d'une seconde encéphalopathie minimale (EHM2) vers un nouvel épisode d'encéphalopathie clinique (EHC2)

Le critère principal de jugement dans l'essai randomisé RFHE3001 était le délai médian avant la survenue d'un premier épisode d'EHC, on ne dispose d'aucune donnée sur la fréquence de survenue d'épisodes ultérieurs d'EHC pour chacun des bras de l'essai. C'est la raison pour laquelle il est nécessaire d'extrapoler la survie sans EHC au-delà des 6 mois de telle sorte qu'il soit possible d'anticiper pour chaque patient la survenue d'épisodes ultérieurs d'EHC. Pour faire cette extrapolation, un modèle paramétrique de survie a été utilisé. Cela est fait couramment en ajustant les distributions paramétriques appropriées aux données de survie observées dans l'essai clinique. Par conséquent, la modélisation du délai jusqu'à la survenue des épisodes ultérieurs a été réalisée en utilisant les données de l'étude en ouvert RFHE3002, qui décomptait tous les épisodes d'EHC autres que ceux déjà pris en compte dans le cadre de l'essai RFHE3001. Partant du constat que les résultats des deux études étaient comparables en termes d'intervalles de temps ayant précédé l'apparition du premier épisode d'EHC (Figure 6), on a fait l'hypothèse que ces intervalles de temps devaient être les mêmes lorsqu'il s'agissait du laps de temps précédent l'apparition des épisodes ultérieurs d'EHC.

Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier retraçant le temps avant apparition du premier épisode d'EHC stratifié par sous-groupe dans les études RFHE3001 et RFHE3002, Test Log-rank, RIF 3001 vs. RIF 3002 (nouveaux patients) p=0.268

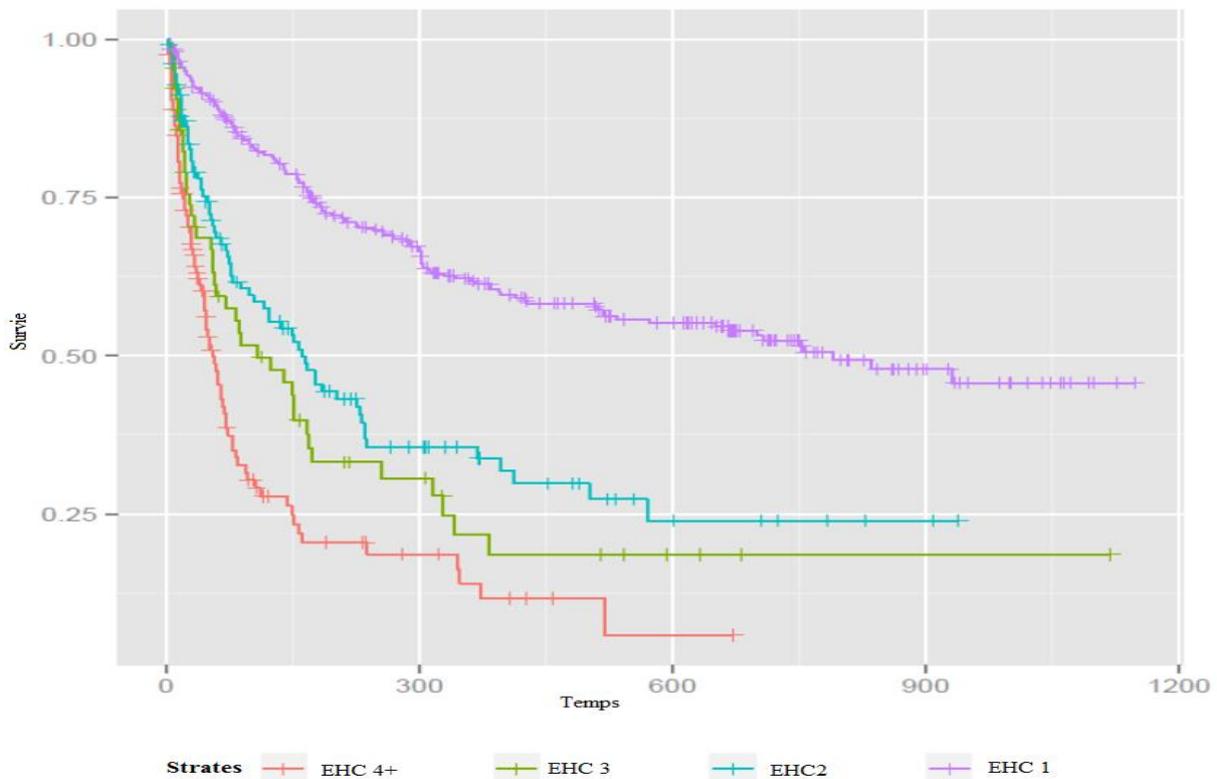


Source : Extrait du rapport Norgine, Belgique

Dans cette analyse, seuls les résultats obtenus sur les nouveaux patients de l'étude RFHE3002 traités par rifaximine- α ont été utilisés. Les résultats obtenus dans le cadre de l'étude antérieure auraient pu suggérer que la mobilisation de l'ensemble de données de celle-ci était susceptible de constituer un choix raisonnable. Les caractéristiques des nouveaux patients inclus dans l'étude RFHE3002 étaient quasiment identiques à celles de l'étude RFHE3001 en termes d'intervalles de temps précédant l'apparition du premier épisode d'EHC (test de log-rank, $p = 0,268$), ce n'est pas l'option qui a été retenue. Un choix d'autant plus raisonnable qu'il permet de neutraliser les éventuels biais de sélection qui auraient pu être associés à l'inclusion des survivants de la première étude dans la seconde.

Les courbes de survie de Kaplan-Meier indiquent visuellement que l'intervalle de temps précédant l'apparition du premier épisode d'EHC diminue quand le nombre d'épisodes s'accroît (Figure 7). Une relation qui est toujours vérifiée lorsqu'on exclut les patients qui ont moins de 30 jours entre deux épisodes consécutifs d'encéphalopathie hépatique clinique (pour respecter l'existence d'une phase d'EH minimale qui se prolonge au moins pendant 30 jours après la survenue d'un épisode d'EGHC).

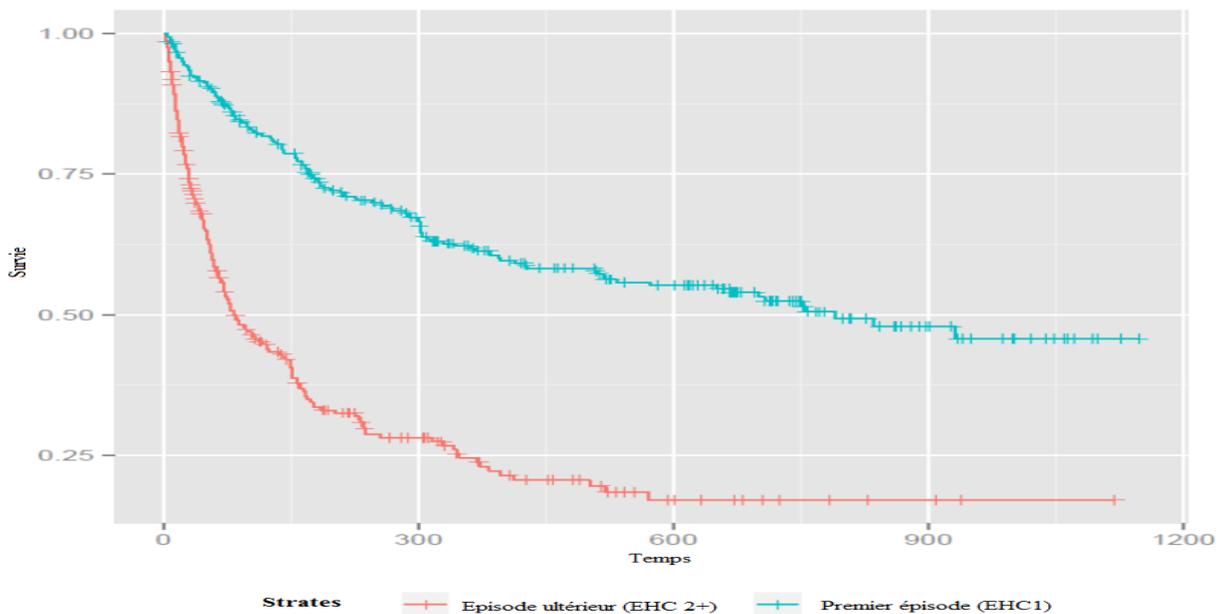
Figure 7 : Délai avant l'apparition d'un épisode d'EHC, stratifié en fonction du nombre préalable d'épisodes



Source : Extrait du rapport Norgine, Belgique

Une analyse de survie a été réalisée afin de comparer les premiers épisodes d'EHC aux épisodes ultérieurs observés au cours de l'essai RFHE3002. L'analyse de survie démontre que la fréquence des épisodes varie selon qu'il s'agit d'un premier ou d'un épisode ultérieur d'EHC (cf. Figure 8). Les courbes de survie correspondantes ont été utilisées dans le modèle économique.

Figure 8 : Délai avant l'apparition d'une EHC selon qu'il s'agit d'un premier épisode ou d'un épisode ultérieur d'EHC



Source : Extrait du rapport Norgine, Belgique

Une analyse de survie du délai avant l'apparition d'un épisode ultérieur d'EHC a été faite uniquement sur les nouveaux patients inclus dans l'étude RFHE3002. Cinq modèles de survie paramétriques ont été utilisés pour rechercher le meilleur ajustement des formes fonctionnelles aux données expérimentales. Le choix de la forme fonctionnelle la plus adaptée a été fait en fonction des critères statistiques présentés dans le Tableau 3. Le modèle log-normal a été retenu comme étant celui qui permettait le meilleur ajustement aux données

Tableau 3 : Estimateurs de la forme fonctionnelle s'ajustant au mieux aux données expérimentales du délai jusqu'à l'apparition d'un épisode ultérieur d'EHC (nouveaux patients RFHE3002)

	Observations	log likelihood	AIC	BIC
Exponentielle	102	-388,57	777,14	777,14
Weibull	102	-381,78	763,57	763,57
Gompertz	102	-377,56	755,11	755,11
Log-normale	102	-377,20	754,40	754,40
Log-logistique	102	-377,80	755,60	755,60

Source : Extrait du rapport Norgine, Belgique

Sur la base des hypothèses démontrées précédemment d'un modèle de durée à risque proportionnel et de maintien dans le temps de l'efficacité des traitements, nous avons supposé que l'effet de la rifaximine- α sur le délai précédant l'apparition des épisodes ultérieurs d'encéphalopathie hépatique était le même que celui qui avait précédé l'apparition du premier épisode d'EHC. Ce paramètre a été utilisé pour construire le modèle log-normal du temps médian avant l'apparition d'un nouvel épisode d'EHC, en prenant l'inverse du paramètre utilisé (cf. Tableau 2) pour mesurer le délai avant l'apparition du premier épisode (comme indiqué dans le Tableau 4 et Figure 9).

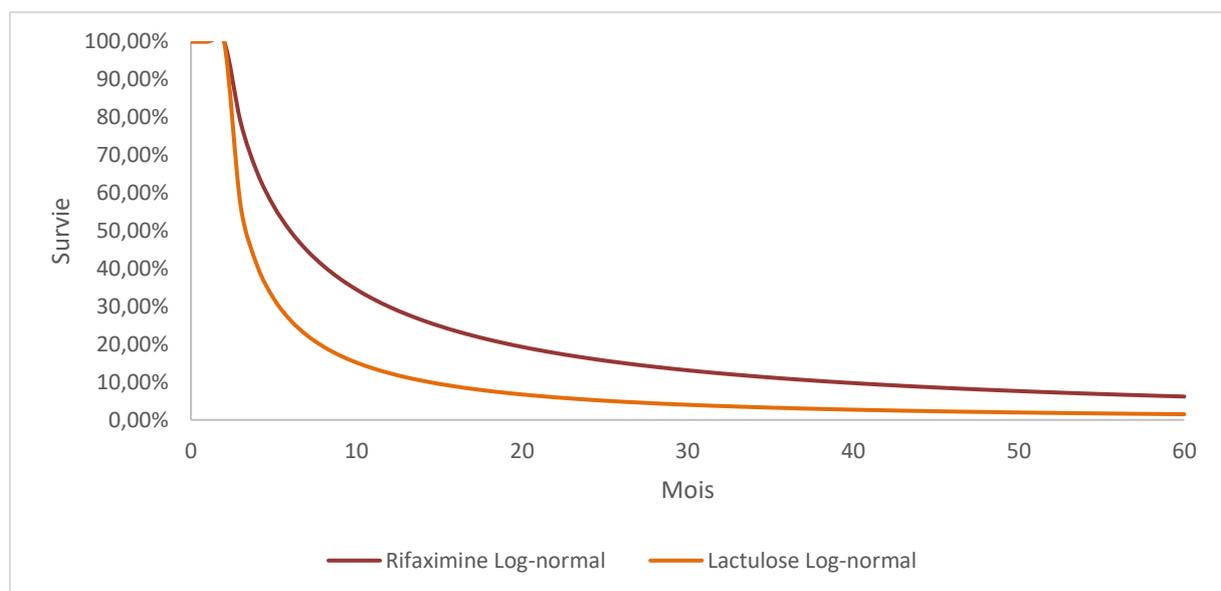
Tableau 4 : Paramètres de la loi log-normale utilisée pour prédire le délai jusqu'à l'apparition d'un épisode ultérieur d'EHC

_t	Coef.	Écart-type.	Z	P>Z	Borne inf.	Borne sup
Lac	-1,0944	0,2686	-4,07	0,0000	-1,6210	-0,5679
_cons	1,3830	0,1993	6,94	0,0000	0,9924	1,7736
/ln_sig	0,5533	0,0942	5,87	0,0000	0,3686	0,7380

Source : Extrait du rapport Norgine, NICE

Ce choix implique que le paramètre de forme soit identique pour les deux bras de l'étude (rifaximine- α et placebo). Ce qui suppose un maintien dans le temps de l'hypothèse de proportionnalité des effets.

