

Appréciation critique d'une analyse coût-efficacité : Utilisation de la protéine C activée (drotrecogin alfa) pour le sepsis sévère

Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C. An Economic Evaluation Of Activated Protein C Treatment For Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:993-1000

Martin Darveau, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacien clinicien aux soins intensifs
Cité de la Santé de Laval

Jean Lachaine, Ph.D.
Professeur adjoint
Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Titre de l'article

An Economic Evaluation Of Activated Protein C Treatment For Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347:993-1000.

Auteurs

Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C.

Commanditaires

Institute of Health Economics, Edmonton, Alberta.

Contexte

Le sepsis est la réponse inflammatoire systémique consécutive à une infection¹. Des signes d'hypoperfusion et l'atteinte d'organes majeurs dénotent une progression vers un sepsis sévère¹. Malgré un traitement standard, reposant principalement sur l'administration d'antibiotiques et sur des mesures de soutien, le sepsis représente l'une des principales causes de décès chez les patients aux soins intensifs². Aucun avancement marqué au niveau de la thérapie n'avait été observé depuis les vingt dernières années². Récemment, l'étude PROWESS³ a démontré que l'administration de la protéine C humaine recombinante activée (drotrecogin alfa) chez les patients en sepsis sévère permettait une réduction de la mortalité comparativement à la thérapie usuelle³. Par la suite, une étude a évalué l'impact économique de cette nouvelle thérapie dispendieuse⁴. L'appréciation de cette étude pharmacoéconomique a été faite en tenant compte des critères méthodologiques⁵ présentés au tableau I.

Cadre de l'étude

L'étude a été menée à partir des données d'hospitalisation de trois unités de soins intensifs dans la région de Calgary, en Alberta. Le suivi des patients a été effectué à travers l'Alberta à partir d'une banque de données provinciale.

Méthode d'évaluation économique

L'analyse principale est une analyse coût-efficacité. Les auteurs présentent aussi, de façon complémentaire, les résultats d'une analyse coût-utilité.

Objectif de l'étude (voir tableau I, critère 1)

L'objectif de cette étude était de comparer le coût par année de vie sauvée avec l'utilisation de la protéine C activée chez les patients en sepsis sévère aux soins intensifs par rapport au traitement conventionnel. En d'autres termes, on voulait déterminer combien coûterait chaque année de vie supplémentaire obtenue au moyen du nouveau traitement. Comme on ajoute un nouveau traitement à l'arsenal thérapeutique déjà disponible, on s'attend évidemment à une augmentation des coûts par rapport à la thérapie standard. L'option la plus intéressante ne sera donc pas nécessairement la moins coûteuse mais bien celle qui représentera le ratio coût par année de vie sauvée le plus intéressant pour le dispensateur des ressources.

Perspective (voir tableau I, critère 1)

L'analyse économique principale a été effectuée selon la perspective du système de santé. Dans une analyse complémentaire, une perspective sociétale a aussi été

