

Université de Montréal

**L'impact de la variation des mesures d'utilité sur le ratio coût-utilité incrémental des
traitements indiqués pour la maladie de Crohn**

par

Marie-Ève Richard, B.Sc.

Médicament et Santé des populations

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences pharmaceutiques, axe
médicament et santé des populations

Décembre 2019

©Marie-Ève Richard, 2019

Université de Montréal

Ce mémoire intitulé

L'impact de la variation des mesures d'utilité sur le ratio coût-utilité incrémental des traitements indiqués pour la maladie de Crohn

Présenté par

Marie-Ève Richard

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Julie Blouin

Président-rapporteur

Jean Lachaine

Directeur de recherche

Catherine Beauchemin

Codirectrice

Sherif Eltonsy

Membre du jury

Résumé

Objectifs : La maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU) sont associées à un fardeau socio-économique important. Au Canada, les analyses de coûts-utilité (ACU) sont privilégiées afin d'assurer l'allocation optimale des ressources. La mesure d'utilité est essentielle pour réaliser une ACU. L'objectif de ce projet visait à identifier les mesures d'utilité et d'estimer l'impact de ces mesures sur le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) des traitements indiqués pour la MC.

Méthodes : Un arbre décisionnel a été développé pour mesurer l'impact des valeurs d'utilité du EQ-5D, de l'échelle visuelle analogue (VAS), de l'arbitrage temporel (TTO) et du pari standard (SG), sur le RCUI d'Infliximab (IFX) + Traitements standards (TS) (prednisone, mesalazine (MZ), azathioprine (AZA), 6-mercaptopurine (6-MP)) vs Placébo + TS. Le modèle a porté sur un horizon temporel d'un an, selon les perspectives du système de soins et sociétale. Les moyennes pondérées des mesures d'utilité ont été estimées à partir d'une revue systématique de la littérature. Des analyses de sensibilités déterministes et probabilistes ont également été effectuées.

Résultats : L'ensemble des RCUIs, variaient entre 67 068 \$/QALY (TTO) et 268 385 \$/QALY (EQ-5D). À un seuil de propension à payer de 50 000 \$/QALY, la probabilité qu'IFX + TS soit coût efficace était nulle pour l'ensemble des analyses, à l'exception de celle du TTO (4,0%).

Conclusion : La variabilité des mesures d'utilité a un impact considérable sur les RCUIs et nécessite une attention particulière de la part des preneurs de décisions, plus précisément au niveau des analyses de sensibilité.

Mots-clés : Maladies inflammatoires de l'intestin, Maladie de Crohn, Colite ulcéreuse, Utilité, Mesures de préférences

Abstract

Objectives: Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis are both associated with a high socio-economic burden. In Canada, cost-utility analyses (CUA) are privileged in order to allocate healthcare spending efficiently. Since utility measures are essential for CUA, the objective of this study was to assess the impact utility values on the incremental cost-utility ratio (ICUR) of CD treatments.

Methods: A decision-tree model was developed to assess the impact of utility values derived from the EQ-5D, the visual analogue scale (VAS), the time trade off (TTO) and the standard gamble (SG), on the resulted ICUR of Infliximab (IFX) + Standard of Care (SoC) (prednisone, mesalazine (MZ), azathioprine (AZA), 6-mercaptopurine (6-MP)) versus Placebo (Pbo) + SoC. The model was conducted over a one-year time horizon from the Canadian healthcare and societal perspectives. The weighted averages of utility values were estimated based on a systematic literature evaluation. Both deterministic and probabilistic sensitivity analyses were also conducted.

Results: The ICURs ranged from \$67,068/QALY (TTO) to \$268,385/QALY (EQ-5D). At a \$50,000/QALY threshold, the probability of IFX + SoC of being cost-effective was of 0% in most analyses except for the TTO method (4.0%).

Conclusion: The variability of utility measures has a considerable impact on the ICURs and requires a special attention from decision-makers, in regards of sensitivity analyses.

Keywords: Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, Utility, Preference-based measures

Table des matières

1. Introduction.....	11
2. Recension des écrits.....	13
2.1 Survol des maladies inflammatoires de l'intestin (MII)	13
2.1.1 Description de la maladie	13
2.1.2 Prise en charge des patients	17
2.1.3 Qualité de vie des patients	24
2.1.4 Épidémiologie.....	25
2.1.5 Fardeau économique.....	26
2.2 Notions théoriques des évaluations économiques	28
2.2.1 Population cible	29
2.2.2 Comparateurs.....	29
2.2.3 Perspective.....	29
2.2.4 Horizon temporel.....	29
2.2.5 Actualisation.....	29
2.2.6 Modélisation	29
2.2.7 Efficacité.....	31
2.2.8 Mesure d'utilité.....	32
2.2.9 Coûts et utilisation des ressources	32
2.2.10 Analyses de sensibilité.....	32
2.3 Notions théoriques de la mesure d'utilité	32
2.3.1 Méthodes directes de mesure de l'utilité	33
2.3.2 Méthodes indirectes de mesure de l'utilité	35
2.4 La variation des mesures d'utilité	37
2.5 Survol des évaluations économiques	40
3. Question de recherche.....	42
4. Méthode.....	43
4.1 Première partie du projet de recherche	43
4.1.1 Objectifs	43
4.1.2 Hypothèses de recherche	43
4.1.3 Questions de recherche de la revue de littérature.....	43
4.1.4 Recherche bibliographique	43
4.1.5 Sélection des études.....	44
4.1.6 Extraction des données	45
4.1.7 Évaluation de la qualité des études	45
4.1.8 Analyse des données.....	45
4.2 Deuxième partie du projet de recherche	46
4.2.1 Objectifs	46
4.2.2 Hypothèses de recherche	46
4.2.3 Évaluation économique	47
4.2.4 Population cible	47
4.2.5 Comparateurs.....	47
4.2.6 Perspective.....	47
4.2.7 Horizon temporel.....	47
4.2.8 Actualisation.....	48

4.2.9 Modélisation	48
4.2.10 Paramètres d'efficacité	49
4.2.11 Paramètres de coûts	49
4.2.12 Mesures d'utilité	55
4.2.13 Analyses de sensibilité.....	56
4.2.14 Compte rendu de l'ACU	57
5. Résultats.....	60
5.1 Article 1	60
5.2 Article 2	76
6. Discussion.....	91
6.1 Interprétations des résultats.....	91
6.1.1 Première partie du projet de recherche	91
6.1.2 Deuxième partie du projet de recherche	93
6.2 Les forces de l'étude	97
6.2.1 Première partie du projet de recherche	97
6.2.2 Deuxième partie du projet de recherche	97
6.3 Les limites de l'étude	98
6.3.1 Première partie du projet de recherche	98
6.3.2 Deuxième partie du projet de recherche	100
7. Perspectives futures	102
8. Conclusion	103
Bibliographie.....	104
Annexe 1 : Stratégie de recherche	122
Annexe 2 : Données supplémentaires de l'article 1.....	125
Annexe 3 : Données supplémentaires de l'article 2.....	167

Liste des tableaux

Tableau 1 : Efficacité des traitements à l'étude	49
Tableau 2 : Coûts de traitements pour IFX + TS	50
Tableau 3 : Coûts de traitements pour Pb + TS	51
Tableau 4 : Coûts de suivis inclus dans le modèle	52
Tableau 5 : Coûts des frais de laboratoire.....	53
Tableau 6 : Coûts associés aux effets secondaires.....	54
Tableau 7 : Coûts indirects inclus pour la perspective sociétale	55
Tableau 8 : Moyennes pondérées des mesures d'utilité pour les états de santé de la MC	56
Tableau 9 : Paramètres inclus dans les analyses de sensibilité.....	58
Tableau 10 : Stratégie Medline (1946–2018).....	122
Tableau 11 : Stratégie Embase (1974–2018).....	123
Tableau 12 : Stratégie Pubmed (2017–2018)	124
Tableau 13 : Tableau d'extraction des mesures d'utilité pour la maladie de Crohn	125
Tableau 14 : Tableau d'extraction des mesures d'utilité pour la colite ulcéreuse.....	144
Tableau 15 : Tableau d'extraction des mesures d'utilité pour les maladies inflammatoires de l'intestin en général.....	163

Liste des figures

Figure 1 : Schémas de la prise en charge des patients atteints de la MC de léger à modéré	21
Figure 2 : Schémas de la prise en charge des patients atteints de la MC de modéré à sévère	22
Figure 3 : Schémas de la prise en charge des patients atteints de la CU de léger à modéré.....	23
Figure 4 : Schémas de la prise en charge des patients atteints de la CU de modéré à sévère	24
Figure 5 : Exemple d'un arbre décisionnel	30
Figure 6 : Exemple d'un modèle de Markov	31
Figure 7 : Schématisation de la méthode de l'arbitrage temporel (TTO)	33
Figure 8 : Schématisation de la méthode du pari standard (SG).....	34
Figure 9 : Schématisation de la méthode de l'échelle visuelle analogue (VAS)	35
Figure 10 : Arbre décisionnel.....	48
Figure 11 : Analyse de sensibilité probabiliste selon la perspective sociale	167
Figure 12 : Analyse de sensibilité déterministe du scénario de base selon la perspective sociétale	167
Figure 13 : Analyse de sensibilité déterministe du EQ-5D selon la perspective du système de soins de santé	168
Figure 14 : Analyse de sensibilité déterministe du EQ-5D selon la perspective sociétale	168
Figure 15 : Analyse de sensibilité déterministe de VAS selon la perspective du système de soins de santé.....	169
Figure 16 : Analyse de sensibilité déterministe de VAS selon la perspective sociétale	169
Figure 17 : Analyse de sensibilité déterministe de TTO selon la perspective du système de soins de santé.....	170
Figure 18 : Analyse de sensibilité déterministe de TTO selon la perspective sociétale	170
Figure 19 : Analyse de sensibilité déterministe du SG selon la perspective du système de soins de santé	171
Figure 20 : Analyse de sensibilité déterministe du SG selon la perspective sociétale.....	171