Figure 9 : Courbes de Kaplan-Meier retraçant le temps avant apparition d'un épisode ultérieur d'EHC dans le groupe rifaximine- α et dans le groupe placebo (nouveaux patients de l'étude RFHE3002)



Note : le bras placebo ajusté à partir l'inverse de l'effet de la rifaximine- α sur le délai avant l'apparition du premier épisode d'EHC

2.1.1.4. Prévisions des hospitalisations associées aux épisodes d'EHC

L'essai RFHE3001 décrit une réduction significative des épisodes d'EHC des patients traités par rifaximine- α par rapport à ceux traités par placebo ainsi qu'une réduction significative des hospitalisations dues aux épisodes d'encéphalopathie hépatique, avec un risque relatif de 0,50 (IC 95%, 0,29 à 0,87; $p = 0,01$) (Bass et al., 2010). Les taux d'hospitalisation pouvant refléter des différences dans les caractéristiques des patients, les pratiques de traitement et la prestation de services de santé, la probabilité d'hospitalisation suite à un épisode d'EHC a été prise en compte sur la cohorte française simulée.

La proportion de patients hospitalisés pour EHC a été estimée sur la base des résultats de l'étude de Toulouse. Pendant les 6 mois ayant précédé l'introduction de la rifaximine- α , elle s'élevait à 96,77% et 62,90% pendant les 6 mois de traitement par rifaximine- α .

Sur cette base, les probabilités d'être hospitalisé pour EHC à l'occasion d'un passage entre EHM1 et EHC2, et entre EHM2 et EHC2 ont été respectivement estimées à 96,77% et à 62,90% pour les bras lactulose seul et le bras rifaximine- α + lactulose. Ce paramètre a été évalué dans l'analyse de sensibilité univariée et l'analyse probabiliste.

2.1.1.5. Prévisions des événements indésirables associés aux épisodes d'EHC

Les événements indésirables graves dans le groupe rifaximine- α et le groupe placebo, ont été rapportés pour plus de 2% des patients sur les items suivants : anémie (quatre contre aucun patient), ascite (quatre patients chacun), varices œsophagiennes (4 contre 2), pneumonies (4 contre 1), vomissements (3 contre 0), œdème généralisé (3 contre 2), la cirrhose hépatique (3 contre 6), cellulite (3 contre 2) et insuffisance rénale aiguë (2 contre 4) (Bass et al., 2010). Puisqu'il n'y avait aucune différence significative entre les effets indésirables signalés chez les sujets ayant reçu la rifaximine- α et ceux ayant reçu le placebo les coûts associés aux EIs sont équivalents entre les deux groupes. Sur la base de ce constat, aucun chiffrage détaillé des EIs n'a pas été effectué dans le modèle économique.

2.1.2. Prédiction d'un retour à une forme minimale d'encéphalopathie à partir des données des essais

À partir des opinions d'experts suggérant que la durée d'un épisode d'EHC n'excède pas 30 jours, on suppose que les patients qui ne décèdent pas dans les 30 jours suivant la survenue d'un épisode d'EHC se stabilisent dans le stade d'encéphalopathie hépatique minimale (EHM2).

2.1.3. Prédiction d'évolution vers un décès

2.1.3.2. Taux de mortalité toutes causes

Le modèle coût-efficacité a été calé en fonction de la mortalité toutes causes sur la base de la table de mortalité française de 2012 (Insee, 2013). L'âge initial de la cohorte considérée dans les analyses a été de 62 ans. Le risque de mortalité a été standardisé en fonction du sexe ratio pour tenir compte du ratio homme-femme observé dans les études. Celui de l'étude RFHE3001 a été retenu pour cet ajustement du fait de la nature randomisée de celle-ci (69,1% d'hommes contre 39,1% de femmes de la population ITT).

Compte tenu de la contribution relativement faible des décès dus aux maladies du foie dans la mortalité totale de la population, les décès dus aux maladies du foie ou liés à l'EHC n'ont pas été pas déduits de la mortalité toutes causes confondues. Des doubles emplois peuvent donc subsister.

2.1.3.3. Taux de mortalité spécifique

2.1.3.3.1. Méthodes de calcul

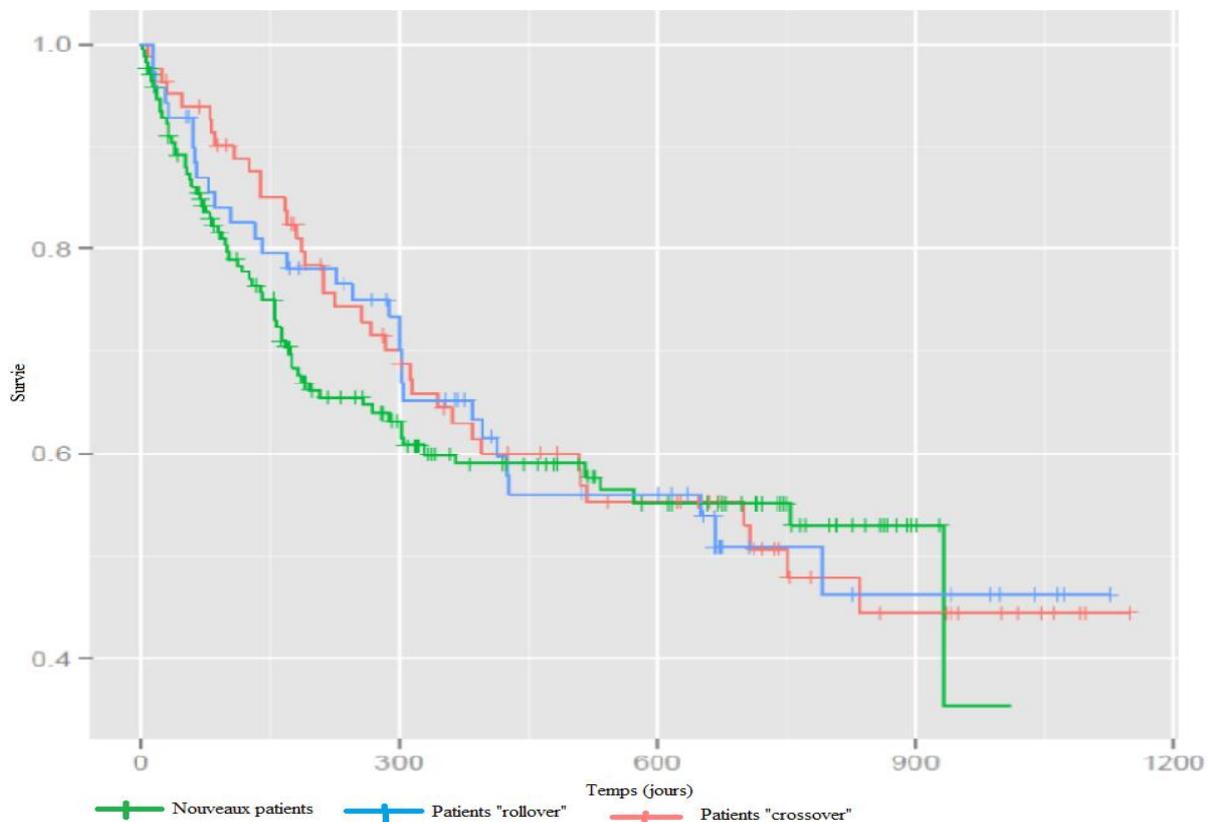
Des études ont prouvé que les patients qui présentent des épisodes d'EHC ont un risque de mortalité plus élevé que les patients sans EHC (Bustamante et al., 1999; Shawcross et al., 2011). Il est probable que la réduction du nombre de récurrences d'EHC, due au traitement à la rifaximine- α , puisse s'accompagner d'une augmentation de la survie globale. Mais les données de mortalité de RFHE3001 ne permettent de conclure à un effet de la rifaximine- α sur la survie. Par conséquent les données de l'essai clinique RFHE3002 ont été utilisées pour modéliser les quatre fonctions de mortalité correspondant aux états de santé définis par le modèle économique.

Bien qu'il y eut suffisamment d'épisodes d'EHC récidivante (EHC 2+) chez les nouveaux patients de l'étude RFHE3002 (n = 102) pour estimer la (ou les) forme(s) paramétrique(s) à

privilégier pour prédire le délai de survenue d'un épisode ultérieur d'EHC, force est de constater que le nombre de décès dans ce sous-groupe est petit. Dans l'étude RFHE3002, 11 décès ont été relevés dans le groupe des patients nouvellement mis sous rifaximine- α contre 6 décès dans le groupe placebo de l'essai RFHE3001 ayant été mise sous rifaximine- α après un changement (*cross-over*) et 6 décès dans le groupe des patients maintenus sous rifaximine- α (*roll over*) dans l'essai RFHE3002 après avoir bénéficié de ce même traitement dans l'essai RFHE3001.

Après un premier épisode d'EHC, il a été relevé chez les patients survivants et stabilisés sous la forme d'une encéphalopathie hépatique minimale (EHM2), 8 décès dans le groupe des nouveaux patients, 4 dans le groupe des patients maintenus sous le même traitement que celui dont ils avaient bénéficié antérieurement (« les roll over ») et 7 dans le groupe des « cross-over ». Au final, les décès de tous les sous-groupes de patients de l'étude RFHE3002 ont été combinés pour modéliser la mortalité en présence d'une encéphalopathie hépatique minimale.

Figure 10 : Comparaisons des courbes de Kaplan-Meier retraçant le temps médian avant la survenue d'un premier épisode d'EHC, stratifiées en fonction des sous-groupes de l'étude RFHE3002



Source : Extrait du rapport Norgine, Belgique

Pour arriver à ce choix, le délai jusqu'à l'apparition du premier épisode d'EHC des deux groupes (*rollover* et *crossover*) a été comparé à celui du groupe des nouveaux patients (Figure 10). Le test de log-rank ne relève pas de différence significative dans les survies sans épisode d'encéphalopathie hépatique clinique entre ces groupes et le groupe des nouveaux patients ($p = 0,893$ aussi bien pour le groupe « rollover » vs nouveaux patients et $p = 0,64$ que pour le groupe « cross-over » vs nouveaux patients).

Les délais jusqu'à la survenue d'un décès chez les patients présentant une encéphalopathie minimale (EHM1 et EHM2) ont été étudiés, tout comme les délais avant la survenue d'un décès chez les patients présentant une encéphalopathie clinique. Dans les deux situations les intervalles de temps précédents la survenue d'un décès ont été estimés sur la base de modèles de survie à risque proportionnel. Le point de départ de la première rémission sous forme d'encéphalopathie minimale (EHM1) correspondait à la date de la première dose de rifaximine- α administrée dans l'étude RFH3002. Pour dater le début des épisodes d'encéphalopathies hépatiques minimales ultérieures (EHM2), on a ajouté 31 jours à la date de survenue du premier épisode d'EHC (le modèle suppose que tous les survivants après cet épisode sont en encéphalopathie hépatique minimale). Pour les patients victimes d'un autre épisode d'EHC moins de 30 jours après l'épisode précédent, les deux épisodes les plus proches ont été regroupés en un « pseudo » épisode et l'hypothèse de rémission à 30 jours a été maintenue (sous forme d'un retour à une phase minimale de l'encéphalopathie hépatique).

Les probabilités de décès associées aux épisodes d'EHC (EHC1 et EHC2) ont été mesurées simplement en dénombrant le nombre de décès survenus dans les 30 jours ayant suivi un épisode d'EHC.

2.1.3.3.2. Préviation des décès associés au premier épisode d'encéphalopathie hépatique minimale (EHM1)

Compte tenu des hypothèses précédentes, 5 lois paramétriques de survie ont été ajustées sur les données expérimentales de l'essai RFHE3002 pour rechercher celle qui donnait le meilleur ajustement sur la base des critères statistiques de qualité précédemment décrits (Tableau 5).