Tableau I : Résumé des critères d'appréciation⁵

| Critères d'appréciation | Applicabilité | | Commentaires |
|---|---------------|-----|---|
| | Oui | Non | |
| 1 A-t-on posé une question précise, à laquelle on puisse répondre? | ✓ | | <ul style="list-style-type: none"> • Perspective : système de soins de santé • Objectif : comparer le coût par année de vie sauvée grâce à l'utilisation de la protéine C activée chez les patients en sepsis sévère aux soins intensifs par rapport au traitement conventionnel |
| 2 Les options concurrentes ont-elles été décrites de façon exhaustive? | ✓ | | <ul style="list-style-type: none"> • Traitement conventionnel : cohorte rétrospective de 787 patients en sepsis sévère selon les critères de l'étude PROWESS³ • Protéine C activée : même cohorte que celle du traitement conventionnel mais traitement avec protéine C activée ajouté |
| 3 L'efficacité du traitement a-t-elle été établie? | ✓ | | <ul style="list-style-type: none"> • Efficacité de la protéine C activée : voir tableau II |
| 4 Les coûts et les conséquences les plus importants de chaque option ont-ils été identifiés? | ✓ | | <ul style="list-style-type: none"> • Modèle de Markov incluant quatre états cliniques (voir figure 1) • Coût de la protéine C activée • Coûts hospitalisation, ré-hospitalisation, honoraires des médecins, visites à l'urgence • Coûts indirects (perte de productivité) considérés |
| 5 Les coûts et les conséquences ont-ils été mesurés correctement, en unités physiques appropriées? | ✓ | | <ul style="list-style-type: none"> • Coût moyen du séjour hospitalier, honoraires moyens des médecins |
| 6 Les coûts et les conséquences ont-ils été évalués de façon pertinente? | ✓ | | <ul style="list-style-type: none"> • Coûts d'hospitalisation estimés selon une banque de données gouvernementale • Coûts supplémentaires des saignements majeurs consécutifs à la protéine C activée estimés selon le coût rapporté dans la littérature pour les saignements digestifs • Coûts associés à la perte de productivité estimés à partir de données publiées |
| 7 Les coûts et les conséquences ont-ils été ajustés en fonction du temps? | ✓ | | <ul style="list-style-type: none"> • Actualisation des coûts 0 %, 3 %, 5 %, 6 % • Actualisation des effets 0 %, 3 %, 5 % |
| 8 Une analyse différentielle des coûts et des conséquences des options concurrentes a-t-elle été réalisée? | ✓ | | <ul style="list-style-type: none"> • Ratio coût-efficacité différentiel : 27 936 \$ par année de vie sauvée • Ratio coût-utilité différentiel : 46 560 \$ par année de vie sauvée ajustée pour la qualité de vie |
| 9 A-t-on tenu compte de l'incertitude dans l'estimation des coûts et des conséquences? | ✓ | | <ul style="list-style-type: none"> • Variables ayant peu ou pas d'effet sur l'analyse coût-efficacité : <ul style="list-style-type: none"> • Risque de décès per-hospitalisation • Coût d'acquisition de la protéine C activée • Coûts de l'hospitalisation et des soins subséquents • Actualisation des coûts et des conséquences • Inclusion des coûts indirects (perte de productivité) • Âge • Variables ayant un effet sur l'analyse coût-efficacité : <ul style="list-style-type: none"> • Intervalle de confiance 95 % • Score APACHE II |
| 10 La présentation et la discussion des résultats de l'étude recouvrent-elles toutes les préoccupations des utilisateurs? | ✓ | | <ul style="list-style-type: none"> • Tenir compte des résultats de l'étude PROWESS • Tenir compte de l'applicabilité des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude PROWESS en pratique usuelle • Tenir compte de l'analyse post-hoc de la FDA selon le score APACHE II et le nombre d'organes atteints • Saignements majeurs non inclus dans l'analyse de sensibilité |

adoptée, permettant ainsi de considérer des coûts autres que ceux assumés par le système de santé, par exemple les coûts découlant de la perte de productivité des patients.

Efficacité du traitement (voir tableau I, critère 3)

L'efficacité de la protéine C activée a été démontrée dans une étude clinique, multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, à double insu, chez 1 690 patients en sepsis sévère aux soins intensifs (étude PROWESS³). Un résumé des résultats d'efficacité est présenté au tableau II. Une diminution du risque de décès de 0,80 (IC 95 % 0,69-0,94) à 28 jours a été observée chez les patients recevant la protéine C activée par rapport au groupe placebo. On observa également une diminution du risque absolu de décès à 28 jours de 6,1 %, ce qui signifie qu'une vie sera sauvée pour 16 patients traités avec la protéine C activée. Par contre, une augmentation du risque de saignements fut observée chez les patients recevant la protéine C activée comparativement au groupe placebo (3,5 % vs 2,0 %, $p = 0,06$).