Liste des abréviations

5-ASA	5-aminosalicylates
6-MP	6-mercaptopurine
15D	15 dimensions
ACG	American College of Gastroenterology
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ACU	Analyse de coût-utilité
ADA	Adalimumab
ALT	Alanine transaminase
AST	Aspartate aminotransférase
Anti-TNF	Inhibiteur du facteur de nécrose tumorale
AQoL	Assessment of quality of life
AR	Arthrite rhumatoïde
AZA	Azathioprine
CAD	Canadien
CAI	Clinical Activity Index
CB	Coût-bénéfices
CC	Coût-conséquences
CDAI	Crohn Disease Activity Index
CE	Coût-efficacité
CM	Coût-minimisation
CU	Colite ulcéreuse
D	Déterministe
DP	Déterministe et probabiliste
DPS	Déterministe et probabiliste pour la perspective sociétale seulement
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
ÉE	Évaluation économique
g	Gramme
HBI	Harvey Bradshaw Index
HUI-1	Health Utility Index Mark 1
HUI-2	Health Utility Index Mark 2
HUI-3	Health Utility Index Mark 3

IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IFX	Infliximab
INESSS	Institut national en santé et en services sociaux
IV	Intraveineux
kg	Kilogramme
MC	Maladie de Crohn
mg	Milligramme
MII	Maladies inflammatoires de l'intestin
MTX	Méthotrexate
MZ	Mesalazine
ODBF	Ontario Drug Benefit Formulary
OCCI	Ontario Case Costing Index
OHIP	Ontario Health Insurance Plan
OWSA	Analyse de sensibilité déterministe (One-Way Sensitivity Analysis)
Pb	Placébo
PICO	Population, Intervention, Comparator, Outcome
PO	Administration par voie orale
PSA	Analyse de sensibilité probabiliste
QALY	Année de vie pondérée par la qualité (Quality Adjusted Life Years)
QV	Qualité de vie
RCUI	Ratio coûts-utilité incrémental
SC	Sous-cutané(e)
SCCAI	Simple Clinical Colitis Activity Index
SF-6D	Short-Form 6 dimensions
SF-36	Short-Form 36 dimensions
SG	Pari standard (Standard Gamble)
TTO	Arbitrage temporel (Time Trade Off)
TS	Traitements standards
UCDAI	Ulcerative Colitis Disease Activity Index
USK	Ustekinumab
VAS	Échelle visuelle analogue (Visual Analogue Scale)
VDZ	Vedolizumab

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier les membres de mon comité aviseur, soit mon directeur de recherche, Jean Lachaine, ma co-directrice, Catherine Beauchemin, ainsi que Michelle Savoie pour leur temps précieux et leur support durant ces deux dernières années. Je dois également des remerciements à ma collègue et amie, Kimberly Guinan, qui a m'a été d'une aide irréprochable pour la réalisation de mon projet.

De plus, j'aimerais remercier tous les membres de ma famille, de près et de loin. Plus précisément, mes parents Johane Arsenault et Gilles Goguen, ainsi que mon grand frère Sébastien Richard qui m'ont toujours encouragé à poursuivre mes rêves. Je tiens également à souligner le soutien moral de mes amis et de ma très chère Myriam Côté, qui, lors de cette aventure, ont toujours été là pour m'encourager.

Finalement, je dois mes plus sincères reconnaissances à L'association canadienne pour le remboursement des soins de santé, pour leur appui financier.

1. Introduction

Depuis les dernières années, plusieurs voies de recherche sont en cours de développement afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (MII). La maladie de Crohn (MC) ainsi que la colite ulcéreuse (CU) sont les deux MII les plus courantes. Bien que l'arrivée des biothérapies ait révolutionné la prise en charge des patients, ces traitements sont très onéreux. Notamment, les coûts de dépenses en médicaments continuent d'augmenter dans le temps. L'accroissement des coûts peut s'expliquer par l'utilisation grandissante de médicaments dispendieux, tels que les biologiques.(1)

En 2018, 0,7% de la population canadienne était affectée par une MII.(2) Certaines études démontrent que l'incidence des MII semble diminuer dans le temps.(3) Cependant, une augmentation de la prévalence est prévue dans les prochaines années. Selon les estimations, environ 1,00% de la population sera affectée par une MII d'ici 2030.(4) Le diagnostic d'une MII se fait généralement chez les jeunes adultes entre 20 et 30 ans.(2) Pour la MC, le diagnostic est beaucoup plus fréquent chez la femme que l'homme, tandis qu'aucune différence n'est notée pour la CU au Canada.(5)

Les MII ne sont pas considérées comme étant des maladies mortelles, malgré leur impact considérable sur la qualité de vie (QV) des patients et de leurs proches.(6) Les patients rapportent généralement que leur maladie a un impact sur plusieurs dimensions, notamment au niveau social, familial, financier, relationnel ainsi que professionnel.(7) Le degré de sévérité de la maladie est également un élément dont il faut tenir compte. À vrai dire, plus la maladie est sévère, plus les coûts de soins de santé seront élevés et plus l'impact sur la QV sera grand. Le degré de sévérité de la MC ou de la CU peut être mesuré à l'aide d'instruments spécifiques ou génériques. Pour la MC, les instruments les plus utilisés en clinique sont le *Crohn Disease Activity Index* (CDAI) et le *Harvey Bradshaw Index* (HBI). Bien que plusieurs outils soient également disponibles pour la CU, le *Mayo Score* est l'outil le plus fréquemment utilisé.(8)

Les évaluations économiques (ÉÉ)s sont des outils d'aide à la décision, quant au remboursement de nouvelles interventions ou technologies de la santé. Elles permettent de mesurer l'ensemble des coûts investis en fonction des résultats cliniques obtenus, soit l'efficacité d'une intervention. En 2017, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMETS) a émis de nouvelles lignes directrices canadiennes de l'ÉÉ des technologies de la santé

au Canada. D'après ces lignes directrices, les ÉÉs devraient être réalisées par le biais d'une analyse de coût-utilité (ACU).(9) Les ACU permettent d'exprimer des résultats sous la forme d'un ratio incrémental de coût par année de vie pondérée par la qualité (QALY) et considère à la fois, la durée et la QV. Outre les ACU, il existe également d'autres types d'ÉÉs tels que les analyses coût-efficacité (CE), coût-minimisation (CM), coût-bénéfices (CB) et coût-conséquences (CC).

La mesure d'utilité est un paramètre essentiel pour la réalisation d'une ACU. Elle se définit comme une mesure de préférence ou de désirabilité pour un état de santé donné. Ces mesures permettent de pondérer des résultats d'efficacité (mesuré en année de vie) par la QV pour obtenir les QALYs. Il existe deux types d'instruments de mesure de l'utilité, soit les instruments de mesure directs et indirects. Ces instruments permettent d'obtenir un score d'utilité variant entre 0 (mort) et 1 (santé parfaite). Lorsqu'un état de santé est jugé pire que la mort, il est possible que le score d'utilité soit inférieur à zéro.(10) L'arbitrage temporel (TTO), le pari-standard (SG) et l'échelle visuelle analogue (VAS) sont tous des instruments de mesure directs de l'utilité.(11-13) Quant aux instruments de mesure indirects, ceux-ci visent à questionner les répondants sur plusieurs dimensions. Par la suite, les résultats du questionnaire sont convertis, à l'aide d'un algorithme de conversion, en un score d'utilité variant entre 0 et 1. Le EQ-5D, le *Health Utility Index Mark 2* (HUI-2), le *Health Utility Index Mark 3* (HUI-3), le *Short-Form 6 dimensions* (SF-6D), le *15 dimensions* (15D) et le *Assessment of Quality of Life* (AQoL) sont tous des instruments de mesure indirects de l'utilité.(14-19)

En pratique, de nombreuses préoccupations surgissent quant au choix de la mesure d'utilité dans les ACU. Il est important d'avoir une estimation valable des mesures d'utilité associées aux états de santé d'intérêts. L'absence de données robuste pourrait avoir un impact considérable au niveau des résultats d'une analyse pharmacoéconomique. Mon projet de recherche porte sur l'impact de la variation des mesures d'utilité sur le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) des traitements indiqués pour la MC. La première partie du projet de recherche vise à identifier, à l'aide d'une revue systématique, l'ensemble des valeurs d'utilité disponibles pour la MC, la CU ainsi que les MII en général. Par la suite, la deuxième partie du projet de recherche vise à mesurer l'impact de la variation des mesures d'utilité sur le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) d'inflximab (IFX) + traitements standards (TS) vs Placébo (Pb) +TS chez les patients atteints de la MC.

2. Recension des écrits

2.1 Survol des maladies inflammatoires de l'intestin (MII)

La MC et la CU se distinguent par des manifestations pathologiques et cliniques distinctes, mais à la fois similaires.(20) Bien que l'origine de ces maladies demeure toujours méconnue, les scientifiques soupçonnent qu'elles découleraient d'une interaction multifactorielle entre les facteurs génétiques, les facteurs environnementaux, la réponse immunitaire ainsi que la flore microbienne intestinale.(21, 22) Certains facteurs de risques, tels que l'âge, le genre, l'ethnicité, les prédispositions génétiques, la sédentarité, le tabagisme ainsi que le manque de sommeil pourraient avoir un rôle dans le développement des MII ou dans l'exacerbation de leurs symptômes.(23, 24)

2.1.1 Description de la maladie

2.1.1.1 Maladie de Crohn

Plus précisément, la MC est une maladie chronique qui affecte généralement l'iléon, mais peut se retrouver tout au long du système gastro-intestinal. Elle évolue sous la forme de poussées actives entrecoupées de périodes de rémission, et peut atteindre en profondeur toutes les couches du tissu intestinales.(25, 26) La fatigue, les diarrhées persistantes, les douleurs abdominales, la perte de poids ainsi que la fièvre sont des symptômes propres à cette maladie.(25) La présence de symptômes, la prise de traitement ainsi que la mise en place d'interventions chirurgicales varient selon l'état de sévérité de la maladie. Dans certains cas, la survenue de complications telles que des fissures, des fistules, des abcès ou des obstructions pourrait mener à une intervention chirurgicale. Ces interventions peuvent également être requises lorsque les patients ne répondent pas aux interventions pharmacologiques.(25)

À ce jour, aucun processus validé ne permet de définir ce que représente une atteinte légère, modérée ou sévère de la MC. De plus, le degré de sévérité de la maladie varie constamment dans le temps. En 2016, Peyrin-Biroulet et ses collègues ont effectué une revue systématique de la littérature afin de cerner les différents outils de mesure du degré de sévérité des MII.(8) Les instruments de mesure pour la MC sont le CDAI, le HBI, le PRO-2, le *Van Hees Index* et le *Perianal Disease*. Parmi ceux-ci, les deux outils les plus utilisés dans les essais cliniques sont le CDAI et le HBI.(8, 27)