Tableau 5 : Estimateurs de la forme fonctionnelle s'ajustant au mieux aux données expérimentales du délai jusqu'à survenue d'un décès chez les patients en phase d'encéphalopathie minimale pour la première fois (EHM1)

	Observations	log likelihood	AIC	BIC
Exponentielle	321	-221,40	442,80	442,80

Weibull	321	-221,36	442,72	442,72
Gompertz	321	-220,98	441,95	441,95
Log-normale	321	-219,92	439,85	439,85
Log-logistique	321	-221,12	442,24	442,24

Source : Extrait du rapport Norgine, Belgique

Les probabilités de survie (S_t) ont été estimées en utilisant la loi log-normale, celle qui s'ajuste le mieux aux données. L'effet du traitement n'a pas été pris en compte, car tous les patients de l'étude RFHE3002 ont reçu la rifaximine- α . Les paramètres estimés de la loi log-normale et les distributions de survie correspondantes sont présentés dans le Tableau 6 et xtrait du rapport Norgine, NICE

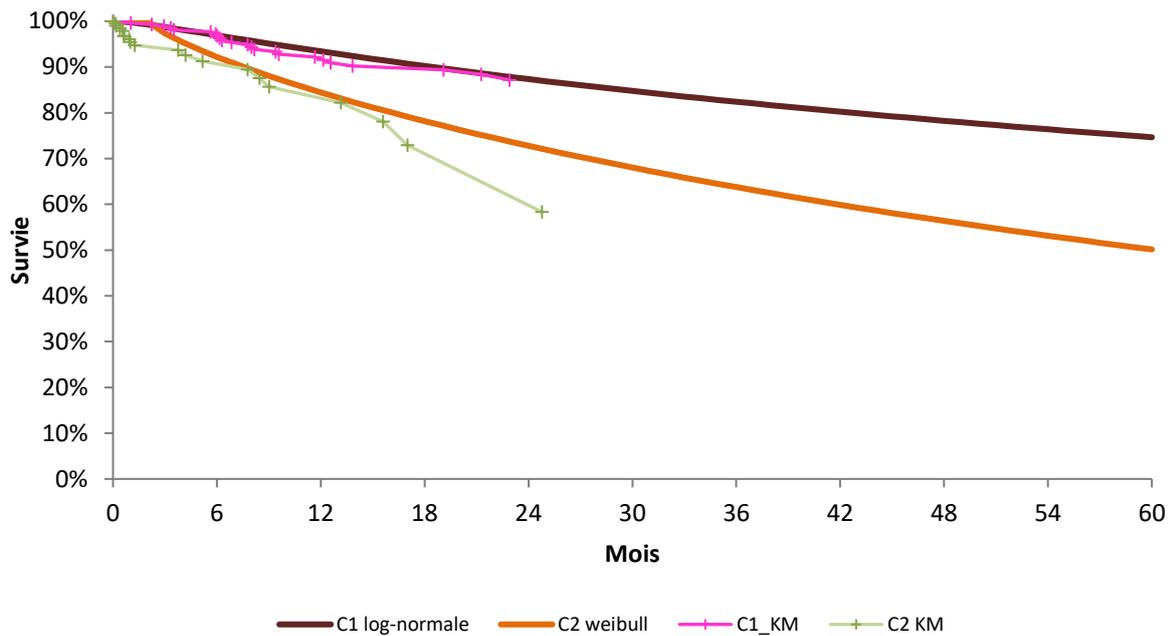
Figure 11.

Tableau 6 : Paramètres de la loi log-normale offrant le meilleur ajustement par rapport au délai observé avant la survenue d'un décès chez les patients présentant une EH minimale (EHM1) RFHE3002)

<u>_t</u>	<u>Coef.</u>	<u>Écart-type</u>	<u>z</u>	<u>P>z</u>	<u>Borne inf.</u>	<u>Borne sup</u>
<u>_cons</u>	5,3616	0,5027	10,67	0,0000	4,3763	6,3469
<u>/ln_sig</u>	0,6471	0,1633	3,96	0,0000	0,3271	0,9672

Source : Extrait du rapport Norgine, NICE

Figure 11 : Comparaison des courbes de Kaplan Meir et des courbes de survie des meilleurs ajustements (log-normale pour EHM1 et Weibull pour EHM2)



2.1.3.3. Prédiction des décès associés aux épisodes ultérieurs d'encéphalopathie hépatique minimale (EHM2)

Cette mortalité a été estimée, tout comme la précédente, à partir d'un modèle de survie à risque proportionnel en combinant tous les décès d'encéphalopathie hépatique minimale (EHM2) de l'étude RFHE3002 postérieurs à la première stabilisation. Cinq formes fonctionnelles sont étudiées. La fonction de Weibull a été sélectionnée au regard des critères présentés précédemment comme étant celle qui permettait d'obtenir le meilleur ajustement. (Tableau 7)

Tableau 7 : Estimateurs de la forme fonctionnelle s'ajustant au mieux aux données expérimentales disponibles pour prédire le délai de survenue d'un décès dans les épisodes ultérieurs d'encéphalopathie minimale

	Observations	log likelihood	AIC	BIC
Exponentielle	205	-160,95	321,9	321,9
Weibull	205	-160,09	320,17	320,17
Gompertz	205	-160,88	321,76	321,76
Log-normale	205	-160,49	320,55	320,55
Log-logistique	205	-221,12	442,24	442,24

Source : Extrait du rapport Norgine, Belgique

Les probabilités de survie ont été calculées après avoir spécifié les paramètres de la loi de Weibull (Tableau 8) et représentés graphiquement le tracé correspondant (xtrait du rapport Norgine, NICE)

Figure 11). L'effet du traitement n'a pas été également pris en compte dans les estimations, tous les patients de l'étude RFHE3002 ayant bénéficié du traitement par rifaximine- α .

Tableau 8 : Paramètres estimés de la loi Weibull du délai jusqu'à la survenue d'un décès chez les patients ayant une encéphalopathie hépatique minimale RFHE3002)

_t	Coef.	Écart-type	z	P>z	Borne inf.	Borne sup
_cons	0,0268	0,0101	-9,6	0	0,0128	0,0561
p	0,8002	0,1431			0,5636	1,1362

Source : Extrait du rapport Norgine, NICE

2.1.3.3.4. Préviation des décès associés aux épisodes d'encéphalopathie clinique (EHC1 et EHC2)

Comme aucun épisode d'EHC n'est supposé durer plus de 30 jours (durée d'un cycle du modèle) la modélisation de la survie, pendant un épisode d'EHC (premier ou ultérieur), n'est pas justifiée. La probabilité de décès sous 30 jours après un épisode d'EHC a été dérivée des taux de décès observés après un épisode d'EHC. Elle a été calculée comme le nombre de patients morts dans les 30 jours après le premier épisode observé ($n = 15$) dans l'étude RFHE3002 divisé par le nombre total des premiers épisodes d'EHC ($n = 135$), soit une probabilité de décès de 11,1%.

La probabilité de décès pendant un épisode ultérieur d'EHC (EHC 2+) a été calculée comme le nombre de sujets morts dans les 30 jours après un épisode ultérieur d'EHC ($n = 15$) dans l'étude RFHE3002 divisé par le nombre total d'épisodes ultérieurs observés ($n = 194$), soit une probabilité de 7,7%.

2.1.3.3.5. Validation des prévisions de mortalité

Le modèle prédit la mortalité globale en ligne avec celle observée non seulement dans l'étude RFHE3001, mais aussi celle rapportée dans la littérature (Bustamante et al., 1999) et observée en France dans l'étude de Toulouse et la pratique clinique (avis d'expert).

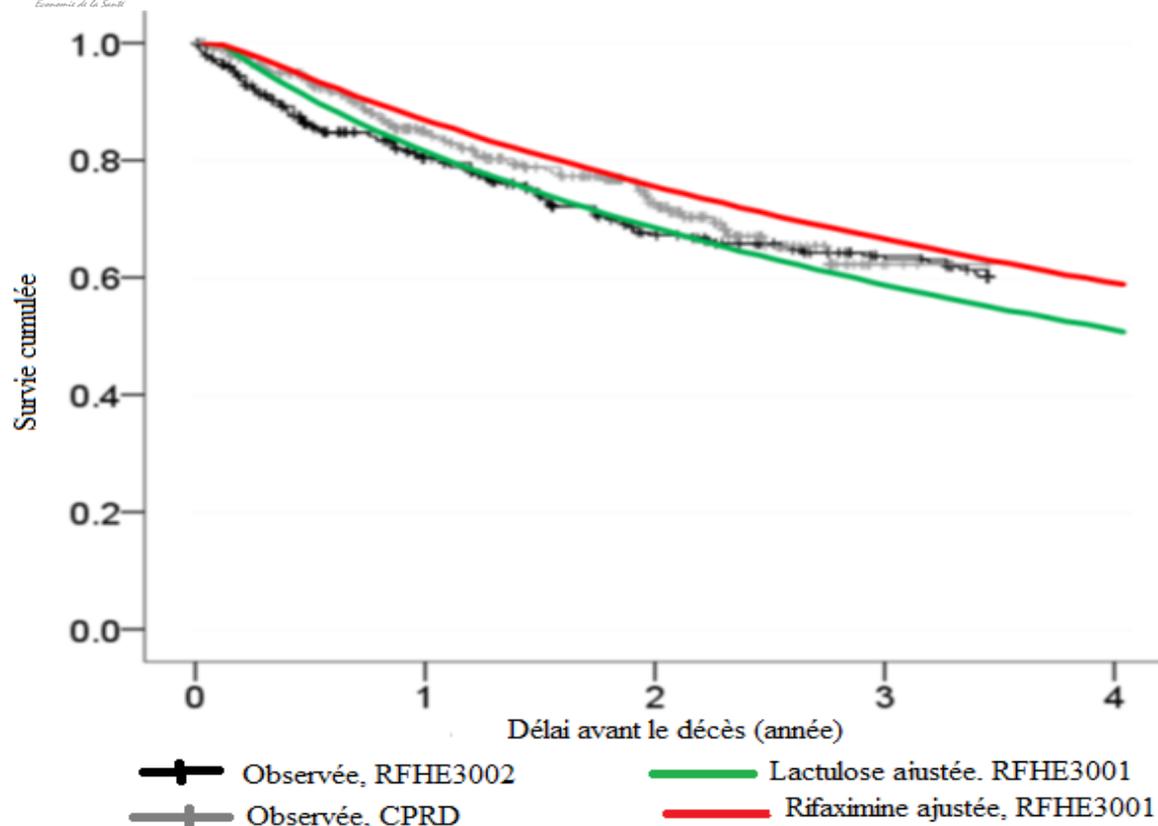
Pour la validation en vie réelle de la mortalité incluse dans le modèle économique, Norgine a commandé une analyse des décès dans la base de données de recherche en pratique clinique (Clinical Practice Research Datalink, CPRD) au Royaume-Uni. Il s'agissait d'une analyse rétrospective des patients atteints de maladies du foie et d'un sous-groupe de patients atteints d'EH entre 1998-2012. Les patients qui avaient une maladie du foie et étaient enregistrés dans le système des pratiques du CPRD de l'encéphalopathie hépatique ont été sélectionnés par

lecture du code à partir des données de soins primaires du CPRD et par code CIM-10 relatif à l'encéphalopathie hépatique. Ceux qui ont un diagnostic de l'encéphalopathie hépatique (code J622.00 et J622.11 du CPRD) ont été signalés. De plus, une mesure de l'encéphalopathie hépatique a été déterminée en utilisant un arbre de décision par CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detection) pour déterminer les caractéristiques indiquant un diagnostic associé à l'encéphalopathie hépatique présent dans le CPRD. Cela indique qu'une dose quotidienne de lactulose ≥ 30 ml et une prescription continue avec un écart maximum de 90 jours entre les prescriptions étaient associées au diagnostic de l'encéphalopathie hépatique.

La mortalité provenant de l'analyse des patients de l'étude RFHE3002 est comparée, d'une part à la mortalité des patients atteints d'EHC du CPRD qui ont survécu six mois à partir du diagnostic de l'encéphalopathie hépatique, et, d'autre part à la mortalité estimée les bras rifaximine- α et lactulose (

Figure 12).

Figure 12 : Comparaison de la mortalité estimée (RFHE3001), de la mortalité totale observée (RFHE3002) et de la mortalité toutes causes des patients EHC du CPRD (censurée à gauche à 11 mois après le premier épisode d'EHC (ajustée en fonction des caractéristiques initiales des patients RFHE3002) et censurée à droite après greffe de foie)



Source : Extrait du rapport Norgine, Belgique

Les taux de mortalité sont comparés dans le Tableau 9.