Tableau II: Résultats d'efficacité⁴

| Patients analysés | Risque relatif de mortalité (IC 95 %) |
|--|---------------------------------------|
| Tous (étude PROWESS ³) | 0,80 (0,69-0,94) |
| Score APACHE II (analyse post-hoc de la FDA) | |
| ≤ 24 | 0,99 (0,75-1,30) |
| ≥ 25 | 0,71 (0,59-0,85) |

Une analyse post-hoc effectuée par la Food and Drug Administration (FDA) révèle toutefois des résultats contradictoires : le bénéfice de la protéine C activée ne serait observé que chez les patients dont la détérioration de l'état de santé est plus marquée tel que défini par un score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) ≥ 25 (RR 0,71; IC 95 % 0,59-0,85). La FDA rapporte une diminution non significative du risque relatif de décès de 0,99 (IC 95 % 0,75-1,30) chez les patients ayant un score APACHE II ≤ 24. Pour tenir compte de ces résultats contradictoires, l'analyse économique a été effectuée dans un premier temps en fonction des résultats présentés dans l'étude PROWESS³. Par la suite, une évaluation économique des analyses post-hoc de la FDA^{6,7} a été faite.

Interventions (voir tableau I, critère 2)

Deux interventions ont été comparées: le *statu quo*, c'est-à-dire le traitement du sepsis sévère de façon habituelle, et l'ajout de la protéine C activée au traitement conventionnel en fonction des critères de l'étude PROWESS³. Le traitement conventionnel n'est pas

décrit de façon exhaustive mais il fait référence à la pratique réelle, ce qui est souhaitable pour une évaluation économique.

Patients

Les données du groupe traité de façon habituelle ont été recueillies à partir d'une cohorte rétrospective de 787 patients hospitalisés dans la région de Calgary pour un sepsis sévère entre avril 1996 et mars 1999. Une révision de 40 dossiers de patients sélectionnés au hasard fut effectuée afin de s'assurer que cette cohorte répondait aux critères d'inclusion de l'étude PROWESS et que les patients auraient pu être admissibles à recevoir la protéine C activée. Seulement 1 patient sur 40 (2,5 %) ne satisfaisait pas aux critères d'inclusion. Les auteurs ne disent toutefois pas si les critères d'exclusion étaient respectés. Pour évaluer l'impact économique de la protéine C activée sur le sepsis sévère, les auteurs ont appliqué les résultats de l'étude PROWESS³ à cette même cohorte de patients et ont ainsi constitué de façon fictive une cohorte de patients ayant reçu la protéine C activée.

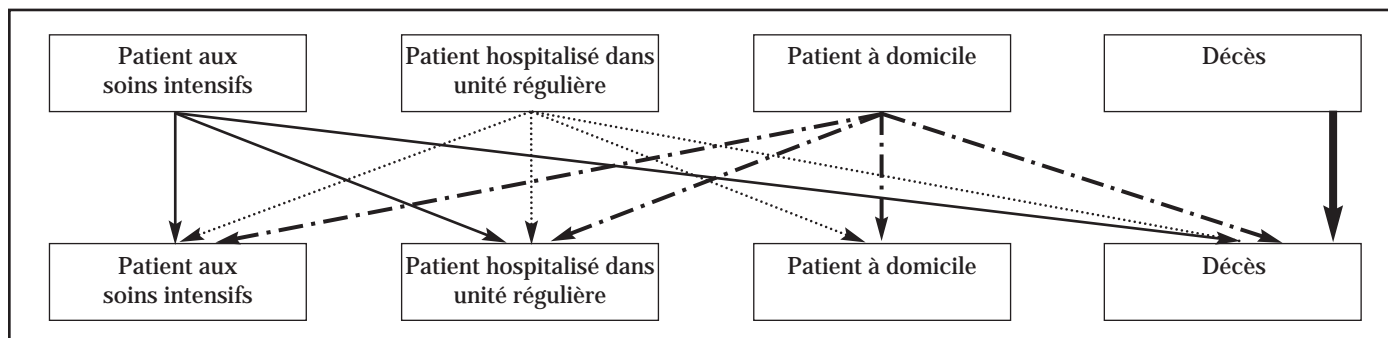
Points évalués (voir tableau I, critère 4)