Crohn Disease Activity Index (CDAI)

Le CDAI a été développé par le groupe du *National Cooperative Crohn's Disease Study* dans les années 1970.(28) L'index est composé de 8 variables, telles que le nombre de selles liquides, les douleurs abdominales, l'état de bien-être, la présence de complications (arthralgie, uvéite, érythème noueux, fissure anale, nouvelle fistule et pyrexie), la prise de médicaments antidiarrhéiques, la présence de masse abdominale, le niveau d'hématocrite ainsi que la masse corporelle. Selon les réponses obtenues, chaque variable est associée à un pointage. La somme de tous les points, selon leurs pondérations respectives, est égale au score de CDAI. Les états de sévérité sont cotés comme suit : <150 rémission, 150-219 léger, 220-450 modéré et >450 sévère.(27)

Selon le Food and Drug Administration et European Medicines Agency, une réduction significative du score de CDAI est de 100 points.(29) Plusieurs essais cliniques ont également permis d'évaluer l'induction de la rémission (CDAI <150) à titre de critère d'efficacité primaire et la réponse au traitement (diminution du score de CDAI basale $\geq 70-100$ points), à titre de critère d'efficacité secondaire.(27)

Harvey Bradshaw Index (HBI)

Certaines informations du CDAI doivent être collectées sur une période de 7 jours et d'autres nécessitent une intervention chez le patient. Harvey et ses collègues ont tenté de simplifier le tout en développant le HBI.(30, 31) Cet index est composé de 5 items, tels que l'état de bien-être, les douleurs abdominales, le nombre de selles liquides par jour, la présence de masse abdominale ainsi que la présence de complications (arthralgie, uvéite, érythème noueux, ulcères aphteux, pyodermite gangreneuse, fissure anale, nouvelle fistule et abcès). La somme des points de chaque item est égale au score de HBI. Le score est coté comme suit : <5 rémission, 5-7 léger, 8-16 modéré et >16 sévère.(28, 30) Bien qu'il ne puisse pas remplacer le CDAI, le HBI est un instrument simple à utiliser lors de visites ambulatoires. Il présente également un indice de corrélation très élevé avec le CDAI ($r=0,93$; $p<0,001$). (31).

À l'aide des données de l'étude PRECISE 1 et PRECISE 2, il a été possible d'estimer les valeurs seuils du HBI associées à la rémission et à la réponse clinique. Un score de HBI ≤ 4 serait associé à une rémission clinique et une diminution du score de HBI ≥ 3 serait associé à une réponse clinique.(30) Par contre, l'une des limites de ces études découle du fait que les valeurs seuils du

HBI auraient été calculées à partir celles préétablies pour le CDAI. Néanmoins, le HBI demeure tout de même un outil fiable, simple et pratique.

2.1.1.2 Colite ulcéreuse

La CU quant à elle, débute son parcours au niveau du rectum et progresse vers le colon. Caractérisée par une affection en continu, cette maladie chronique affecte uniquement la muqueuse interne du colon.(32) Comme son nom l'indique, la CU se caractérise par la formation d'ulcères à la surface de la muqueuse, d'où la présence de saignement ainsi que la production de mucus et de pus. Les patients atteints de cette maladie souffrent généralement de douleurs abdominales, de saignements rectaux, de diarrhées sanglantes pouvant mener à une anémie, d'une perte de poids ainsi que de la fatigue.(32, 33)

La prise en charge des patients atteints de la CU dépend de l'état de sévérité et l'étendue de la maladie. Plusieurs traitements pharmacologiques sont disponibles pour les patients atteints de la CU. Comparativement à la MC, les interventions chirurgicales sont moins fréquentes chez les patients atteints de la CU, bien qu'elles soient efficaces chez les patients réfractaires aux traitements pharmacologiques. Étant donné que la CU se limite habituellement au côlon, l'ablation de celui-ci par l'entremise d'une intervention chirurgicale résulterait en une guérison complète de la maladie, et diminuerait considérablement le risque de cancer du côlon.(32, 34) Par contre, ces interventions sont associées à un risque de morbidité et de mortalité considérable.

Les états de sévérité de la CU dépendent de plusieurs facteurs, tels que la présence de signes et symptômes à la fois cliniques et endoscopiques. Les instruments de mesure disponibles pour mesurer le degré de sévérité de la maladie sont : le *Mayo Score*, le *partial Mayo Score*, le *Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI)*, le *Rachmilewitz Score* aussi connu comme étant le *Clinical Activity Index (CAI)* et le *Simple Clinical Colistis Activity Index (SCCAI)*. Il existe aussi le *Powell-Tuck Index*, le *abbreviated Powell-Tuck Index*, le *Litchiger Index*, le *Seo Index* ainsi que le *Endoscopic-Clinical Correlation Index*, bien qu'ils soient très peu utilisés.(8) Étant donné la diversité des questionnaires, certaines inconsistances ont été soulevées dans les études cliniques quant à la définition des états de sévérité de la CU.(35)

Mayo Score

Le *Mayo Score* est l'outil le plus utilisé pour mesurer le degré de sévérité de la maladie chez un patient atteint de la CU. Cet instrument est composé de 4 items, tels que la fréquence des

selles, la présence de saignements rectaux, la présence de lésions à l'aide d'une sigmoïdoscopie ainsi que l'appréciation de l'état de santé général du patient.(36) Chaque item est coté selon une échelle de 0 à 3. La somme des scores de chaque item est égale au *Mayo Score*, et peut varier entre 0 et 12. Selon le système de classification basé sur les symptômes de la CU, un score total de 0-2, 3-5, 6-10 et 11-12 serait associé à un état de santé de rémission, léger, modéré et sévère, respectivement.(36, 37)

Partial Mayo Score

Le *partial Mayo Score* a un profil quasi similaire au *Mayo Score*, outre l'absence de l'évaluation endoscopique des lésions. Cet instrument est non invasif et permet d'obtenir un score variant entre 0 et 9.(38) De plus, le *partial Mayo Score* a un indice de corrélation élevé avec le *Mayo Score* ($r=0,70$; $p<0,0001$). Selon le système de pointage, un score cumulatif <2, 2-4, 5-7 et <7 serait associé à un état de rémission, léger, modéré et sévère, respectivement.(37, 38)

Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI)

Le UCDAI est également un instrument de mesure qui permet d'évaluer le degré de sévérité de la CU. Le questionnaire est composé de 4 variables soit la fréquence de selles, la fréquence de saignements rectaux, l'évaluation de la muqueuse par sigmoïdoscopie ainsi que l'appréciation de l'état de santé général du patient par le médecin traitant. L'évaluation de la fréquence de selles ainsi que de saignements rectaux est effectuée sur une période de 3 jours. Chaque variable est cotée sur une échelle de 0 à 3, jusqu'à un maximum de 12 points cumulatif.(39, 40) Selon l'étude de Higgins et al., un score inférieur à <2,5 points correspond à une rémission clinique.(41) Plus précisément, les états de sévérité sont cotés comme suit : 0-2 rémission, 3-8, de léger à modéré et 9-12 sévère.(40)

Rachmilewitz Score ou Clinical Activity Index (CAI)

Le *Rachmilewitz Score* aussi connu comme le CAI, est un instrument qui mesure à la fois l'activité clinique et endoscopique des patients atteints de la CU.(42, 43) À son avantage, les éléments cliniques et endoscopiques du questionnaire peuvent être utilisés séparément. L'évaluation des critères cliniques est dotée de 7 items, tels que le nombre de selles par semaine, la présence de sang dans les selles, l'appréciation de l'état de santé général du patient, les douleurs/crampes abdominales, la température corporelle associée à la colite, la présence de manifestations extra-intestinales (uvéite, érythème noueux et arthrite) ainsi que les données de

laboratoire cliniques (taux de sédimentation et d'hémoglobine). La somme des scores de chacun des items cliniques varie entre 0 et 29. D'un autre côté, l'évaluation des critères endoscopiques est conçue de 4 items, soit la présence de granules reflétant la lumière, la disposition du réseau vasculaire, l'état de vulnérabilité de la muqueuse ainsi que la présence de dommage à la muqueuse (mucus, fibrine, exsudat, érosions et ulcère).(42) Le score total des éléments endoscopique varie entre 0 et 12. Un score cumulatif de 0-4 équivaut à un état de rémission, de 5-10 léger, de 11-17 modéré et >17 sévère. Tout comme le *Mayo Score*, le CAI est l'un des outils les plus utilisés dans les études cliniques.(8)

Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI)

Le SCCAI est un instrument composé de 5 items, soit le nombre de selles diurnes (0-3 points), nombre de selles nocturnes (0-2 points), l'envie de déféquer (0-3 points), la présence de sang dans les selles (0-3 points), l'état de santé général du patient (0-4 points) ainsi que la présence de manifestations extra-intestinales (1 point/manifestation).(44) Un score cumulatif ≤ 2 ou $< 2,5$ est associé à un état de rémission, alors qu'un score de 3-20 serait associé à un état de santé léger à sévère.(41, 44)

2.1.2 Prise en charge des patients

Les traitements indiqués pour les MII peuvent varier selon les états de santé et le degré de sévérité de la maladie. À l'exception de quelques différences, les traitements indiqués pour la MC et la CU sont très similaires. Les options thérapeutiques visent généralement à réduire les signes et symptômes ainsi qu'à induire et à maintenir la rémission clinique, tout en améliorant la QV des patients. La prise en charge des patients peut varier, mais se limite généralement à une approche par étapes : anti-inflammatoires, corticostéroïdes, immunosuppresseurs et traitements biologiques seuls ou en combinaison avec un TS (corticostéroïdes, immunosuppresseurs et 5-aminosalicylates (5-ASA)).(45, 46) Les traitements disponibles, les recommandations quant aux lignes directrices cliniques ainsi que les algorithmes de traitements propres à la MC et à la CU, sont présentés ci-dessous.

2.1.2.1 Traitements disponibles

Corticostéroïdes

Les TS sont normalement indiqués chez les patients à faible risque d'un mauvais pronostic. Certaines lignes directrices recommandent de débiter un traitement sous corticostéroïdes.(45, 46) Au Canada, le budésônide est indiqué pour l'induction de la rémission clinique des patients atteints de la CU.(47) De plus, il est recommandé pour l'induction de la rémission clinique des patients atteints de la MC.(46) Cependant, il n'est pas recommandé pour le maintien de la rémission clinique, que ce soit pour la MC ou la CU. Les patients qui ne répondent pas au budésônide pourraient bénéficier d'un traitement sous prednisone.(45, 46) Par contre, les effets secondaires systémiques (ex. œdème, éruptions cutanées, etc.) sont plus fréquents chez les patients traités sous prednisone, que ceux traités sous budésônide.