Tableau 9 : comparaison des taux de mortalité observés dans les études RFHE3001, RFHE3002 et CPRD, du taux de mortalité ajustée des survivants au premier épisode d'EHC et du taux de mortalité observée dans l'étude de Toulouse

Mortalité	1 mois	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
RFHE3001							
Rifaximine- α		7,14%					
Placébo		6,92%					
RFHE3002							
Tous patients	1,30%	6,90%	15,00%	27,20%			
Patients maintenus sous rifaximine- α	0,00%	4,10%	13,40%	26,70%			
Nouveaux patients	2,40%	9,60%	16,40%	27,40%			
CRPD, survivants au 1er épisode d'EHC	3,10%	14,20%	19,70%	32,80%	38,30%	43,70%	47,40%
Modèle révisé							
Rifaximine- α	0,30%	6,60%	13,60%	24,90%	33,90%	41,30%	47,60%
Lactulose	0,30%	10,20%	19,10%	32,00%	41,60%	49,20%	55,50%
Toulouse (rifaximine-α)	1,61%	11,29%					

Source : Adapté à partir du rapport Norgine, Belgique

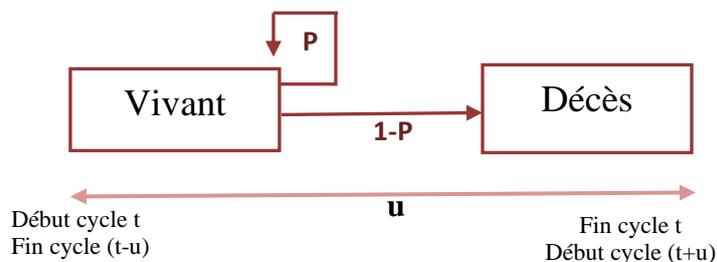
L'analyse de CPRD démontre que le taux de mortalité est plus élevé dans les 6 mois qui suivent le diagnostic d'encéphalopathie hépatique. Au cours des 6 mois suivants, le taux de mortalité est plus proche des taux de mortalité observés dans les études RFHE3001 et RFHE3002 chez les patients en rémission (EHM) après avoir eu au moins un épisode d'EHC dans les 12 mois précédents la randomisation. Ces taux confirment que la mortalité utilisée dans le modèle est proche de celle observée en vie réelle.

2.2. Calcul des probabilités de transition

L'estimation des probabilités de transition repose les travaux de Briggs (Briggs et al., 2006). Le raisonnement consiste à calculer la probabilité de passer d'un état de santé à un autre jugé plus mauvais à partir du modèle paramétrique à risque proportionnel. Chaque transition a lieu au cours d'un cycle de Markov de durée u . Pour les survivants observés en $(t-u)$ c'est-à-dire au début du cycle, il existe deux et uniquement deux possibilités d'évolution (Figure 13) :

- soit le patient se maintient dans l'état de santé dans lequel il se trouvait précédemment avec une probabilité p
- soit il évolue vers à un état de santé pire que celui dans lequel il se trouvait précédemment (ici le décès) avec une probabilité $(1-p)$.

Figure 13 : Représentation des probabilités de transition dans modèle de Markov élémentaire



Source : À partir du raisonnement de Briggs page 53 (Briggs et al., 2006)

Cette probabilité p représente la probabilité de survivre à la fin de la période (au temps t) sachant que le sujet était vivant en début de période $(t-u)$, c'est-à-dire $p = S(t)/S(t-u)$.

La probabilité d'évoluer vers un état de santé qui se dégrade (décès) au temps t est alors :

$$tp(t_u) = 1 - p = 1 - S(t)/S(t-u).$$

À partir de cette expression, on déduit les probabilités de transitions entre les différents états décrits précédemment où la probabilité de survie au temps t , $S(t)$, a été estimée. Pour illustrer cela, nous prenons l'exemple de la transition de l'état initial d'EHM vers le premier épisode d'EHC (EHM1 vers EHC1).

Un modèle paramétrique à risque instantané a été développé au préalable à partir des données de l'étude RFHE3001. La loi log-normale qui s'ajustait le mieux aux données a été adoptée et ses paramètres μ (de forme) et σ (d'échelle) ont été estimés. La fonction de densité d'une variable aléatoire log-normale s'écrit :

$$f(t) = \frac{1}{t\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{1}{2}\left[\frac{(\log t) - \mu}{\sigma}\right]^2\right), t > 0, \sigma > 0$$

La probabilité que l'événement (1^{er} épisode d'EHC) ne se produise pas avant le temps t (probabilité de survie) est définie par :

$$S(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\log(t) - \mu}{\sigma}\right), \text{ où } \Phi \text{ représente la fonction cumulée de la loi normale standard.}$$

Il peut arriver que la survie ou la survenue de l'événement d'intérêt (épisode d'EHC) soit influencée par des facteurs exogènes que l'on désigne communément sous le nom covariables (traitement par rifaximine- α). Les paramètres μ et σ sont déduits de l'analyse de survie (sortie Stata Tableau 2) par les expressions suivantes, où l'effet du traitement est pris en compte dans le paramètre de forme. Ainsi dans les cas où il n'y aurait pas de covariables, le paramètre de forme serait équivalent à la constante du modèle paramétrique.

$$\mu = \beta X = _cons + RIF = 1,7959 + 1,0944 = 2,8903$$

$$\sigma = \exp(_ln_sig) = 1,8654$$

Les probabilités de transition de l'état initial d'EHM (EHM1) vers le premier épisode d'EHC (EHC1), au cours d'un cycle de 30 jours ($u = 1$ mois), qui sont présentées dans le Tableau 10, ont été calculées à partir des estimations de la probabilité de survie $S(t)$.

Tableau 10 : Illustration du calcul des probabilités de transition

Mois	S(t)	S(t-1)	1-S(t)/S(t-1)
------	------	--------	---------------

0	100,00%	-	
1	93,94%	100,00%	6,06%
2	88,06%	93,94%	6,26%
3	83,16%	88,06%	5,56%
4	79,00%	83,16%	5,01%
5	75,38%	79,00%	4,57%
6	72,20%	75,38%	4,22%
7	69,37%	72,20%	3,93%
8	66,81%	69,37%	3,68%
9	64,49%	66,81%	3,48%
10	62,36%	64,49%	3,29%

Les différences entre les temps médians de survenue d'une EHC et entre les fréquences d'apparition des épisodes d'EHC entre le groupe de patients traités par la rifaximine- α en association avec le lactulose et le groupe de ceux qui reçoivent seulement du lactulose sont au cœur de la problématique médico-économique.

3. MODÉLISATION DE L'EFFICIENCE ÉCONOMIQUE

3.1. Estimation des coûts

Les coûts qui ont été calculés correspondent aux dépenses reconnues par l'assurance maladie. Il n'y a pas de reste à charge puisque l'encéphalopathie hépatique est une complication de la cirrhose qui est classé en ALD 6.

3.1.1. Coûts des médicaments

Le prix de de la rifaximine- α est de 295 € pour un pack de 56 sachets, soit 301,20 € TTC compte tenu de la TVA pour médicaments remboursés par l'assurance maladie de 2,1%². Le prix TTC d'une boîte lactulose est de 2,62 €³. Comme la pathologie est classée en ALD 6, les coûts correspondant à ces prix sont entièrement pris en charge par l'assurance maladie.

L'observance des patients mis sous rifaximine- α a été évaluée à 80% en cohérence avec celle observée dans les études pivots RFHE3001 et RFHE3002; celle de la lactulose a été fixée à

² <http://www.economie.gouv.fr/cedef/taux-tva-france-et-union-europeenne>

³ <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65533971>

100% étant donné que le lactulose est prescrit en première ligne et c'est seulement en cas d'échec que la rifaximine- α est administrée.

3.1.2. Coûts d'un épisode d'encéphalopathie clinique

Les coûts pour les épisodes d'EHC ayant entraîné une hospitalisation ont été estimés à partir du coût moyen du séjour pour Encéphalopathie hépatique du PMSI, observée en France en 2014 (PMSI 2014), ce coût, 5 598 € par séjour, a été obtenu en prenant en compte, au cours de cette année toutes les hospitalisations ayant l'EHC pour diagnostic principal et dont le montant correspond aux dépenses supportées par l'assurance maladie.

À partir de la base de données de Toulouse, il a été établi que 96,77% et 62,90% des patients sont hospitalisés pour EHC sans et avec rifaximine- α respectivement.

Le modèle suppose que lorsque les patients ne sont pas hospitalisés, ils achètent leur traitement auprès des pharmaciens d'officine.

3.1.3. Coûts des phases d'encéphalopathie minimale

À partir des données de Toulouse, il a été établi qu'un patient avait une visite de suivi à l'hôpital une fois tous les 3 mois, ce qui correspond à la fréquence des épisodes d'EHC.

3.1.4. Coûts des évènements indésirables

Dans l'étude pivot RFHE3001 des proportions similaires de patients ont rapporté des effets indésirables dans le groupe rifaximine (80% [112/140]) et dans le groupe placebo (80% [127/159]). Les effets indésirables suivants (incidence $\geq 10\%$ dans chaque groupe) ont été signalés pour le groupe rifaximine et le groupe placebo, respectivement : nausées (14% contre 13%) ; diarrhée (11% contre 13%); fatigue (12% contre 11%); œdème périphérique (15% contre 8,2%); ascite (11% contre 9,4%); étourdissements (13% contre 8,2%); et les céphalées (10% contre 11%).

Les évènements indésirables graves dans le groupe rifaximine et le groupe placebo, ont été rapportés pour plus de 2% des patients sur les items suivants : anémie (quatre contre aucun patient), ascite (quatre patients chacun), varices œsophagiennes (4 contre 2), pneumonies (4 contre 1), vomissements (3 contre 0), œdème généralisé (3 contre 2), la cirrhose hépatique (3 contre 6), cellulite (3 contre 2) et insuffisance rénale aiguë (2 contre 4) (Bass et al., 2010)

Comme il n'y avait aucune différence significative entre les effets indésirables signalés chez les sujets ayant reçu la rifaximine et ceux ayant reçu le placebo, les coûts associés aux EI sont équivalents entre les deux groupes. Sur la base de ce constat, aucun chiffrage détaillé des EI n'a pas été effectué dans le modèle économique.

3.1.5. Coûts indirects

Les coûts indirects attribués à la perte de productivité ne sont pas pris en compte dans l'analyse. Parce que la perte de productivité de patients ayant présenté des événements d'EHC, et la perte de productivité des proches qui leur fournissent des soins ne sont pas prises en compte dans le modèle, nous pensons que les bénéfices de la rifaximine- α peuvent avoir été sous-estimés.

3.2. Valorisation des états de santé

Les approches utilisées pour valoriser les utilités associées aux différents états de santé sont les mêmes dans les deux bras de l'analyse coût-utilité. Étant donné que l'état de santé se dégrade naturellement avec l'âge, une correction des utilités a été appliquée en fonction de l'âge de la cohorte (Kind, Hardman, & Macran, 1999).

3.2.1. Coefficient de qualité de vie des états d'encéphalopathie hépatique clinique (EHC et EHC2)

L'évaluation de la qualité de la vie par l'approche utilité-préférence chez les patients présentant un épisode d'EHC est rendue difficile par les déficiences cognitives qui caractérisent leur condition. Aucune étude dans la littérature n'a directement mesuré l'utilité associée à un épisode d'EHC. Il était donc nécessaire de valoriser les épisodes d'EHC en interrogeant non pas les malades eux-mêmes, mais des citoyens éclairés choisis au hasard en population générale.

Une étude d'utilité utilisant les techniques du marchandage temps (Time Trade off (TTO)) et celle du pari standard (Standard Gamble (SG)) a permis d'obtenir la valeur des coefficients de qualité de vie ou plus exactement de désutilité qui étaient associées à la survenue d'un épisode d'EHC, (Norgine, 2013). Les descriptions des cinq états de santé correspondant aux stades de l'encéphalopathie hépatique (score de Conn de 0, 1, 2, 3 et 4) ont été faits « à dire d'experts » et en prenant appui sur la littérature publiée. Chaque état de santé a été décrit sous forme de stéréotypes qui recensaient les répercussions de la maladie et de son traitement dans cinq domaines : symptômes, type de traitement mis en œuvre, modalités de prise en charge, réponse obtenue, et pronostic, le contenu des états de santé a été validé par les cliniciens. Un échantillon

de 200 personnes choisi en population générale a été sollicité pour classer les différents états de santé les uns par rapport aux autres en fonction de leur utilité relative. Chaque état de santé (cf.

Illustration 1 dont l'original est en Annexe 1) a été conçu et décrit pour être facilement compris par les personnes interrogées.

Illustration 1 : Description des états de santé utilisés dans le cadre des techniques du marchandage temps (TTO) et du pari standard (SG)

DESCRIPTION NON TECHNIQUE DE L'ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE

- Le foie est un organe dans l'abdomen qui traite les nutriments et les liquides et élimine les toxines et les substances nocives du sang.
- La cirrhose du foie est une lésion causée par l'abus d'alcool, la survenue d'une hépatite, une mauvaise alimentation, l'obésité ou les maladies des voies biliaires.
- Les personnes atteintes de cirrhose du foie présentent généralement une hypertrophie du foie. Des tests et des analyses sanguines spécifiques peuvent être demandés pour confirmer le diagnostic initial. Une biopsie du foie peut également s'avérer nécessaire.
- Les dommages causés par la cirrhose du foie sont irréversibles. Par conséquent, l'objectif du traitement est de prévenir la survenue d'autres dommages et traiter les complications.
- Les patients atteints de cirrhose sévère du foie peuvent développer une encéphalopathie hépatique. Les symptômes englobent la confusion, les modifications de personnalité, les problèmes musculaires et de mouvements des membres et éventuellement le coma. Il est décrit cinq catégories d'encéphalopathie hépatique sachant que les symptômes vont affecter un patient à des degrés divers, en fonction de la sévérité de la maladie.
- Le traitement repose principalement sur la thérapeutique médicamenteuse et sur la conduite d'un régime alimentaire spécifique et des règles d'hygiène de vie. Si les symptômes ne sont pas contrôlés, l'indication d'une greffe de foie pourra être posée.
- Les estimations concernant la mortalité de l'encéphalopathie hépatique relèvent que 58% des patients décéderont dans l'année qui suit la survenue d'un épisode d'encéphalopathie hépatique 77% des patients décéderont dans les trois années qui suivent.