L'évaluation des coûts et des conséquences a été effectuée en fonction du cheminement du patient dans les différentes sphères du système de santé: hospitalisation aux soins intensifs, transfert aux unités régulières et retour à domicile. Cette approche est adéquate afin de tenir compte de l'évolution de la maladie. Pour refléter la transition dynamique entre quatre états cliniques à la suite d'un épisode de sepsis sévère, les auteurs ont utilisé un modèle de Markov. La figure 1 représente la schématisation de ce modèle. La probabilité de transition hebdomadaire entre chaque état clinique a été déterminée en fonction des données de la cohorte rétrospective de 787 patients. À partir de ces probabilités, le modèle de Markov a permis d'estimer les différents scénarios possibles après un épisode de sepsis. Ainsi, on a pu évaluer le coût hypothétique d'une récurrence de sepsis, d'une hospitalisation prolongée, d'une ré-hospitalisation pour des complications, d'un retour à domicile suivi d'un décès, etc.

Description des coûts et des conséquences (voir tableau I, critères 5 et 6)

Les coûts directs du traitement conventionnel (sans protéine C activée) sont bien décrits : le coût du séjour hospitalier aux soins intensifs et aux unités régulières, les honoraires des médecins, les coûts reliés à la ré-hospitalisation, aux visites à l'urgence et aux chirurgies dans les trois années suivant l'épisode de sepsis sévère. Les auteurs tenaient pour acquis que les coûts seraient

Figure 1 : Modèle de Markov



constants à partir de la troisième année. Les coûts supplémentaires reliés à l'administration de la protéine C activée incluent le coût d'acquisition du produit pour les 96 heures de traitement par patient (6 800 \$US) ainsi que le coût engendré par l'excès du risque de saignement. Les autres coûts pour ce groupe de patients étaient jugés équivalents au traitement conventionnel et estimés de la même façon.

Les coûts indirects associés à la perte de productivité chez les survivants ont été considérés par la suite selon une perspective élargie (sociétale). Les conséquences évaluées dans cette étude étaient clairement identifiées comme étant le risque de mortalité avec la protéine C activée par rapport au traitement conventionnel.

Les coûts directs durant l'hospitalisation ont été estimés correctement sur une base hebdomadaire en calculant le coût moyen du séjour hospitalier et les honoraires moyens des médecins. Les coûts directs engendrés par les survivants à la suite de l'épisode de sepsis sévère incluent la somme annuelle du coût des ré-hospitalisations, des visites à l'urgence, des chirurgies et de toutes les réclamations des médecins.

Les coûts ont été mesurés en dollars canadiens puis transposés en dollars américains en utilisant un taux de 1,47. Toutefois, même si les montants ont été convertis en dollars américains, les résultats ne sont pas nécessairement applicables aux États-Unis étant donné les différences entre le Canada et les États-Unis en ce qui a trait au coût des services médicaux et à la façon dont les soins sont dispensés.

Le coût relié aux hospitalisations et aux réclamations des médecins aux soins intensifs, dans les unités régulières, lors des ré-hospitalisations ou lors des consultations externes a été évalué directement, pour tous les patients, à partir d'une base de données gouvernementale. Comme le montre cette étude, il semble que toutes hospitalisations ou tous les examens sub-

séquents à l'épisode de sepsis aient été considérés indépendamment de leur lien avec le sepsis. Il n'est peut-être pas approprié d'inclure une hospitalisation pour un cancer, par exemple, qui serait diagnostiquée dans les années suivant l'épisode de sepsis et qui n'aurait aucun lien avec celui-ci. Par contre, puisque la même approche a été adoptée pour les deux groupes comparés, l'effet des coûts non liés aux sepsis devrait être nul.