La prednisone est un traitement qui permet d'inhiber le processus inflammatoire physiologique et de diminuer la production de médiateurs de la réponse immunitaire.(48) Il est indiqué chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique, telle que la MC (à faible risque d'un mauvais pronostic).(48) Pour la CU, la prednisone est recommandée chez les patients non répondants aux 5-ASA.(45, 46)

Immunosuppresseurs

L'azathioprine (AZA) est un immunosuppresseur qui permet de modifier la formation d'anticorps et d'inhiber la réponse immunitaire.(49) Il est recommandé pour le maintien de la rémission clinique ainsi que la diminution du risque de récurrence chez les patients atteints de la MC.(46) Tout comme l'AZA, le 6-MP est un traitement qui permet de maintenir la rémission clinique ou de diminuer le risque de récurrence chez les patients atteints de la MC.(50) Cet anti-métabolite cytotoxique a un effet bénéfique chez les patients qui sont cortico-dépendants, qui rechutent ou qui présentent des effets indésirables sous corticothérapie.(51) D'après les lignes directrices cliniques publiées en 2015, les thiopurines sont des traitements recommandés pour le maintien de la rémission clinique des patients atteints de la CU au Canada.(45)

Le méthotrexate (MTX), quant à lui, est un traitement anti-inflammatoire et immunosuppresseur qui inhibe la multiplication de lymphocytes.(52). Comparativement aux autres immunosuppresseurs, le MTX à administration parentérale est uniquement recommandé pour

l'induction de la rémission clinique chez les patients atteints de la MC de modéré à sévère et cortico-dépendants.(46)

5-aminosalicylates (5-ASA)

Les 5-ASA sont uniquement recommandés chez les patients avec une atteinte de la MC qui se limite au colon.(46) Cependant, le mesalazine (MZ) est reconnu pour son effet anti-inflammatoire local au niveau des tissus intestinaux, et peut être prescrit pour le traitement des patients atteints de la MC de légère à modéré.(53) Quant à la CU, les 5-ASA sont recommandés comme traitements de première ligne pour l'induction et le maintien de la rémission clinique.(45) Le traitement le plus fréquemment utilisé est le MZ.(54)

Antibiotiques

La flore intestinale des patients atteints de la MC et de la CU contient plusieurs bactéries.(55) Les deux antibiotiques les plus utilisés pour traiter une infection bactérienne sont : le métronidazole et le ciprofloxacine. Le métronidazole est un antibiotique indiqué pour le traitement des infections anaérobiques et est l'antibiotique le plus utilisé pour les infections gastro-intestinales.(56). Il peut également être administré en combinaison avec le ciprofloxacine pour les diarrhées infectieuses ou infections intestinales.(57)

Traitements biologiques

IFX est un anticorps monoclonal qui se lie de façon spécifique au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) humain pour contrôler son activité biologique.(58, 59) Le TNF α augmente la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, stimule la migration leucocytaire, ainsi que l'activation des neutrophiles et éosinophiles.(60) Présentement, Remicade[®] et ses biosimilaires, Inflectra^{MC}, Renflexis^{MC} et Remsima^{MC}, sont tous indiqués pour le traitement de la MC et de la CU au Canada.(61-63) D'ailleurs, IFX a été démontré efficace pour l'induction de la rémission clinique dans les études de Targan et al. et de Rutgeerts et al., pour le traitement de la MC et de la CU, respectivement.(64, 65) La poursuite d'un traitement sous IFX n'est pas recommandée chez un patient qui ne présente pas une réponse clinique à la semaine 14.(61)

Tout comme IFX, adalimumab (ADA) se lie de façon spécifique au TNF α , afin de neutraliser son activité biologique.(58, 59) Bien qu'il soit indiqué chez les patients atteints de la MC et de la CU n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel (ex. corticostéroïdes), il est également indiqué chez les patients non répondants ou intolérants à un traitement sous IFX.(66). La poursuite

d'un traitement sous ADA n'est pas suggérée chez un patient qui ne présente pas une réponse clinique à la semaine 12.(66)

Vedolizumab (VDZ) est un traitement biologique connu pour son effet sélectif au niveau de l'intestin.(67) Selon les lignes directrices cliniques propres à la MC et la CU, VDZ est recommandé pour l'induction et le maintien de la rémission clinique chez les patients cortico-dépendants, réfractaires aux thiopurines ou bien réfractaires à au moins un anti-TNF α .(45, 46) Lorsqu'un patient ne présente pas une réponse à VDZ à la semaine 10, il est recommandé de cesser le traitement.(67)

Finalement, Ustekinumab (USK) est un anticorps monoclonal humain indiqué et recommandé chez les patients atteints de la MC de modérée à sévère, qui sont cortico-dépendants ou qui ne présentent pas une réponse adéquate à un traitement sous immunosuppresseurs ou anti-TNF α .(46, 68) En janvier 2020, Santé Canada a également approuvé USK pour le traitement de la CU active de modérée à sévère chez les patients adultes.(69) Étant le premier de sa classe, il permet d'inhiber les voies Th1 et Th17 impliquées dans le processus physiopathologique des maladies inflammatoires chroniques. Tout comme IFX et ADA, il est recommandé de cesser le traitement chez un patient qui ne présente pas une réponse à USK à la semaine 12.(68)

Thérapie combinée

Les thérapies biologiques peuvent être administrées en combinaison à d'autres traitements. Par exemple, les anti-TNF α peuvent être administrés conjointement aux TS, tels que les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs, ou les 5-ASA. Les professionnels de la santé recommandent généralement de combiner un anti-TNF α avec un immunosuppresseur (AZA ou MTX) afin d'augmenter les chances de rémission.(45, 70, 71)

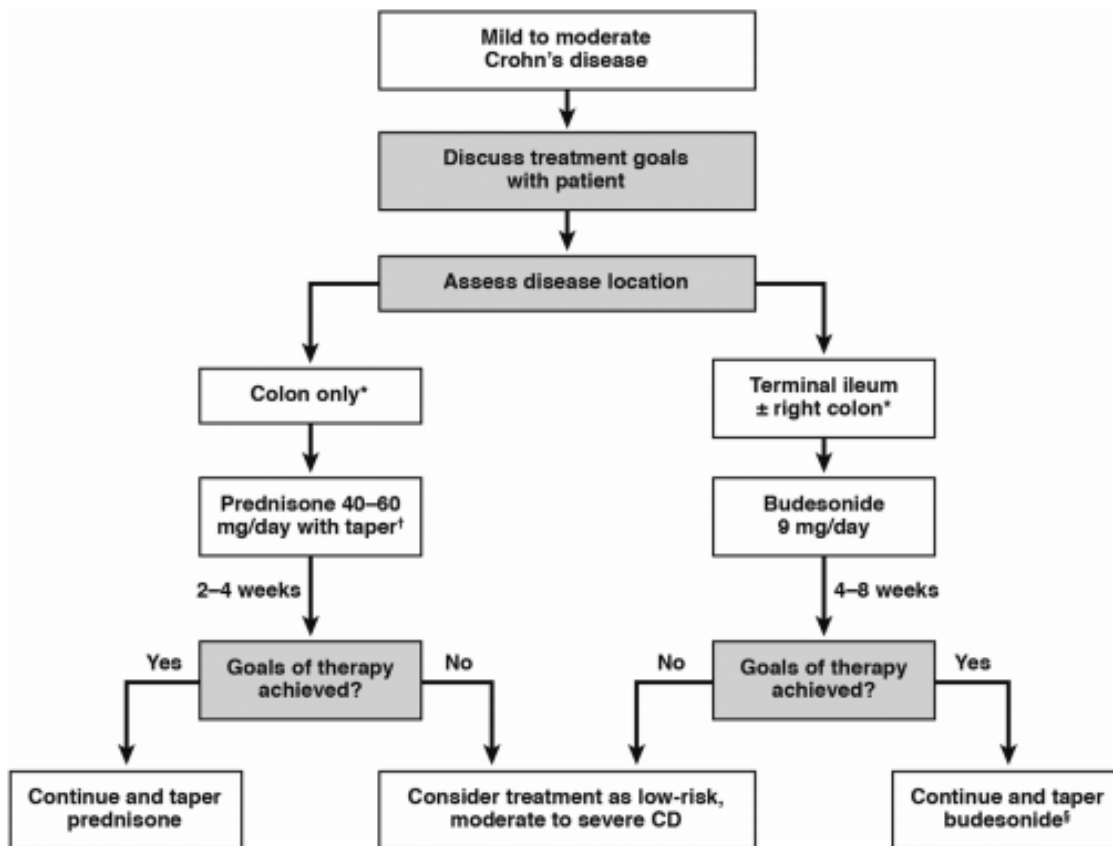
Chirurgie

Les interventions chirurgicales font également partie intégrante de la prise en charge des patients atteints de la MC ou de la CU. En cas d'exacerbations, de complications ou de non-réponses aux traitements pharmacologiques, ces interventions se voient essentielles. Selon Crohn et Colite Canada, environ 70-80% des patients atteints de la MC et 40% des patients atteints de la CU nécessiteront au moins une intervention chirurgicale au courant de leur vie.(72)