Stade 0

- Les patients peuvent présenter de la fatigue, des démangeaisons, une perte d'appétit, des nausées, une perte de poids et des ecchymoses de la peau.
- Les patients peuvent également souffrir de difficultés d'attention et leur temps de réaction peut être plus lent que la normale, de sorte que les activités habituelles de la vie quotidienne sont plus consommatrices de temps.
- Les patients à ce stade 0 bénéficient d'un suivi consultatif auprès de leur médecin et reçoivent des conseils généraux et un traitement a minima.
- Très peu de patients au stade 0 décéderont.

Stade 1

- Les patients présentent un tableau clinique similaire au groupe des patients du stade 0, ils peuvent également présenter des troubles légers de la vigilance, une anxiété ou même un sentiment de bien-être ou d'euphorie.
-

- Ces patients peuvent également souffrir de difficultés d'attention, de troubles du sommeil et être gênés dans l'exécution de leurs activités quotidiennes habituelles.
- Les patients sont amenés à consulter plus fréquemment leur médecin, qui sera amené devant ce tableau clinique à rechercher un diagnostic précis face aux symptômes de détérioration constatée. Le patient, à ce stade 1, bénéficiera de conseils généraux d'hygiène de vie, et un traitement médical spécifique sera prescrit.
- Le nombre de décès constaté au stade 1 est faible.

Stade 2

- Les patients présentent des symptômes identiques à ceux des patients du stade 1, à ces symptômes vont s'ajouter une grande fatigue ainsi qu'un déficit d'énergie et des pertes de mémoire.
- Ces patients nécessiteront un temps nettement supérieur à la normale pour effectuer les activités quotidiennes habituelles, en outre ils pourront présenter des atteintes de désorientations et des signes de détachement vis-à-vis de leurs proches.
- Leur langage peut présenter des anomalies de type discours lent ou inarticulé, enfin, ils ne peuvent ne plus être en capacité de répondre à des questions simples et élémentaires.
- Ils peuvent être irritables et enfantins dans leur comportement.
- Une hospitalisation de courte durée pourra être demandée afin de procéder à des examens para clinique et rechercher l'étiologie des symptômes et de leur aggravation. Les patients à ce stade 2 bénéficieront de soins et un traitement médical approprié. L'état des patients pourra s'améliorer ou au contraire se dégrader à nouveau.
- On estime que 20% des patients au stade 2 décèderont.

Stade 3

- Les patients du stade 3 présentent un état clinique avec les mêmes symptômes que ceux du stade 2, mais ils vont souffrir de somnolence et/ ou endormissement pendant de longues périodes, ou encore d'état de confusion, les patients peuvent alors être conscients, au moins en partie, des limites de leur fonctionnement cérébral.
- Ils peuvent être dans l'incapacité d'accomplir les activités quotidiennes habituelles telles que la lecture et l'écriture, ainsi que de répondre à un interlocuteur.
- Ces patients peuvent en outre présenter des déficits de sensibilité, enfin leur langage peut être lent ou et le discours inarticulé.
- Les patients peuvent alors bénéficier d'une hospitalisation de quelques jours ou de quelques semaines afin de subir des tests visant à établir la cause des symptômes de détérioration, et recevoir des soins et un traitement médical approprié. Certains patients verront leurs symptômes régresser et leur état s'améliorera jusqu'à retourner à leur état de santé antérieur.
- On estime que 56% des patients décèderont.

Stade 4

- Les patients au stade 4 sont en état d'inconscience et de coma.
- Ces patients seront hospitalisés pendant quelques semaines ou peut-être pendant des mois.
- Des tests seront réalisés afin d'établir la cause des symptômes de détérioration, et ils recevront des soins appropriés, dont de l'oxygène pour les aider à respirer, ainsi qu'un traitement médical.
- Ces patients dans le coma sont incapables d'effectuer les activités quotidiennes et sont pris en charge du fait de leur dépendance.
- Les patients qui survivent peuvent ou pas retourner à leur état antérieur.
- On estime que 75% des patients à ce stade 4 décèderont.

Source : Extrait du rapport Norgine, NICE

L'étude a été menée auprès d'un échantillon de 200 personnes choisies au hasard dans différentes localités du Grand Londres, Royaume-Uni. Les répondants devaient être âgés entre 35 et 65 ans, avoir ou non une maladie hépatique. Étaient exclus les sujets qui n'étaient pas anglophones, qui présentaient des déficiences cognitives apparentes, ou ceux qui selon les enquêteurs étaient incapables de comprendre l'exercice qui leur était demandé ($n = 1$). En outre, les personnes ayant répondu au questionnaire, mais n'ayant pas pu procéder au classement des différents états de santé en utilisant les techniques du TTO et du SG ($n = 3$) ont été exclues de l'étude d'utilité.

Le recrutement a eu lieu au cours de janvier 2013 et aucun des répondants n'a reçu de rémunération pour sa participation.

Les données ont été recueillies dans le cadre d'entretiens individuels, en face à face, dont la conduite s'appuyait sur un guide d'entretien semi-structuré. Au début des rencontres, l'objet et la nature du questionnaire étaient expliqués, après quoi les participants devaient répondre à une série de questions d'ordre sociodémographique. Les participants étaient ensuite invités à lire une description non technique de l'encéphalopathie hépatique et des différents états de santé qui lui étaient associés. Enfin, il leur était demandé de chiffrer le nombre d'années à vivre qu'ils étaient prêts à sacrifier pour retrouver une vie ne présentant aucun des symptômes caractérisant chacun des 5 états de santé qui leur étaient soumis. Il s'agissait d'un questionnement totalement ouvert, aucune réponse n'était considérée comme bonne ou mauvaise en soi.

Bien que l'objectif de l'étude fût d'obtenir des valeurs d'utilité en utilisant la méthode TTO, la méthode du SG a également été mise en œuvre. Il était demandé aux participants de choisir entre la certitude de vivre avec les symptômes associés à chaque état de santé ou de parier sur un traitement présentant deux issues possibles: le succès du traitement ou la mort. Les enquêteurs ont utilisé des diagrammes pour aider les répondants à mieux appréhender la nature des arbitrages auxquels il leur convenait de procéder. On a également demandé aux participants d'évaluer leur état de santé actuel sur une échelle visuelle analogique horizontale (allant de 0 à 1).

Les valeurs d'utilité (allant de 1 pour une santé parfaite à 0 pour la mort) ont été obtenues pour les cinq états de santé. Les différences entre les groupes ont été testées en utilisant un test Student. Les valeurs d'utilité associées aux différents états de santé ont également été stratifiées sur la base de critères classiques comme l'âge, le sexe, l'état matrimonial, le statut d'emploi, le

revenu annuel, leur état de santé actuel, le fait d'être porteur d'une maladie hépatique ou d'avoir dans leur entourage d'une personne présentant une maladie de ce type. Des régressions multivariées ont été mises en œuvre pour évaluer la relation entre ces variables et la valeur des coefficients de qualité de vie.

Tableau 11 : Coefficients de qualité de vie des états de santé définis par le score de Conn obtenus en utilisant la méthode du pari standard

Score de Conn	SG	TTO
0	0,915	0,020
1	0,837	0,026
2	0,683	0,033
3	0,489	0,035
4	0,215	0,029

Source : Extrait du rapport Norgine, NICE 2013

Les coefficients de qualité de vie obtenus par la méthode du SG ont été multipliés par la proportion de patients qui ne présentaient aucun symptôme au moment de leur entrée dans l'étude RFHE3001 et par le pourcentage de ceux ayant été victimes d'une EHC dont le score de Conn précisait le degré de sévérité (Illustration 2). La désutilité moyenne associée à la survenue d'EHC était de -0,286.

Illustration 2 : Coefficients de qualité de vie après un épisode d'EHC obtenus par la technique du pari standard et stratifiés en fonction des niveaux du score de Conn

Score de Conn	Base		Associé à un épisode d'EHC		Désutilité
	% ITT	Utilité pondérée	% ITT	Utilité pondérée	
0	66,89%	0,889	-	0,60311	0,286
1	33,11%		16,00%		
2	-		52,00%		
3	-		22,00%		
4	-		3,00%		

Source : Extrait du rapport Norgine, NICE

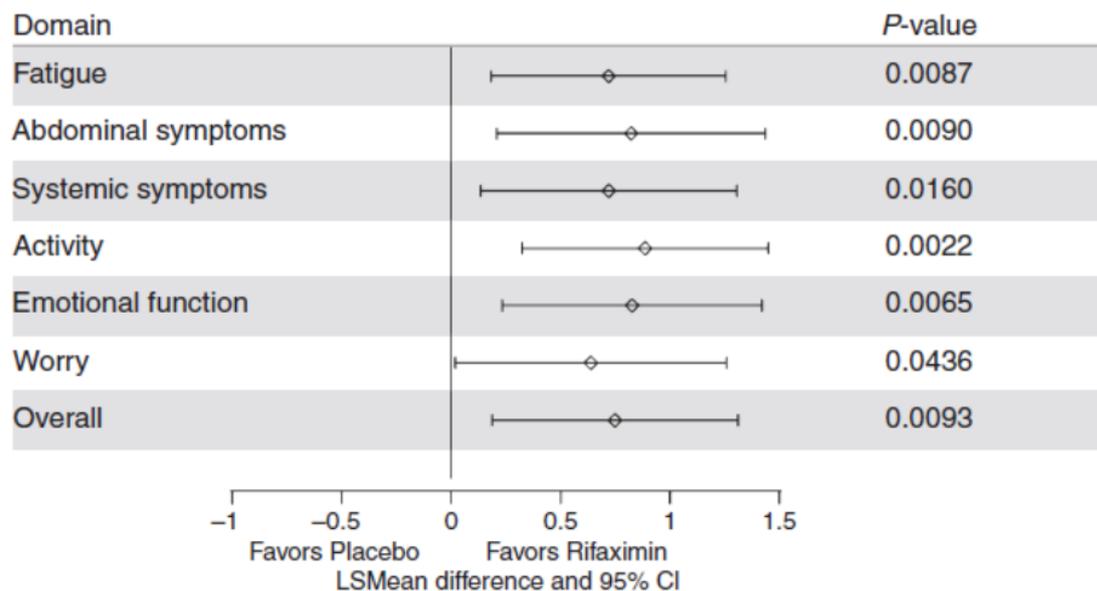
Peu d'études ont été menées pour déterminer la durée moyenne des épisodes d'EHC tenant compte de tous les aspects de l'impact de la maladie. Aussi, pour déterminer la perte d'utilité (désutilité) pendant les épisodes d'EHC, il était nécessaire de déterminer la durée des symptômes. Les experts ont estimé cette durée à environ 11 jours, ce qui est cohérent avec la durée moyenne de l'hospitalisation de 15 jours observée dans le PMSI (2014)

Pour chaque cycle de 1 mois avec un épisode d'EHC, le modèle enregistre une désutilité pendant 11 jours, après quoi la situation se stabilise et l'utilité est supposée retrouver un niveau correspondant à celle qui était observée en phase d'encéphalopathie minimale.

3.2.2. Coefficient de qualité de vie des états d'Encéphalopathie minimale (EHM1 et EHM2)

Les résultats publiés de l'analyse post hoc de l'étude RFHE3001 (Sanyal et al., 2011) ont montré que durant les phases d'EHC, les patients traités par la rifaximine- α voyaient leur qualité de vie telle qu'elle était mesurée par le questionnaire spécifique des maladies chroniques hépatiques (Chronic Liver Disease Questionnaire, CLDQ) s'améliorer progressivement, par rapport à celle des patients mis sous placebo

Figure 14 : Différences des scores CLDQ par domaine et du score global entre le groupe rifaximine- α et le groupe placebo



Source : Extrait de Sanyal et al, 2011

Pour cette analyse de qualité de vie, les données provenant de patients canadiens et américains inclus dans l'essai RFHE3001 ont été utilisées. Les patients russes étaient inéligibles pour cette analyse puisqu'aucune traduction russe, validée, du CLDQ n'était disponible.