Le coût supplémentaire associé aux saignements majeurs a été estimé à partir des données disponibles dans la littérature sur les saignements gastro-intestinaux. Toutefois, ce coût ne reflète pas nécessairement les coûts engendrés par d'autres types de saignements tels que les hémorragies intracrâniennes.

Les coûts indirects associés à la perte de productivité des survivants ont été estimés à partir du salaire moyen annuel canadien et à partir de données publiées antérieurement signalant que seulement 16,9 % des patients âgés de moins de 61 ans retournaient sur le marché du travail à la suite d'une hospitalisation aux soins intensifs.

Les coûts et les conséquences relatifs à une intervention ne surviennent pas nécessairement au même moment. L'argent investi aujourd'hui a habituellement plus de valeur aux yeux des décideurs puisque cette même somme ne permettrait pas d'obtenir une quantité équivalente de biens dans le futur. De même, un effet encouru maintenant à la suite d'une thérapie est généralement considéré préférable à ce même effet qui surviendrait plus tardivement. L'actualisation des coûts et des effets permet de tenir compte de ces préférences pour le présent plutôt que pour le futur (voir tableau I, critère 7). L'évaluateur applique un taux d'actualisation à son analyse économique afin de refléter le fait que les coûts et les conséquences n'auront pas la même valeur dans le futur. Une actualisation des coûts et des conséquences est incluse dans cette étude pharmaco-

économique. Les résultats présentés tiennent compte d'une actualisation des coûts et des conséquences à un taux de 5 %. Dans l'analyse de sensibilité, le taux d'actualisation des coûts varie de 0 % à 6 % alors que le taux d'actualisation des conséquences varie de 0 % à 3 %.

Résultats (voir tableau I, critère 8)

Lorsqu'une intervention est plus efficace mais aussi plus coûteuse par rapport à la thérapie conventionnelle, il est important d'évaluer les résultats selon une analyse différentielle des coûts et des conséquences. Le décideur pourra alors juger si les coûts supplémentaires engendrés par le nouvel agent sont acceptables par rapport aux gains de santé obtenus. Les résultats de cette étude sont présentés correctement selon une analyse différentielle des coûts et des conséquences, en coût par année de vie sauvée. Pour l'ensemble des patients, à partir des données de l'étude PROWESS³, chaque année de vie prolongée par le traitement avec la protéine C activée correspond à un coût de 27 936 \$US. Ce montant par année de vie sauvée pourrait être considéré acceptable dans la mesure où notre système de soins a adopté des thérapies, telles que la dialyse, qui ont pourtant un coût par année de vie sauvée supérieur à celui-ci.

Une analyse coût-efficacité telle que celle présentée dans cette étude ne tient pas compte des effets que pourrait avoir la protéine C activée sur le bien-être subséquent des patients. Il peut être intéressant de mesurer la qualité de vie en effectuant une analyse coût-utilité. Les auteurs présentent très sommairement une telle analyse en accordant un score d'utilité de 0,6 aux patients ayant survécu à l'épisode de sepsis sévère en tenant pour acquis que ce score serait identique à celui rapporté dans la littérature à la suite d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Les valeurs des utilités s'échelonnent de 0 à 1, 0 correspondant au pire état de santé et 1 à la bonne santé. Le ratio coût-utilité différentiel correspond alors au coût par année de vie sauvée divisé par l'utilité. En considérant une utilité de 0,6, le ratio coût-utilité différentiel serait de 46 560 \$US par année de vie sauvée ajustée pour la qualité de vie.