2.1.2.2 Lignes directrices de la prise en charge des patients atteints de la MC

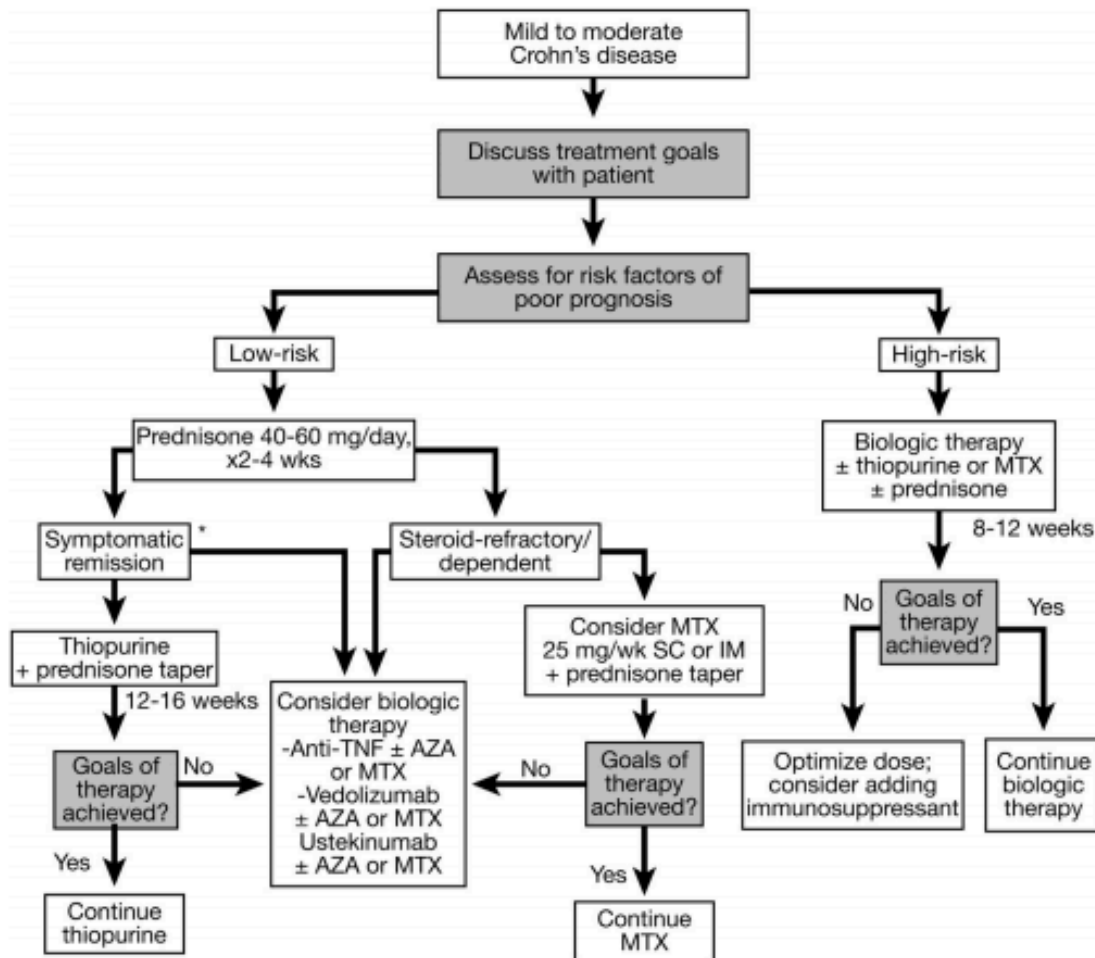
En 2019, l'Association canadienne de Gastroentérologie a émis de nouvelles recommandations quant aux lignes directrices cliniques de la prise en charge des patients atteints de la MC.(46) Basée sur une revue systématique de la littérature, les professionnels ont émis 41 recommandations sur six classes de médicaments comprenant les antibiotiques, les 5-ASA, les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs, les traitements biologiques et autres. Étant donné que la prise en charge des patients diffère selon le degré de sévérité de la maladie, la **Figure 1** et la **Figure 2** présentent les algorithmes de traitements suggérés pour la prise en charge des patients atteints de la MC, de léger à modéré et de modéré à sévère, respectivement.

Figure 1 : Schémas de la prise en charge des patients atteints de la MC de léger à modéré



Source : Panaccione, R., et al. (2019).(46)

Figure 2 : Schémas de la prise en charge des patients atteints de la MC de modéré à sévère



Source : Panaccione, R., et al. (2019).(46)

Bien que les traitements biologiques apparaissent un peu plus tard dans la prise en charge des patients atteints de la MC, les professionnels de la santé se posent de nombreuses questions concernant l'ajout précoce de ces traitements dans l'arsenal thérapeutique. Notamment, ces derniers tentent de déterminer si les biologiques devraient être intégrés plus tôt dans la prise en charge des patients.(73, 74)

Aux États-Unis, le American College of Gastroenterology (ACG) a émis des recommandations pour les patients atteints de la MC de léger à modéré et de modéré à sévère, basées sur le niveau de risque (faible ou élevé) d'un mauvais pronostic.(75) Les recommandations sont très similaires à celles de l'Association canadienne de Gastroentérologie , à l'exception de l'ajout de natalizumab, d'USK et de certolizumab pegol chez les patients atteints de la MC de

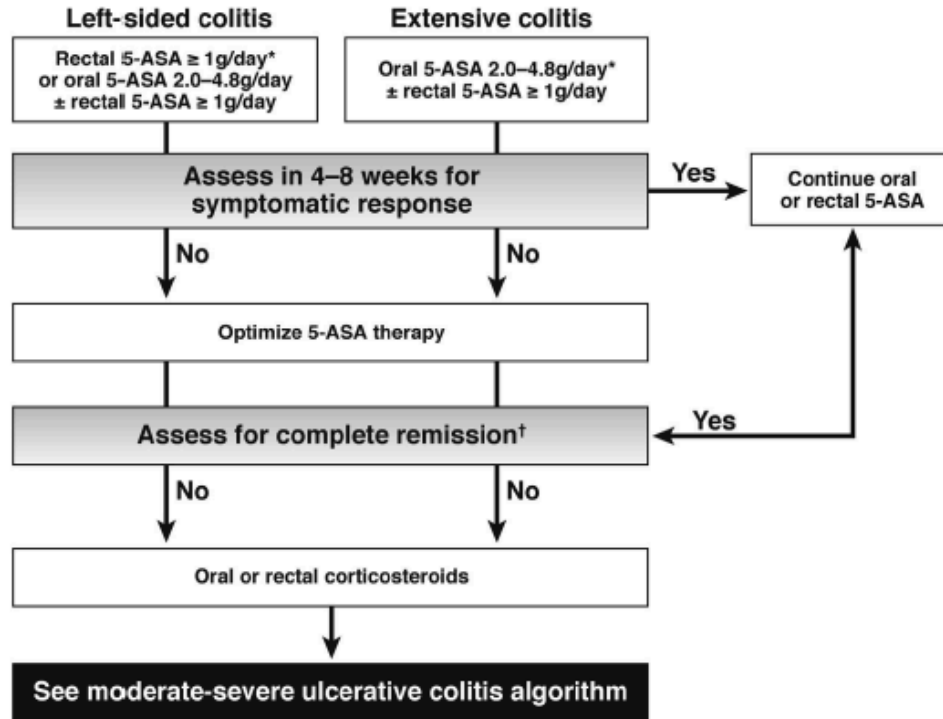
modéré à sévère, non-répondants aux corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs.(75) Dans le même ordre d'idées, le European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) a également émis des recommandations basées sur le niveau de risque d'un mauvais pronostic.(76) Ces recommandations sont quasi-similaires à celles de l'ACG outre que natalizumab ne figure pas parmi la liste des traitements recommandés pour les patients atteints de la MC de modéré à sévère.(76)

2.1.2.2 Lignes directrices pour la prise en charge des patients atteints de CU

En 2015, Bressler et al. ont publié de nouvelles recommandations quant aux lignes directrices cliniques de la prise en charge des patients atteints de la CU.(45) Basée sur une revue systématique de la littérature, les professionnels ont émis 34 recommandations sur cinq classes de médicaments. Les classes de médicaments sont : les 5-ASA, les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs, les traitements biologiques et autres. Étant donné que la prise en charge des patients diffère selon le degré de sévérité ainsi que l'étendue de la maladie, la **Figure 3** et la

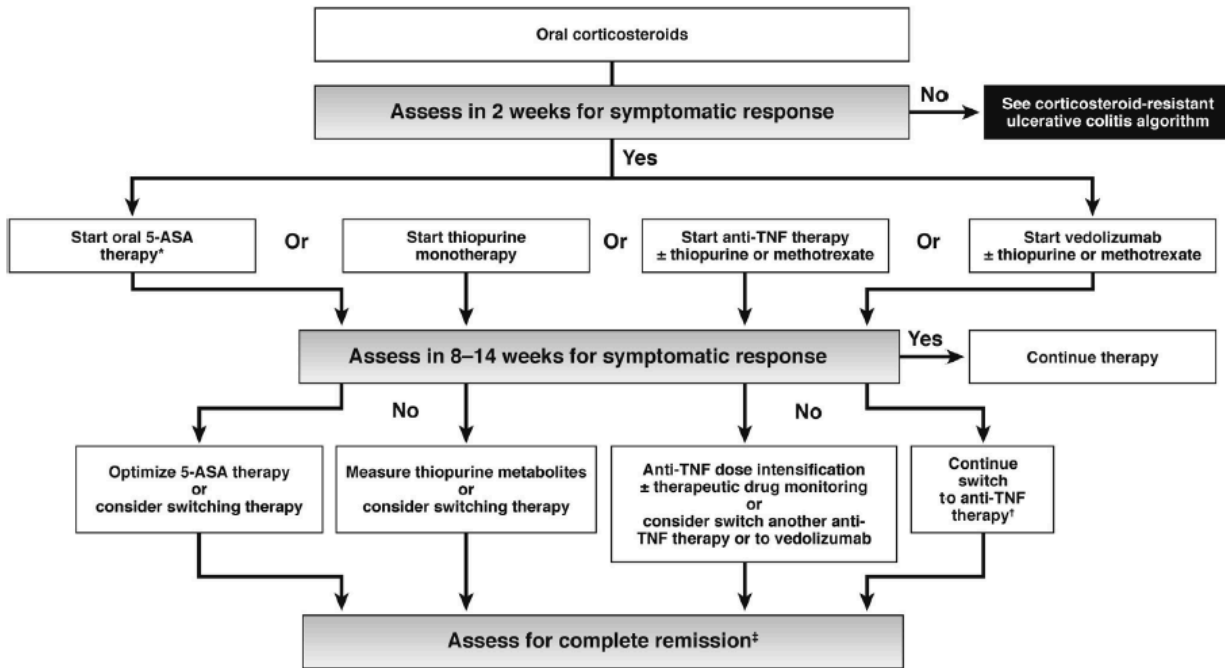
Figure 4 présentent les algorithmes de traitements suggérés pour la prise en charge des patients atteints de la CU de léger à modéré et de modéré à sévère.(45)

Figure 3 : Schémas de la prise en charge des patients atteints de la CU de léger à modéré