La conversion du SF-36 en EQ-5D a été effectuée en utilisant l'algorithme de mise en correspondance des réponses élaborée par Gray et al (2006). Plutôt que d'estimer le score final de l'EQ-5D directement, l'algorithme prédit le niveau de réponse ordinaire pour chacune des

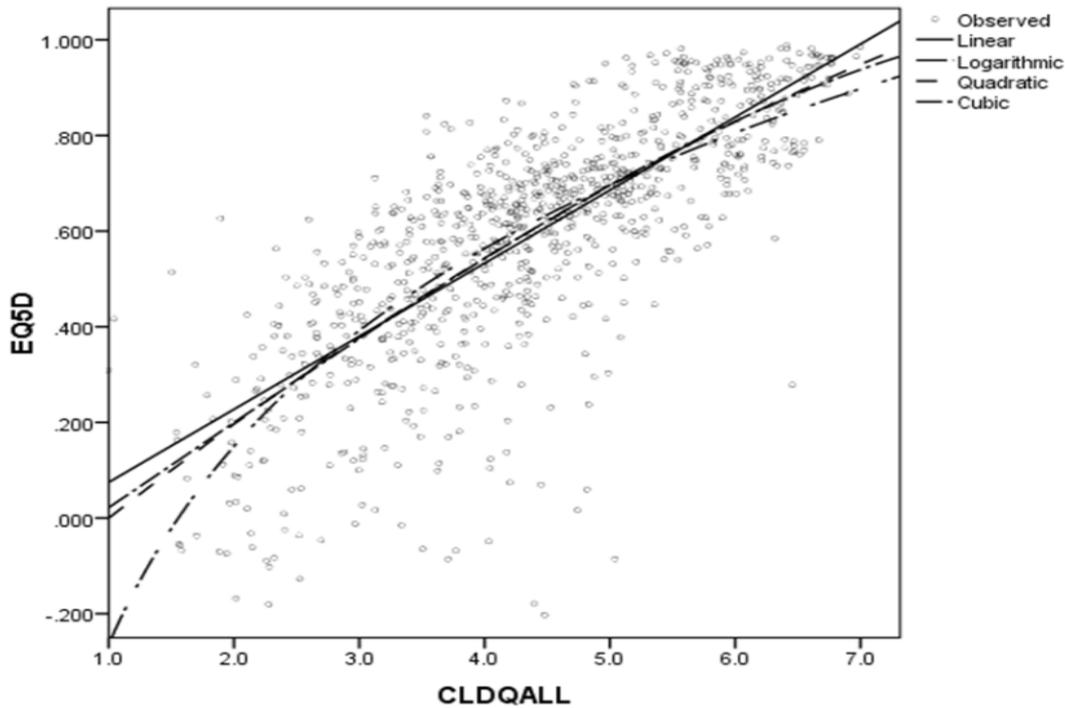
cinq dimensions de l'EQ-5D à partir des réponses observées du SF-12 extrait de la version 1 du questionnaire SF-36.v1(Gray, 2006).

L'algorithme de « mapping » ne tient pas compte des valeurs manquantes dans les données sources du SF-12 et sur les 1 332 questionnaires complétés du SF-36, 14% avaient au moins une réponse manquante. La correction de toutes les données manquantes du SF-12 a été effectuée avec succès par imputation multiple conditionnelle (SPSS v20; IBM, 2011).

Conformément aux recommandations de Gray quant à la mise en œuvre de l'algorithme de « mapping » dans le cadre d'échantillons de petite taille, une simulation de Monte-Carlo comportant 250 itérations a été faite.

L'analyse exploratoire de la relation existante entre le score global du CLDQ et l'utilité de l'EQ-5D estimée a été testée à l'aide de plusieurs modèles d'analyse multivariée: régression linéaire, logarithmique, cubique et quadratique afin de pouvoir sélectionner le meilleur ajustement possible. Le nuage de point de tous les scores CLDQ et des coefficients de qualité de vie de l'EQ-5D (Figure 15) montre une relation claire entre les deux. Alors que les fonctions cubiques ou quadratiques ont un pouvoir explicatif plus élevé ($R^2 = 0,590$; Tableau 12), celui de la fonction linéaire est juste légèrement inférieur avec 58,7% de la variation de l'utilité de l'EQ-5D expliquée par le score global CLDQ.

Figure 15 : Courbes de régression de l'utilité de l'EQ-5D estimée à partir du SF-12 en fonction des scores observés du CLDQ



Source : Extrait de Sanyal et al, 2011

Tableau 12 : Estimations des coefficients de qualité de vie de l'EQ-5D à partir du score observé du CLDQ par analyses multivariées

Model Summary and Parameter Estimates									
Dependent Variable: EQ5D									
Equation	Model Summary					Parameter Estimates			
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1	b2	b3
Linear	.587	1,333.543	1	939	.000	-.078	.153		
Logarithmic	.576	1,276.535	1	939	.000	-.264	.597		
Quadratic	.590	674.640	2	938	.000	-.212	.220	-.008	
Cubic	.590	449.476	3	937	.000	-.152	.170	.005	-.001
Power ^a
Exponential ^a

The independent variable is CLDQALL.

a. The dependent variable (EQ5D) contains non-positive values. The minimum value is -.2030. Log transform cannot be applied. The Compound, Power, S, Growth, Exponential, and Logistic models cannot be calculated for this variable.

Source : Extrait de Sanyal et al, 2011

Un modèle généralisé (General Estimating Equations, GEE) avec des mesures répétées, une distribution normale, et une matrice de corrélation autorégressive d'ordre 1 (AR1), ont été utilisés pour quantifier la relation entre le score global du CLDQ et l'utilité de l'EQ-5D. La modélisation GEE sur 874 observations appariées du CLDQ et de l'EQ-5D a montré que le score global du CLDQ était un facteur prédictif significatif ($p < 0,001$) de l'utilité de l'EQ-5D.

Chaque unité supplémentaire du score du CLDQ produisait 0,143 utilité supplémentaire de l'EQ-5D (IC à 95% de 0,131 à 0,154).

Illustration 3 : Estimation du modèle généralisé de l'EQ-5D (variable dépendante) en fonction du score du CLDQ sur des mesures répétées

Model Information							
Dependent Variable	EQ5D						
Probability Distribution	Normal						
Link Function	Identity						
Subject Effect	1	USUBJID					
Working Correlation Matrix Structure	AR(1)						

Case Processing Summary		
	N	Percent
Included	874	68.5%
Excluded	401	31.5%
Total	1,275	100.0%

Parameter Estimates							
Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test		
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	df	Sig.
(Intercept)	-.033	.0297	-.092	.025	1.262	1	.261
CLDQALL (Scale)	.143 .024	.0060	.131	.154	560.124	1	.000

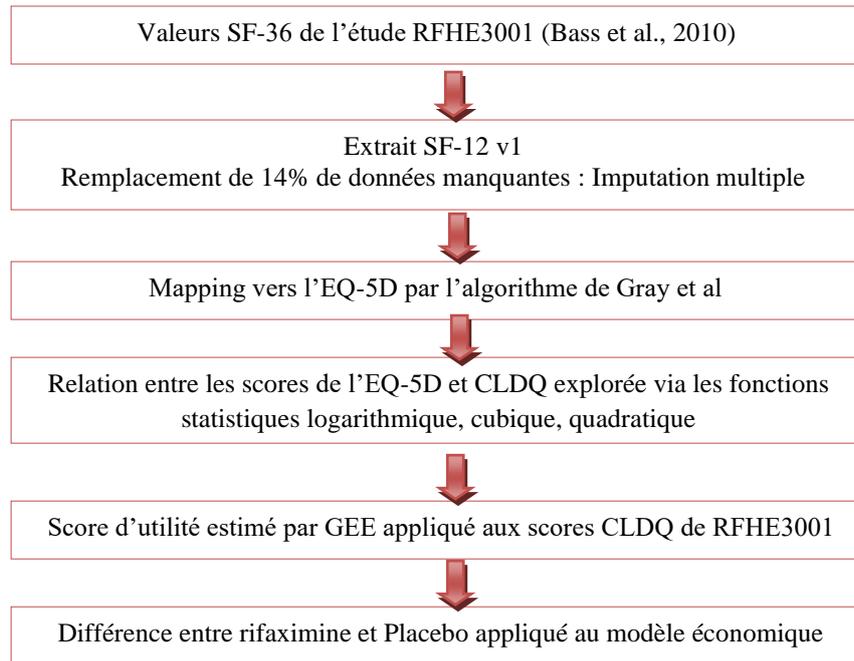
Dependent Variable: EQ5D
Model: (Intercept), CLDQALL

Source : Extrait de Sanyal et al, 2011

Les paramètres estimés du GEE, à l'entrée des patients dans l'étude (baseline), ont été appliqués aux scores CLDQ (en moyenne $4,11 \pm 1,15$) de la population ITT. Il n'y avait pas de différence significative entre les scores initiaux CLDQ ($p = 0,913$) des deux groupes de traitement rifaximine- α et placebo. L'utilité initiale de l'état EHM s'élevait à 0,588 et se maintenait à ce niveau dans le bras placebo. En appliquant la formule reliant la valeur incrémentale du score CLDQ rapportée par Sanyal soit 0,743 à celle du score d'utilité, l'utilité des patients en phase d'EHM peut être estimée à 0,694.

Le schéma suivant illustre les étapes de la dérivation des utilités associées aux épisodes d'EHM observés dans l'étude RHFHE3001 au cours de laquelle les données du CLDQ et du SF-36 ont été recueillies.

Illustration 4 : Cheminement des méthodes mises en œuvre pour estimer les coefficients d'utilité



Source : Extrait du rapport Norgine, Belgique

3.2.3. Coefficients de qualité de vie associés aux événements indésirables

Il n'y avait pas de différence significative entre les taux d'incidence des effets indésirables liés au traitement entre les groupes rifaximine- α + lactulose et placebo + lactulose dans l'étude RFHE3001 (cf. section **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Par conséquent, les coefficients de qualité de vie associés aux effets indésirables n'ont pas été inclus dans le modèle.

4. VARIABLES DE SORTIE DU MODÈLE

Les trois outils d'analyse de décision dont on dispose pour juger des performances d'une stratégie ont été successivement mis en œuvre:

- Le ratio différentiel coût-efficacité (RDCR).
- La courbe retraçant la proportion de résultats efficaces (CPRE)

Chacun de ces outils, qui répondent somme toute à la même question (la stratégie que l'on évalue est-elle plus efficace que les stratégies concurrentes ?), a ses avantages et désavantages propres.

4.1.1. Ratio différentiel coût résultat (RDCR)

Selon les recommandations actuelles (HAS CEESP 2011), les résultats seront présentés en termes de rapport différentiel. En effet, le remplacement d'une stratégie par une autre entraîne à la fois une différence de coût et une différence d'efficacité. C'est le quotient de ces différences qui définit le rapport coût-efficacité différentiel.

L'analyse coût-efficacité différentielle est une analyse de rendement ; elle se propose d'étudier si les résultats cliniques, humains et financiers qui sont obtenus en contrepartie des dépenses engagées sont à la hauteur des efforts déployés (rapport résultat obtenu par unité monétaire dépensée; ou lorsque l'on prend l'inverse de la formule précédente si la valeur des moyens additionnels mis en œuvre n'est pas disproportionnée par rapport au surcroît d'efficacité constaté lorsqu'on administre un nouveau traitement à la place des anciens (rapport coût-efficacité).

4.1.2. Courbe retraçant la proportion de résultats efficaces (CPRE)

Le rapport coût-efficacité différentiel est le critère d'intérêt dans toute analyse coût-efficacité confrontant différents traitements. Plusieurs méthodes permettent de représenter l'incertitude liée à l'estimation ponctuelle du rapport. L'une d'entre elles consiste à construire une courbe représentant la proportion des résultats obtenus au décours de la simulation numérique qui, par rapport à la situation de référence, sont considérés comme efficaces par la collectivité pour un niveau donné de l'effort social consenti. Nous désignerons cette courbe sous l'acronyme CPRE (Courbe des Proportions de Résultats Efficaces Acceptables)

Le choix d'un traitement par rapport à un autre est donc conditionné par trois inconnues : ΔR , ΔC et la valeur de l'effort financier socialement acceptable (EFSA). Les valeurs des deux premiers paramètres dépendent du modèle élaboré et de sa fiabilité. L'effort jugé socialement acceptable par la société peut être considéré comme une donnée exogène, sur laquelle l'évaluateur n'a pas à se prononcer. Afin de rendre compte de l'incertitude qui caractérise le modèle, ses conclusions sont présentées à l'aide d'une courbe dite des proportions des résultats efficaces (CPRE). Cette courbe retrace le nombre de fois où la stratégie évaluée a été jugée efficace par rapport à la situation de référence, sur l'ensemble des simulations effectuées pour un niveau donné de l'effort social consenti. Cette proportion n'est autre que la probabilité

d'être efficace pour une valeur donnée de l'effort financier socialement acceptable. En langage plus familier, on pourrait la désigner sous le nom de « courbe de proportion des cas gagnants »

5. ANALYSES DE SENSIBILITÉ

Trois types d'analyses de sensibilité ont été mises en œuvre dans le modèle économique : l'analyse de sensibilité déterministe l'analyse des scénarios, et l'analyse de sensibilité probabiliste.