Analyse de sensibilité (robustesse des résultats) (voir tableau I, critère 9)

L'analyse de sensibilité permet de mesurer la variabilité des résultats en tenant compte de l'incertitude qui les entoure, fournissant ainsi une appréciation de la robustesse des résultats obtenus. Ainsi, l'étude PROWESS³ rapporte un risque relatif de décès de 0,80 chez les patients qui reçoivent la protéine C activée. L'intervalle de confiance (IC 95 %, 0,69-0,94) associé à ce risque relatif nous indique toutefois un certain degré d'imprécision puisque la valeur réelle du risque relatif

se situe de façon certaine à 95 % entre 0,69 et 0,94. Afin de refléter cette incertitude, les auteurs ont fait varier leur analyse selon la borne inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance (voir tableau III). Un coût de 20 821 \$US par année de vie sauvée serait engendré si la valeur réelle du risque relatif correspondait à 0,69 tandis qu'un coût de 74 612 \$US serait engendré si la valeur réelle du risque relatif correspondait à 0,94.

Tableau III: Ratio coût-efficacité différentiel^f

| Patients analysés | Ratio coût-efficacité différentiel (\$ par année de vie sauvée) |
|--|--|
| Tous (étude PROWESS) | |
| (Risque relatif 0,80; IC 95 % 0,69-0,94) | |
| Risque relatif 0,80 | 27 936 \$ |
| Risque relatif 0,69 | 20 821 \$ |
| Risque relatif 0,94 | 74 612 \$ |
| Score APACHE II | |
| (selon étude PROWESS) | |
| ≤ 24 | 35 632 \$ |
| ≥ 25 | 24 484 \$ |
| Score APACHE II | |
| (analyse post-hoc de la FDA) | |
| ≤ 24 | 575 054 \$ |
| ≥ 25 | 19 723 \$ |

Le coût d'acquisition du produit est une autre variable d'incertitude. Ainsi, une année de vie sauvée correspondrait à un coût de 18 318 \$US si le prix d'acquisition de la protéine C activée était réduit de moitié. Par contre, la variation des coûts hospitaliers ou des coûts associés au retour à domicile aurait peu d'impact.

Les analyses complémentaires qui ont été effectuées nous renseignent également sur les résultats que l'on obtiendrait si l'utilisation de la protéine C activée était restreinte en fonction de certaines variables. Ainsi, à partir du risque relatif de mortalité rapporté dans l'étude PROWESS³, le coût de chaque année prolongée varierait de 24 484 \$US à 35 632 \$US si la protéine C activée était réservée aux patients ayant un score APACHE II ≥ 25 comparativement aux patients ayant un score APACHE II ≤ 24. Toutefois, les résultats sont très divergents si l'on tient compte du risque relatif de mortalité analysé post-hoc par la FDA⁴. Lorsque le calcul s'appuie sur les données de la FDA, chaque année de vie prolongée par la protéine C activée correspond à un coût de 19 723 \$US pour les patients ayant un score APACHE II ≥ 25 alors qu'une année de vie correspond à un coût de 575 054 \$US pour un score APACHE II ≤ 24 (voir tableau III).

Discussion (voir tableau I, critère 10)

La protéine C activée est actuellement disponible au Canada. Préalablement à l'arrivée de ce nouvel agent, un groupe d'experts canadiens a établi des lignes directrices d'utilisation⁸. La principale préoccupation

demeure la population susceptible de recevoir la protéine C activée. L'étude PROWESS contenait beaucoup de critères d'inclusion et d'exclusion, lui conférant une grande validité interne. Par contre, la généralisation des résultats obtenus dans l'étude PROWESS dépendra beaucoup de l'applicabilité de ces divers critères dans un contexte de pratique clinique usuelle⁹. Le défi des études cliniques réside en effet dans la capacité de démontrer qu'un effet clinique obtenu dans des conditions optimales et contrôlées (validité interne) peut également être obtenu dans des conditions de pratique habituelles (validité externe)⁹. Les résultats présentés dans l'étude pharmacoéconomique dépendent évidemment des critères d'inclusion et d'exclusion appliqués dans l'étude PROWESS.