Source : Bressler, B., et al. (2015)(45)

Figure 4 : Schémas de la prise en charge des patients atteints de la CU de modéré à sévère



Source : Bressler, B., et al. (2015)(45)

Tout comme les recommandations canadiennes, l'ACG recommande 5-ASA pour l'induction de la rémission clinique chez les patients atteints de la CU de léger à modéré et les corticostéroïdes, suivis par les anti-TNF en combinaison ou non avec les corticostéroïdes/immunosuppresseurs, chez les patients atteints de la CU de modéré à sévère.(77) Quant à l'ECCO, les recommandations sont similaires pour les patients atteints de la CU de léger à modéré et de modéré à sévère, à l'exception du tacrolimus, qui figure sur la liste des traitements recommandés chez les patients atteints de la CU de modéré à sévère.(78)

2.1.3 Qualité de vie des patients

Comme mentionné précédemment, les traitements indiqués pour les MII visent à induire et/ou à maintenir la rémission clinique, tout en améliorant la QV des patients. Malgré les nombreux efforts dans le développement de nouvelles thérapies, les MII affectent grandement la QV des patients et celle de leurs proches.(6) Divers questionnaires permettent de mesurer la QV, tels que les questionnaires spécifiques et les questionnaires génériques. Les questionnaires les plus utilisés sont le *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), le *Short-Form 36 dimensions* (SF-36) et le *PedsQL* chez la population pédiatrique.(79)

Basé sur les résultats d'un sondage virtuel, plus de 70% des répondants ont déclaré que les MII avaient un impact sur leur QV.(7) Peu importe le type de répondants (patient ou membre de la famille), les MII affectaient davantage les loisirs, les relations interpersonnelles et la santé mentale, tandis que le niveau d'éducation, la carrière professionnelle et les projets familiaux étaient moins affectés.(7) De plus, la QV globale des patients atteints d'une MII était inférieure à celle de la population générale. D'ailleurs plus la maladie est active plus l'impact sur la QV sera grand.(80)

La QV d'un patient peut différer selon l'âge, le sexe, le milieu familial ainsi que l'accès aux soins de santé. Les jeunes adolescents présentent généralement une QV inférieure à celle de la population générale.(81) Dans le même ordre d'idée, une étude européenne a permis de démontrer que les parents d'un enfant atteint d'une MII avaient un état de santé physique et psychologique nettement inférieur à celui des parents d'un enfant en bonne santé.(82) Notamment, Knez et al. soulignent l'importance d'offrir un soutien psychologique et social, autant aux patients qu'à leurs proches.(82)

Au niveau des facteurs psychologiques du IBDQ, le niveau de stress et d'anxiété sont les deux variables les plus affectées, et ce peu importe le degré de sévérité de la MC ou de la CU.(80) Selon une étude canadienne, il y aurait une association significative entre le degré de sévérité de la maladie et les variables négatives du fonctionnement psychologique et de la QV spécifique aux MII (IBDQ) ($p < 0,0001$).(80) De plus, il existe une association significative entre le degré de sévérité de la maladie et les variables négatives du fonctionnement et de la QV globale (SF-36) ($p < 0,0001$).(80)

2.1.4 Épidémiologie

La MC et la CU sont des maladies qui connaissent une émergence grandissante dans les pays industrialisés. De nos jours, elles sont devenues un réel défi au niveau de la santé publique mondiale.(83) Selon une étude menée en 2017, l'incidence nord-américaine de la MC et de la CU variait de 6,30 à 23,82 et de 8,8 à 23,14 cas par 100 000 individus, respectivement.(84) Entre autres, le Canada se classait parmi l'un des pays avec le plus grand taux de prévalence et d'incidence rapporté. En Europe, l'incidence variait de 0,0 à 15,4 et de 0,97 à 57,9 cas par 100 000 individus pour la MC et CU, respectivement.(84)

Bien que le diagnostic d'une MII puisse être posé à tout âge, l'incidence semble particulièrement augmenter chez la population pédiatrique canadienne de moins de 10 ans.(85)

Entre 1999 et 2008, l'incidence canadienne globale des MII a augmenté de 21,3 à 26,2 cas par 100 000 personnes, ce qui équivaut à une augmentation annuelle d'environ 2,3% ($p < 0,0001$).⁽⁸⁶⁾ En général, la MC est plus répandue que la CU, malgré qu'environ 10% des patients soient atteints d'une MII dite non-classifiée.⁽⁸⁷⁾ Selon Crohn et Colite Canada, les MII sont aussi fréquentes que le diabète de type 1 et l'épilepsie.⁽⁸⁸⁾

En 2008, la prévalence des MII était de 489 cas par 100 000 personnes au Canada. À l'aide de cohortes annuelles basées sur la population de l'Alberta (2002–2015), de l'Ontario (1999–2014), du Manitoba (1990–2013), du Québec (2001–2008) et de la Nouvelle-Écosse (1996–2009), Coward et ses collègues ont tenté d'estimer la prévalence de la MC et de la CU en 2018 et 2030. Les résultats ont démontré que le pourcentage d'accroissement annuel de la prévalence de la CU était légèrement supérieur à celui de la MC : 2,90% (IC 95% : 2,88-2,92%) vs 2,76% (IC 95% : 2,74-2,78%).⁽⁴⁾ L'augmentation de la prévalence des MII au Canada entraînera des changements au niveau de la prise en charge des patients, et résultera en une augmentation des coûts directs et indirects attribuables à la MC et à la CU.⁽⁴⁾ Ainsi, les cliniciens et les preneurs de décisions seront confrontés à de nombreux défis dans le but de fournir des soins de santé de qualité, tout en étant coût efficace.^(4, 84)

2.1.5 Fardeau économique

Selon les tendances de dépenses nationales en santé, les médicaments biologiques ont vu croissance extrêmement rapide.⁽¹⁾ Entre autres, les anti-TNF indiqués pour le traitement de la MC et la CU se classent parmi les trois catégories de médicaments ayant le plus contribué à l'augmentation des dépenses publiques.⁽¹⁾ En 2015, environ 717,6 millions de dollars, soit 8,2% des dépenses des régimes publics d'assurance-médicaments étaient attribuables aux anti-TNF.⁽⁸⁹⁾ Bien que le coût des anti-TNF soit élevé, plusieurs autres coûts directs et indirects contribuent à l'accroissement des dépenses en santé. Les coûts directs comprennent : les coûts de suivis, de la prise en charge des patients en milieu hospitalier et ambulatoire, ainsi que les coûts de traitements. Les coûts indirects comprennent : les coûts de perte de productivité reliés à l'absentéisme et au présentéisme. Parmi l'ensemble des études identifiées, trois études canadiennes pertinentes ont tenté d'évaluer l'utilisation des ressources dans le contexte des MII. L'une d'entre elles portait sur la MC, l'autre sur la CU et la dernière, sur les MII en général.⁽⁹⁰⁻⁹²⁾ De plus, deux études ont permis d'élucider les coûts indirects attribuables aux MII.

D'ailleurs, une étude rétrospective (2000–2007) réalisée en Alberta a permis d'évaluer l'utilisation des ressources en santé ainsi que les coûts directs attribuables à la MC, soit 1 ou 2 ans avant et après la prise d'IFX.(90) Les coûts directs totaux par patient étaient de 3 930 \$ et de 3 981 \$, 1 an et 2 ans avant la prise d'IFX, comparativement à 25 346 \$ ($p<0,05$) et 20 098 \$ ($p=0,08$), soit 1 an et 2 ans après la prise du traitement, respectivement.(90)

Par ailleurs, une étude de cohorte rétrospective a été menée dans une base de données de patients atteints de la CU au Québec. L'étude avait pour but d'évaluer les coûts directs attribuables à la CU entre 1998 et 2004, ainsi qu'entre 2005 et 2011, soit avant et après l'arrivée des anti-TNF sur le marché.(91) Les résultats de l'étude ont démontré que le coût moyen par patient était plus élevé entre 2005 et 2011 (26 700 \$), comparativement à celui entre 1998 et 2004 (25 832 \$).(91) De plus, le coût moyen par patient, entre 1998 et 2004, pour un traitement sous 5-ASA (1 524 \$) était plus dispendieux comparativement aux immunosuppresseurs (219 \$), aux corticostéroïdes (220 \$), ainsi qu'aux agents de protection gastro-intestinale (722 \$). Tandis qu'entre 2005 et 2011, le coût moyen par patient pour un traitement sous anti-TNF (2 562 \$) était plus dispendieux comparativement aux 5-ASA (1 475 \$), aux immunosuppresseurs (324 \$), aux corticostéroïdes (118 \$) et aux agents de protection gastro-intestinale (696 \$).(91) L'augmentation du coût moyen par patient peut s'expliquer d'une part par l'arrivée des anti-TNF sur marché et d'une autre part par l'augmentation des visites externes chez les médecins traitants et gastroentérologues. Par contre, la tendance ne se maintient pas au niveau des coûts d'hospitalisation, des procédures chirurgicales ainsi que de l'utilisation d'autres médicaments. Entre 2005 et 2011, une diminution de 24% des procédures de colectomies a été observée, ce qui correspond à une diminution de 75% du coût moyen établi entre 1998 et 2004. De plus, l'arrivée des anti-TNF a également contribué à une diminution de l'utilisation des corticostéroïdes, une diminution du nombre d'hospitalisation liée à la maladie ainsi qu'une diminution du risque de colectomie.