Dans le modèle économique, tous les paramètres d'entrée peuvent être inclus dans le PSA. Toutefois, en raison du grand nombre de variables potentielles, nous décrivons celles qui ont les plus influentes dans l'évaluation économique.

5.1. Analyse de sensibilité déterministe

Un diagramme de Tornado a été construit pour illustrer quelles étaient les influences respectives des différents changements des variables d'entrées du modèle sur les variables de sortie. La liste de ces paramètres est présentée dans le tableau 13. Seules les variables ayant le plus fort impact sur le ratio différentiel coût-résultat ont été retenues.

Tableau 13 : Variables incluses dans le diagramme de Tornado

Variable	IC inf	IC sup	Etendue de l'incertitude
Average daily dose lactulose - lactulose	47,4	57,9	+/- 95% IC de l'EC
Average daily dose lactulose - rifaximine- α	41,1	53,1	+/- 95% IC de l'EC
TARGAXAN tablet price	€4,60	€6,90	+/- 20%
Lactulose price (200 g)	€0,63	€0,95	+/- 20%
Durée de séjour (placebo)	6,00	10,00	+/- 25% de la moyenne
Durée de séjour (rifaximine- α -□)	6,00	10,00	+/- 25% de la moyenne
Durée d'un épisode (utilité) - lactulose	6,00	10,00	+/- 25% de la moyenne
Durée d'un épisode (utilité) - rifaximine- α -□	6,00	10,00	+/- 25% de la moyenne
Utilité SG score de Conn 0	0,876	0,954	+/- 95% IC de l'EC
Utilité SG score de Conn 1	0,786	0,888	+/- 95% IC de l'EC
Utilité SG score de Conn 2	0,619	0,747	+/- 95% IC de l'EC
Utilité SG score de Conn 3	0,420	0,558	+/- 95% IC de l'EC
Utilité SG score de Conn 4	0,158	0,272	+/- 95% IC de l'EC
% patients score de Conn 1 au 1er épisode (ITT)	8,8%	23,2%	+/- 95% IC de l'EC
% patients score de Conn 2 au 1er épisode (ITT)	42,2%	61,8%	+/- 95% IC de l'EC
% patients score de Conn 3 au 1er épisode (ITT)	13,9%	30,1%	+/- 95% IC de l'EC

% patients avec score de Conn 4 au 1er épisode (ITT)	-0,3%	6,3%	+/- 95% IC de l'EC
% patients avec score de Conn 0 au départ (ITT)	61,6%	72,2%	+/- 95% IC de l'EC
régression paramètre constant de la loi Lognormal (mortalité EHM1)	4,376	6,347	95% IC de la régression Stata
régression Lognormal /ln_sig paramètre (mortalité EHM1)	0,327	0,967	95% IC de la régression Stata
Probabilité à 30 jours (mortalité EHC1)	0,057	0,163	+/- 95% IC de l'EC
régression paramètre constant de la loi de Weibull (mortalité EHM2)	-4,359	-2,881	95% IC de la régression Stata
régression paramètre ln_sig loi Weibull / (mortalité EHM2)	0,564	1,136	95% IC de la régression Stata
Probabilité à 30 jours (mortalité EHC2)	0,039	0,115	+/- 95% IC estimated de l'EC
régression paramètre de la loi Lognormal treatment (EHM1)	0,568	1,621	95% IC de la régression Stata
régression paramètre constant de la loi Lognormal (EHM1)	1,450	2,142	95% IC de la régression Stata
régression Lognormal /ln_sig paramètre (EHM1)	0,474	0,773	95% IC de la régression Stata
régression Lognormal treatment paramètre (EHM2)	-1,621	-0,568	95% IC de la régression Stata
régression paramètre constant de la loi Lognormal (EHM2)	0,992	1,774	95% IC de la régression Stata
régression / paramètre ln_sig de la loi Lognormal (EHM2)	0,369	0,738	95% IC de la régression Stata
CLDQ-EQ5D Conversion factor	0,131	0,154	95% IC de GEE régression
CLDQ TIXTAR -incrément	0,182	1,303	95% IC de LS mean estimate

5.2. Analyse de scenarii

L'analyse de scénario a été réalisée sur trois paramètres dont l'impact sur le rapport coût-résultat du TIXTAR a été jugé important.

1. Variantes sur le taux d'actualisation
 - a. 0% pour les coûts / 0% pour les Qalys
 - b. 3% pour les coûts / 3% pour les Qalys
 - c. 6% pour les coûts / 6% pour les Qalys
2. Variation du prix de la rifaximine- α de +/- 20%

5.3. Analyse de sensibilité probabiliste

Comme décrit dans les recommandations de la HAS, l'incertitude des paramètres a été testée dans le modèle en utilisant une analyse de sensibilité probabiliste sur un certain nombre de

paramètres clés. Les paramètres incertains inclus dans la PSA sont décrits dans le Tableau 14 ci-dessous.

Les coûts unitaires individuels ne sont pas inclus dans l'analyse puisqu'en France ces coûts sont des tarifs publics fixés. Toutefois, pour tenir compte de la variation du coût, la fréquence d'utilisation des ressources a été testée dans la PSA.

Tableau 14 : Paramètres des lois de distribution utilisées dans l'analyse probabiliste

Variable	Distribution	Écart-type	Paramètres		
Dose journalière de lactulose-bras lactulose	Normale	2,657			
Dose journalière de lactulose-bras rifaximine- α	Normale	1,083			
Fréquence de visites en ville	Normale	0,148			
Nombre d'épisodes en 6 mois-bras lactulose	Normale	0,26			
Nombre d'épisodes en 6 mois-bras rifaximine- α	Normale	0,15			
Facteur de conversion CLQD-EQ-5D	Normale Normale	0,006			
Paramètres de régression transition EHM1-EHC1 (Log-normale)			Décomposition de Cholesky		
Paramètres de régression transition EHM2-EHC2 (Log-normale)			Décomposition de Cholesky		
Paramètres de régression mortalité EHM1 (Log-normale)			Décomposition de Cholesky		
Paramètres de régression mortalité EHM2 (Weibull)			Décomposition de Cholesky		
			N	Alpha	Beta
Utilité SG pour score de Conn= 0	Beta	0,020	199	182	17
Utilité SG pour score de Conn= 1	Beta	0,026	199	167	32
Utilité SG pour score de Conn= 2	Beta	0,033	199	136	63
Utilité SG pour score de Conn =3	Beta	0,035	199	97	102
Utilité SG pour score de Conn= 4	Beta	0,029	199	43	156
% patients avec score de Conn =0 (baseline)	Beta	2,7%	298	199,3	98,7
% patients avec score de Conn =1	Beta	3,7%	99	15,8	83,2
% patients avec score de Conn =2	Beta	5,0%	99	51,5	47,5
% patients avec score de Conn =3	Beta	4,1%	99	21,8	77,2
% patients avec score de Conn =4	Beta	1,7%	99	3,0	96,0
Mortalité EHC1 (30 jours)	Beta	0,027	135	15	120
Mortalité EHC 2 (30 jours)	Beta	0,019	194	15	179
Taux d'hospitalisation en EHC-bras lactulose	Beta	0,022	62	60	2
Taux d'hospitalisation en EHC-bras rifaximine- α	Beta	0,061	62	39	23

6. RÉSULTATS DU MODÈLE

6.1. Situation initiale de référence

L'analyse coût-efficacité initiale a comparé l'association rifaximine- α + lactulose par rapport au lactulose seul dans le cadre d'horizons temporels différents à 2 et 5 ans (Tableau 15).

Tableau 15 : Situation de référence de l'analyse coût-résultat de rifaximine- α +lactulose par rapport au lactulose seul

Horizon temporel	Lactulose		Rifaximine- α		Δ Qalys	Δ coûts	RDCR
	Qalys	Coûts	Qalys	Coûts			
2 ans	0,967	5 503 €	1,078	7 639 €	0,111	2 136 €	19 187 €
5 ans	1,778	8 555 €	2,094	14 411 €	0,316	5 856 €	18 517 €

Le nouvel arsenal thérapeutique (rifaximine- α + lactulose) est plus cher et plus efficace que le traitement conventionnel (lactulose seul). Le ratio différentiel cout résultat à 5 ans est égal à 18 517 €

6.2. Analyse de sensibilité

6.2.1. Méthode des Scénarii

Quatre scénarios différents sont estimés en combinant deux paramètres à la fois à savoir : le taux d'actualisation choisi et l'horizon temporel retenu pour évaluer le RDCR.

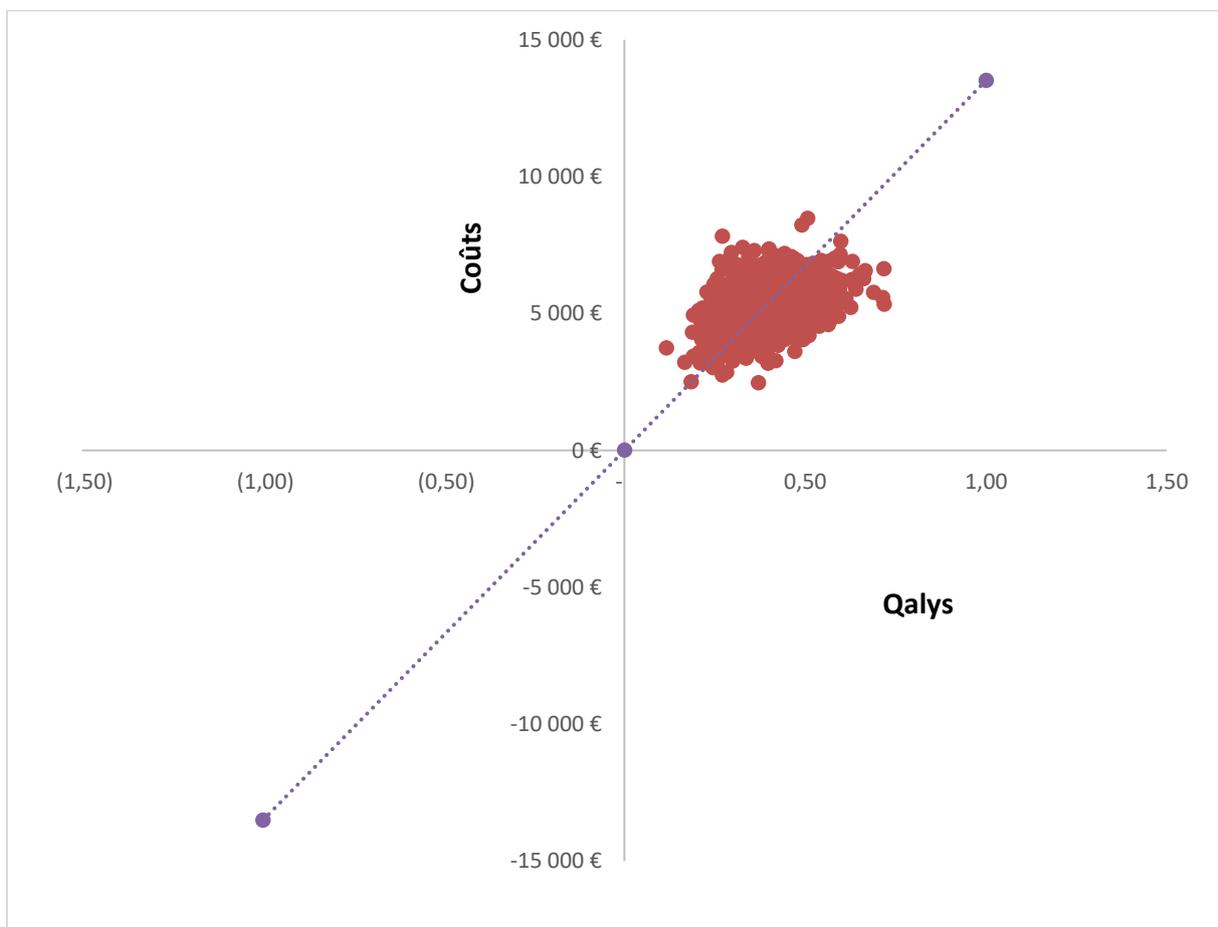
Tableau 16 : Impact des taux d'actualisation et l'horizon temporel sur la valeur du RDCR

Tx Actualisation	5 ans	2 ans
0%	18 485 €	19 178 €
3%	18 509 €	19 185 €
4%	18 517 €	19 187 €
6%	18 533 €	19 192 €

6.2.2. Analyse de sensibilité probabiliste

Une analyse de Monte-Carlo a été réalisée afin de déterminer quels pouvaient les effets d'une modification simultanée de la valeur de l'ensemble des variables. L'appellation désigne une procédure où les coûts et les efficacités sont approximés en générant des réalisations aléatoires à partir des distributions de probabilités qui ont été associées aux variables correspondantes de chaque groupe et en calculant la moyenne de leurs valeurs puis de leur différence.