Les recommandations du groupe d'experts canadiens⁸ tiennent compte des résultats non statistiquement significatifs rapportés par la FDA^{6,7} chez les patients dont l'état de santé est moins détérioré. Les résultats de l'analyse économique vont d'ailleurs en ce sens. Il semble effectivement beaucoup plus rentable d'utiliser la protéine C chez les patients ayant un état de santé plus détérioré (APACHE II \geq 25). Par contre, en pratique courante, on n'utilise pas systématiquement le score APACHE II pour cibler les patients pouvant bénéficier d'un traitement⁶. De plus, une variabilité de 10 % à 20 % peut être observée au moment de l'estimation de ce score par les intensivistes⁶. Pour ces raisons, le groupe d'experts canadiens ne s'appuie pas sur ce score mais plutôt sur la défaillance multisystémique pour évaluer la détérioration de l'état de santé et déterminer l'admissibilité à recevoir la protéine C activée⁸. La FDA rapporte que la protéine C activée ne diminuerait pas la mortalité chez les patients en sepsis sévère ayant seulement un organe majeur atteint^{6,7}. Conséquemment, l'utilisation de la protéine C activée pourrait être limitée aux patients dont au moins deux organes majeurs sont atteints. Il est recommandé dans les lignes directrices canadiennes d'utiliser la protéine C activée en présence de l'atteinte d'au moins deux organes⁸. Il aurait alors été utile qu'une analyse complémentaire évalue l'impact économique en fonction du nombre d'organes majeurs atteints¹⁰.

Par ailleurs, il aurait été intéressant que les auteurs de cette étude pharmacoéconomique incluent l'impact des saignements majeurs au niveau de l'analyse de sensibilité. Dans l'étude PROWESS³, 3,5 % des patients ont présenté un saignement majeur avec la protéine C activée comparativement à 2 % avec le placebo ($p = 0,06$). De plus, le risque d'hémorragie intracrânienne serait plus élevé lorsque la protéine C activée

est utilisée dans un contexte moins contrôlé, non expérimental⁶.

Conclusion

Cette étude pharmacoéconomique est bien construite. Tous les critères méthodologiques importants ont été considérés. Du point de vue du système de soins de santé, la protéine C activée semble avoir un ratio coût-efficacité acceptable si l'on tient compte des résultats globaux de l'étude PROWESS (résultats présentés en dollars américains). Toutefois, il semblerait plus avantageux de restreindre la protéine C activée aux patients ayant une détérioration marquée de l'état de santé comparativement aux patients ayant une meilleure condition générale.

Pour toute correspondance :

Martin Darveau

Pharmacien clinicien aux soins intensifs

Cité de la Santé de Laval

1755, boul. René-Laennec

Laval (Québec) H7M 3L9

Tél. : (450) 668-1010

Télec. : (450) 975-5354

Courriel : martin_darveau@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
2. Kanji S, Devlin JW, Piekos KA, Racine E. Recombinant Human Activated Protein C, Drotrecogin Alfa (activated): A Novel Therapy for Severe Sepsis. *Pharmacother* 2001;21(11):1389-1402.
3. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et coll. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
4. Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C. An Economic Evaluation Of Activated Protein C Treatment For Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:993-1000.
5. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 2nd Edition, Oxford medical publication, Oxford University Press, 1997.
6. Warren HS, Suffredini AF, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002 347;13:1027-30.
7. Siegel JP. Assessing the use of activated protein C in the treatment of severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347;13:1030-4.
8. Garber GG, Gibney N, Light B, Martin C, Cunningham K, Guimond JG et coll. Guidance on patient identification and administration of recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis. *Can J Infect Dis* 2002;13(6):361-72.
9. Hébert PC, Cook DJ, Wells G, Marshall J. The design of randomized clinical trials in critically ill patients. *Chest* 2002;121:1290-1300.
10. Betancourt M, McKinnon PS, Devlin JW et coll. Impact of the number of failed organs on the cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated). *Int Care Med* 2002;28(suppl 1):A 621:S160.