À l'aide d'une base de données de patients atteints d'une MII au Manitoba, Bernstein et ses collègues ont tenté d'évaluer l'ensemble des coûts directs attribuables à la MC et la CU, entre 2005 et 2006.(92) Les patients sélectionnés à partir de la base de données des MII ont été appariés avec des patients-contrôles (maximum 1:10) en fonction de l'âge, du sexe, ainsi que de la région démographique. Les patients-contrôles provenaient des bases de données du *Manitoba Health* pour l'année fiscale de 2005 à 2006. Les résultats ont démontré que le coût direct moyen attribuable aux patients atteints d'une MII était deux fois plus élevées que celui des patients-contrôles (3 896 \$

versus 1 826 \$; $p < 0,05$).⁽⁹²⁾ De plus, les dépenses associées à la MC et à la CU étaient plus élevées durant la première année suivant le diagnostic de la maladie.⁽⁹²⁾ En moyenne, le coût attribuable à la MC était statistiquement supérieur à celui de la CU (4 232 \$ vs 3 552 \$; $p < 0,001$).⁽⁹²⁾

Très peu de données sont disponibles quant aux coûts indirects reliés au présentisme chez les patients atteints d'une MII.⁽⁹³⁾ Cependant, quelques études ont permis d'évaluer le taux d'absentéisme chez cette population. Une étude rétrospective (1996–2006) américaine a permis d'évaluer le taux d'absentéisme de l'ensemble de la population. Les résultats ont démontré que les patients atteints d'une MII avaient un taux d'absentéisme significativement plus élevé que ceux n'ayant pas de diagnostic d'une MII (71,5% vs 58,2% ; $p = 0,0001$).⁽⁹⁴⁾ Au Canada, les patients atteints d'une MII seraient absents du travail environ 3,5 à 7,5 journées de plus que les gens de la population générale.⁽⁹³⁾ Basé sur le taux horaire de Statistique Canada émis en juillet 2019, le coût d'absentéisme moyen par patient serait de 735 \$ canadiens (CAD) à 1 574 \$ CAD de plus que celui de la population générale.⁽⁹⁵⁾

2.2 Notions théoriques des évaluations économiques

Les ÉÉs sont des outils d'aide à la décision pour le remboursement de nouvelles interventions ou technologies de la santé. Il existe plusieurs types d'ÉÉs, tels que les ACU, de CE, de CM, de CC et de CB. Plus précisément, les analyses de CE permettent d'évaluer différentes interventions qui présentent une conséquence principale commune. Les résultats sont présentés en termes de ratio coût-efficacité incremental. Lorsque l'efficacité des traitements à l'étude est similaire, l'analyse de CM permet d'identifier l'option la moins coûteuse.⁽¹⁰⁾ Parfois, les conséquences d'une intervention peuvent être difficile à mesurer, or l'analyse de CB permet d'estimer la valeur monétaire des conséquences.⁽¹⁰⁾ De plus, lorsque les conséquences des alternatives comparées ne sont pas toutes communes, l'analyse de CC permet d'énumérer l'ensemble des coûts et des conséquences des alternatives comparées.⁽¹⁰⁾ Au Canada, l'ACU est le type d'ÉÉ privilégiée afin d'assurer l'allocation optimale des ressources. Il est également le type d'analyse le plus utilisé en économie de la santé. Comme mentionné précédemment, ces analyses permettent d'exprimer des résultats sous la forme d'un ratio incremental de coût par QALY (Δ coût/ Δ QALY) et considère à la fois, les années de vie pondérées par la qualité. L'avantage d'une ACU est de pouvoir comparer différentes interventions entre elles, étant donné l'utilisation du QALY comme dénominateur commun.

En 2017, l'ACMETS a émis une 4^e édition des lignes directrices de l'ÉE des technologies de la santé au Canada.(9) Selon ces lignes directrices, les éléments à tenir compte pour la conception d'une évaluation pharmacoéconomique sont : la population cible, les comparateurs, la perspective, l'horizon temporel, l'actualisation, la modélisation, les données d'efficacité clinique, les coûts ainsi que les analyses de sensibilité. Chacun des éléments est décrit ci-dessous.

2.2.1 Population cible

La population cible fait référence aux caractéristiques des patients qui pourraient recevoir l'intervention évaluée. Certaines analyses de sous-groupes pourraient être nécessaires afin de stratifier la population.(9) Par exemple, des analyses de sous-groupes pourraient être effectuées en fonction de la sévérité de la maladie.

2.2.2 Comparateurs

Selon l'ACMETS le(s) comparateur(s) devrait refléter les soins usuels.(9) Normalement, il s'agit de l'intervention la plus susceptible d'être remplacée.

2.2.3 Perspective

La perspective d'une ÉE permet de définir quels coûts, résultats ou effets seront intégrés dans le modèle. Au Canada, l'ACMETS recommande la perspective du système de soins de santé.(9) Au Québec, l'Institut national en santé et en services sociaux (INESSS) recommande la perspective sociétale, qui considère également la perte de productivité des patients et de leurs proches.(96)

2.2.4 Horizon temporel

L'horizon temporel est la période sur laquelle les coûts et les résultats seront évalués. Elle varie selon la maladie et l'intervention à l'étude. L'horizon temporel doit être suffisamment long pour capter l'ensemble des coûts et des conséquences des alternatives considérées.

2.2.5 Actualisation

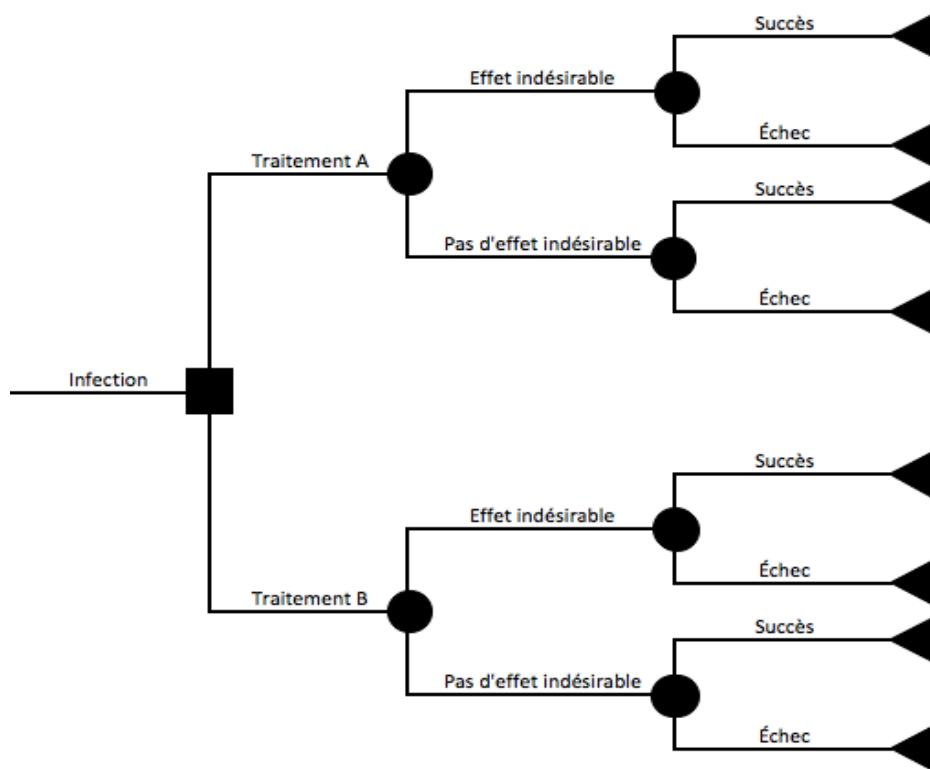
L'actualisation est une méthode qui permet de comparer le flux monétaire actuel à celui à venir. Par exemple, la préférence de posséder 100 \$ aujourd'hui vs 100 \$ dans 5 ans. Les coûts et les résultats suivant la première année sont actualisés à un taux préférentiel de 1,5% par année.(9)

2.2.6 Modélisation

La modélisation permet de conceptualiser le cheminement clinique d'une maladie. Le choix du modèle est établi en fonction de la maladie et des états de santé étudiés. Les deux techniques de modélisation les plus utilisées qui permettent d'élucider un problème de décision sont l'arbre

décisionnel et le modèle de Markov. L'arbre décisionnel est utilisé lorsque les conséquences et les probabilités de chaque conséquence possible des alternatives sont connues.(97) Il permet de schématiser un processus complexe doté de plusieurs options. Un exemple d'application d'un arbre décisionnel est présenté à la **Figure 5**. Le nœud de décision est présenté par un carré et permet d'illustrer le processus de décision entre le traitement A et le traitement B. Les nœuds de chances sont présentés par un cercle et permettent d'établir la probabilité de survenue de chaque événement. Les nœuds terminaux, quant à eux, sont présentés par un triangle et désignent la fin de la séquence des événements.

Figure 5 : Exemple d'un arbre décisionnel



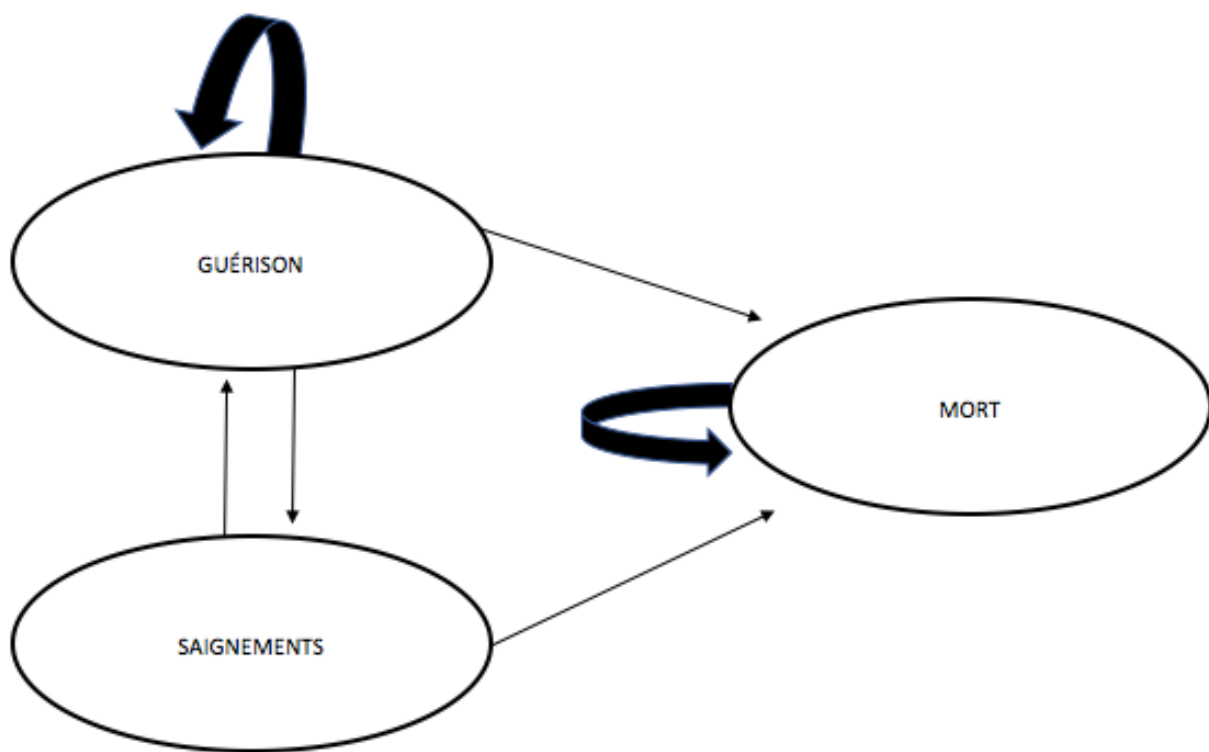
Source : adaptée de Lachaine et al. (2017)(97)