Figure 16 : Positionnement des différences de moyennes dans le plan coût-efficacité



Afin de caractériser l'incertitude des prévisions, les conclusions de l'analyse cout efficacité ont été présentées à l'aide de la courbe dite des proportions de résultats acceptables (CPRA). Cette courbe retrace la proportion des résultats obtenus au décours de la simulation numérique qui, par rapport à la situation de référence, sont considérés comme efficaces par la collectivité pour un niveau donné de l'effort social consenti. Cette proportion n'est autre que la probabilité d'être efficace sur la plage des valeurs retenues pour définir la volonté de payer de la collectivité

Le ratio différentiel coût-résultat moyen de la rifaximine- α en association au lactulose par rapport au traitement traditionnel après 5 ans de suivi est égal à 13 507 €/Qaly (8 887 € – 21 733 €/Qaly). Les résultats obtenus au décours d'une simulation numérique par la rifaximine- α sont meilleurs en termes d'efficience que ceux de la lactulose, pour les différents niveaux d'efforts financiers que la collectivité pourrait être amenée à consentir.

Dans plus de 95% des cas, la rifaximine- α est efficiente par rapport à la lactulose sur une plage des dépenses engagées qui est très en deçà de l'éventail des montants communément considérés comme supportables.

Ce résultat peut être examiné à la lumière des seuils adoptés par le Nice en Grande Bretagne. Tant bien même, que l'on jugerait acceptable de transposer les règles les plus extrêmes du Nice à la France en considérant qu'un traitement pour être efficace, devrait avoir un rapport coût efficacité inférieur à 24 000 €, la rifaximine- α serait efficiente par rapport au traitement traditionnel dans 98,8% des simulations exécutées et dans 100% des cas si la borne supérieure de 36 000 € était jugée pertinente.

Figure 17 : Courbe d'acceptabilité des résultats

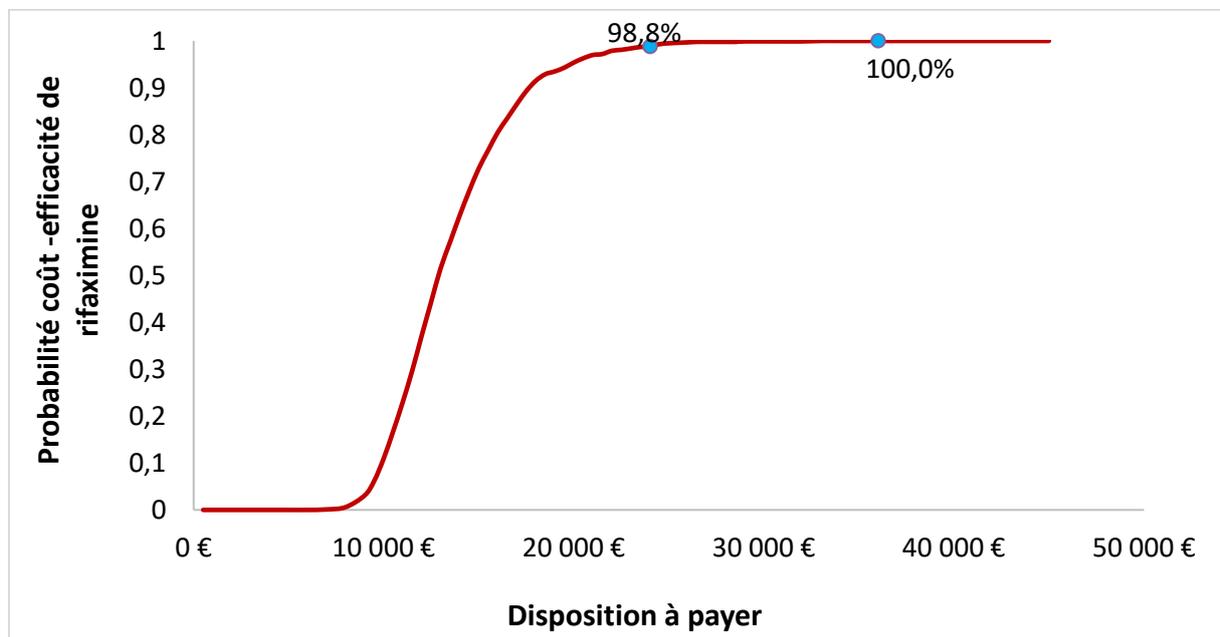
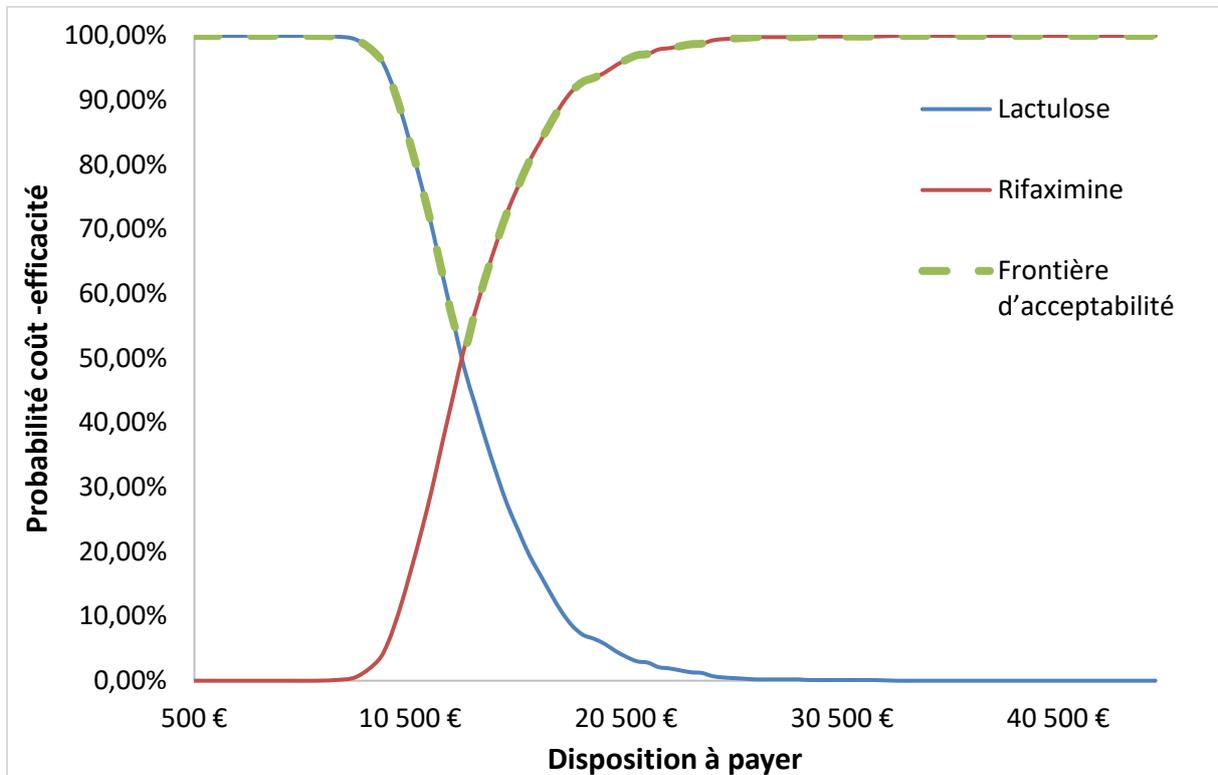


Figure 18 représente deux courbes d'acceptabilité des résultats, pour rifaximin- α et le traitement traditionnel respectivement, et une frontière d'acceptabilité également. La valeur de lambda à laquelle le bénéfice monétaire net attendu de rifaximine- α devient plus grand que le bénéfice

monétaire net de traitement standard a été identifié avec la frontière d'acceptabilité et égale à 12 985 €. À ce seuil de bénéfice monétaire net rifaximine- α a 51,4% d'être efficiente.

Figure 18. Frontière d'acceptabilité multi-option.



CONCLUSION

La mise sous rifaximine- α des patients à risque de récurrences d'épisodes d'EHC s'accompagne d'une réduction sensible du nombre de séjours hospitaliers par patient et d'une augmentation de la qualité de vie chez les sujets traités. Le risque de se tromper en déclarant cette molécule efficiente, lorsque la volonté de prendre en charge l'ensemble des frais associés au traitement est peu élevée, ne dépasse pas cinq pour cent.

BIBLIOGRAPHIE

- Bass, N. M., Mullen, K. D., Sanyal, A., Poordad, F., Neff, G., Leevy, C. B., ... Forbes, W. P. (2010). Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *The New England Journal of Medicine*, 362(12), 1071–81. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0907893>
- Briggs, A., Sculpher, M., & Claxton, K. (2006). *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*.
- Bustamante, J., Rimola, A., Ventura, P. J., Navasa, M., Cirera, I., Reggiardo, V., & Rodés, J. (1999). Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 30(5), 890–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10365817>
- Chautant, F. (2013). *Évaluation de l'utilisation de la rifaximine- α dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique du patient cirrhotique au chu de Toulouse*. Université de Limoges.
- Dolan, P. (1997). Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical Care*, 35(11), 1095–108. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9366889>
- Gitlin, N., Lewis, D. C., & Hinkley, L. (1986). The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 3(1), 75–82. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3745889>
- Gray, A. M. (2006). Estimating the Association between SF-12 Responses and EQ-5D Utility Values by Response Mapping. *Medical Decision Making*, 26(1), 18–29. <http://doi.org/10.1177/0272989X05284108>
- Kind, P., Hardman, G., & Macran, S. (1999). UK population norms for EQ-5D. *Working Papers*. Retrieved from <http://ideas.repec.org/p/chy/respap/172chedp.html>
- Latimer, N. R. 2013. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-- extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Medical Decision Making*, 33, 743-54.
- National Institute for health and Clinical Excellence 2013. Rifaximin- α (TARGAXAN® 550); Norgine Pharmaceuticals Ltd; Single technology appraisal (STA); Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence.
- National Institute for health and Care Excellence ERG. PENTAG. June 2013. The clinical and cost-effectiveness of rifaximin for maintaining remission from episodes of hepatic encephalopathy; A critique of the submission from Norgine.
- National Institute for health and Care Excellence February 2015. Final appraisal determination; Rifaximin for preventing episodes of overt hepatic encephalopathy.

Sanyal, a, Younossi, Z. M., Bass, N. M., Mullen, K. D., Poordad, F., Brown, R. S., ... Forbes, W. P. (2011). Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 34(8), 853–61. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04808.x>

Schoenfeld, D. (1982). Partial Residuals for The Proportional Hazards Regression Model. *Biometrika*, 239–241. <http://doi.org/10.2307/2335876>

Shawcross, D. L., Sharifi, Y., Canavan, J. B., Yeoman, A. D., Abeles, R. D., Taylor, N. J., ... Wendon, J. A. (2011). Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 54(4), 640–9. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.07.045>

ANNEXES

Annexe 1 : Descriptions des états de santé soumis à l'échantillon pour la valorisation par TTO et SG

NON-TECHNICAL DESCRIPTION OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

- The liver is an organ in the abdomen that processes nutrients and fluids and removes toxins and harmful substances from the blood.
- Liver cirrhosis is the end result of liver damage caused by alcohol abuse or hepatitis or poor diet or obesity or some bile duct diseases.
- Individuals with liver cirrhosis generally present with an enlarged liver and specific blood tests and scans may be required to confirm a liver problem. A liver biopsy may also be required.
- Damage caused by liver cirrhosis is permanent and the liver cannot return to normal. Therefore, the aim of treatment is to prevent further damage and manage any complications.
- Patients with severe liver cirrhosis can develop hepatic encephalopathy. Symptoms include forgetfulness, confusion, personality changes, problems with muscles and movement of limbs and possibly coma. There are five grades of hepatic encephalopathy and the symptoms affect a patient to varying degrees depending on the grade of disease.
- Treatment usually involves medication and changes to diet and lifestyle. If the symptoms cannot be controlled a liver transplant may be required.
- An estimated 58% of patients usually die within one year of experiencing an episode of hepatic encephalopathy and 77% have usually died within three years.

GRADE 0

- Patients can experience tiredness, itching, loss of appetite, nausea, weight loss and bruising of the skin.
- Patients may also find it difficult to pay attention and their reaction times may be slower than normal, so it can take longer to complete usual daily activities.
- Patients might see their doctor and receive general advice and minimal treatment.
- Very few patients who remain in Grade 0 will die.

GRADE 1

- Patients have the same symptoms as those in Grade 0. However, they may also experience a slight lack of awareness, anxiety, feelings of well-being or happiness.
- These patients may also find it harder to pay attention and have difficulty sleeping and performing usual daily activities.
- Patients are more likely to see their doctor, who would try to establish the cause of the worsening symptoms, and receive general advice and appropriate medical treatment.
- Very few patients who remain in Grade 1 will die.

GRADE 2

- Patients in Grade 2 have the same symptoms as those in Grade 1. In addition they may feel very tired, lack energy and become forgetful.
 - These patients will take longer than normal to perform usual daily activities and may become disoriented and detached from family and friends.
 - Their speech may be slow or slurred and they may not respond to questions as normal.
 - They may be irritable and more child-like in their behaviour.
-