Le modèle de Markov est utilisé lorsque les patients peuvent passer d'un état de santé à l'autre dans le temps. De plus, il est recommandé d'avoir recours au modèle de Markov lorsque l'horizon temporel est long et que la nature de la maladie présente des états de santé récurrents.(98) Le modèle de Markov permet d'illustrer les probabilités de transitions entre les états de santé. Les transitions se produisent à chaque cycle et la durée de chaque cycle est définie en fonction de la nature de la maladie (ex. 3 mois). Il est possible que la durée des cycles puisse varier dans le temps. Suivant une période de transition, les patients doivent se retrouver dans un seul état de santé, ce

qui veut dire que les états de santé sont mutuellement exclusifs. Les patients transitent dans le modèle jusqu'à ce qu'ils atteignent l'état de santé absorbant. L'état de santé absorbant implique que les patients ne peuvent plus transiter dans le modèle. En effet, l'état absorbant fait souvent référence à la mort. En théorie, l'un des grands désavantages du modèle de Markov est qu'il ne tient pas compte des états de santé antérieurs (absence de mémoire).(98) Un exemple d'application du modèle de Markov est présenté à la

Figure 6.

Figure 6 : Exemple d'un modèle de Markov



Source : adaptée de Lachaine et al. (2017)(98)

2.2.7 Efficacité

L'efficacité des traitements à l'étude est généralement appuyée avec des données cliniques provenant de la littérature. Parmi celles-ci, les données d'essais cliniques de phases 3 sont les plus fréquemment utilisées et sont considérées comme des sources de données d'efficacité importantes pour la réalisation d'une ÉÉ. Lorsque disponibles, les données d'efficacité de phase IV peuvent également être considérées.

2.2.8 Mesure d'utilité

L'utilité est la mesure de préférence ou de désirabilité pour un état de santé attendu d'une intervention donnée. Elles sont essentielles à la réalisation des ACU. Notamment, l'ACMITS recommande d'utiliser les mesures d'utilité provenant de la méthode du EQ-5D, du HUI et du SF-6D.(9) Les mesures d'utilité sont décrites en détail à la section **2.3 Notions théoriques de la mesure d'utilité**.

2.2.9 Coûts et utilisation des ressources

L'ensemble des coûts directs, ainsi que l'utilisation des ressources devraient être considérés selon la perspective du système de soins de santé. Dans les cas où la perspective sociétale est retenue, les coûts indirects reliés à la perte de productivité des patients et de leurs proches seront également considérés dans le modèle.

2.2.10 Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité permettent d'évaluer la robustesse de l'analyse. Il existe deux types d'analyses, soit les analyses déterministes et les analyses probabilistes. En général, tous les paramètres incertains sont testés dans les analyses de sensibilité. Les analyses de sensibilité déterministes (OWSA) permettent de mesurer l'impact d'un paramètre incertain sur le résultat d'une analyse pharmacoéconomique. Notamment, elles considèrent les bornes inférieures et supérieures de chaque paramètre, une à la fois, afin de mesurer l'impact de leur variation sur le résultat de l'analyse.

Les analyses de sensibilité probabilistes (PSA) permettent de mesurer l'impact de la variation de tous les paramètres incertains, en même temps, sur le résultat d'une analyse pharmacoéconomique. Ces analyses utilisent les distributions propres à chacun des paramètres pour effectuer des simulations de Monte-Carlo. Pour les ACU, chacune des simulations permettra d'obtenir un résultat en termes de RCUI. Les résultats des PSA sont généralement présentés par des courbes d'acceptabilité et permettent d'établir si l'intervention évaluée est coût efficace, selon le seuil de propension à payer.

2.3 Notions théoriques de la mesure d'utilité

L'utilité est la mesure de préférence ou de désirabilité pour un état de santé attendu d'une intervention donnée. Ces outils de mesure sont essentiels afin de pondérer un résultat d'efficacité

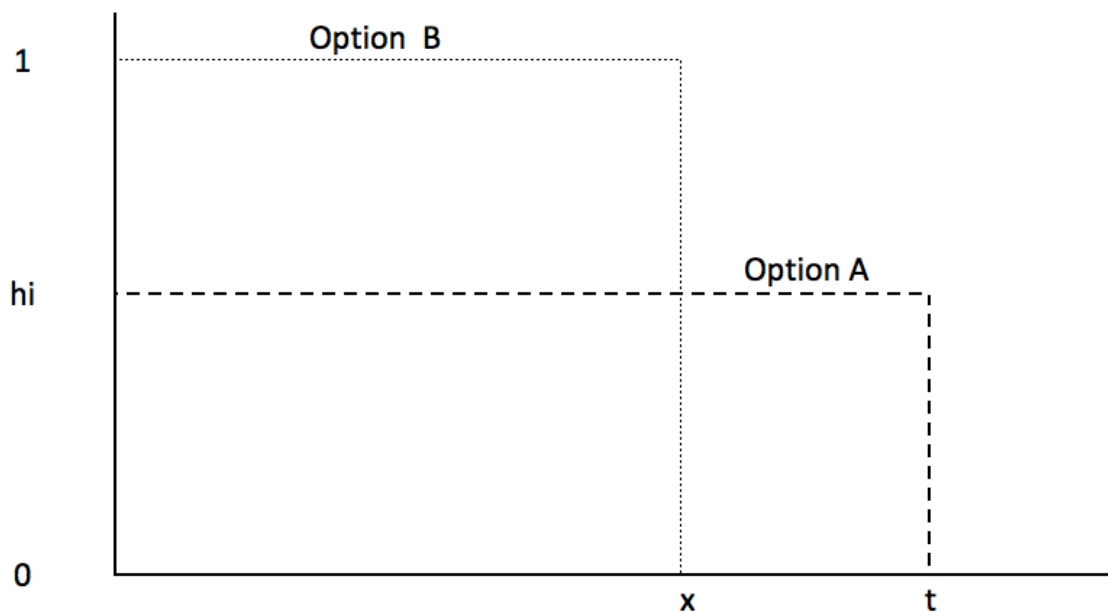
(exprimé en année de vie) par la qualité dans les ACU. Il existe plusieurs instruments de mesure qui permettent d'estimer les valeurs d'utilité associées à différents états de santé. Les deux types d'instruments de mesure sont : les instruments de mesure directs et les instruments de mesure indirects. En général, un score d'utilité varie entre 0 (mort) et 1 (santé parfaite). Lorsqu'un état de santé est jugé pire que la mort, il est possible que le score d'utilité soit inférieur à zéro.(10)

2.3.1 Méthodes directes de mesure de l'utilité

Arbitrage temporel (TTO)

Le TTO est l'une des méthodes directes de l'utilité la plus utilisée. Elle consiste à faire trancher les répondants entre la durée de vie et la QV pour un état de santé donné. Le répondant doit choisir entre un état de santé (h_i) pour un temps (t) suivi du décès (Option A) et la parfaite santé pour un temps (x) suivi du décès (Option B). La question suivante pourrait aussi vous être posée, « Est ce que vous êtes prêt à vivre plus longtemps, soit 10 ans avec la maladie de Crohn ou préféreriez-vous vivre moins longtemps, soit 8 ans, mais en parfaite santé ? » Par la suite, le temps (x) est varié jusqu'à ce que le répondant atteigne un état d'indifférence entre les deux options. À ce moment-là, la valeur d'utilité (h_i) sera égale à x/t , et représentera l'unité de pondération de la QV pour la MC. La représentation graphique à la **Figure 7** permet de schématiser la méthode de TTO.(13, 99)

Figure 7 : Schématisation de la méthode de l'arbitrage temporel (TTO)

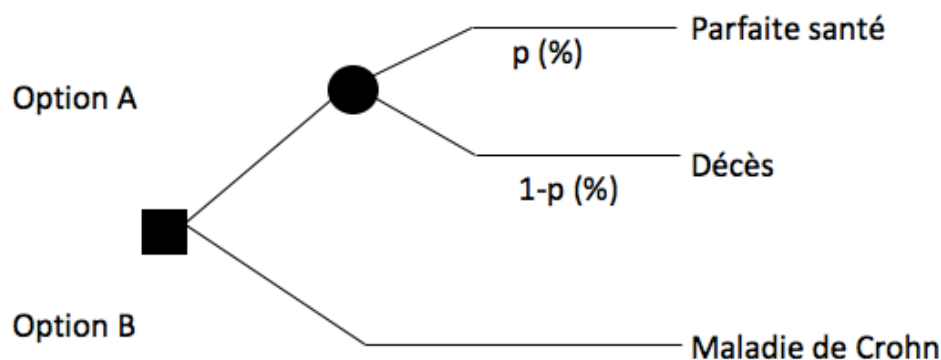


Source : adapté de Lachaine et al. (2017)(99)

Pari standard (SG)

La méthode du SG est également l'une des méthodes de mesure directe de l'utilité la plus utilisée, suivant celle de TTO. Elle ressemble grandement à la méthode de TTO, puisque les patients doivent choisir entre deux options. Par contre, elle intègre une composante de chance, qui ne tient pas en compte la notion du temps. Les répondants doivent choisir entre une issue certaine, soit celle de vivre le reste de ses jours avec un état de santé défini, par exemple la MC (Option B) ou de la chance (Option A). L'Option A mènera soit à une probabilité (p) de vivre en parfaite santé pour le reste de ses jours ou $(1-p)$ à un décès immédiat. Par la suite, la probabilité (p) est variée jusqu'à ce que le répondant arrive à un état d'indifférence entre un état de santé assuré (Option B) et celui porté par la chance (Option A). Au moment où le répondant sera indifférent entre les deux options, le score de préférence pour l'état de santé évalué sera égal à la probabilité (p). La **Figure 8** présente un exemple du SG pour l'état de santé de la MC.(13, 99)

Figure 8 : Schématisation de la méthode du pari standard (SG)



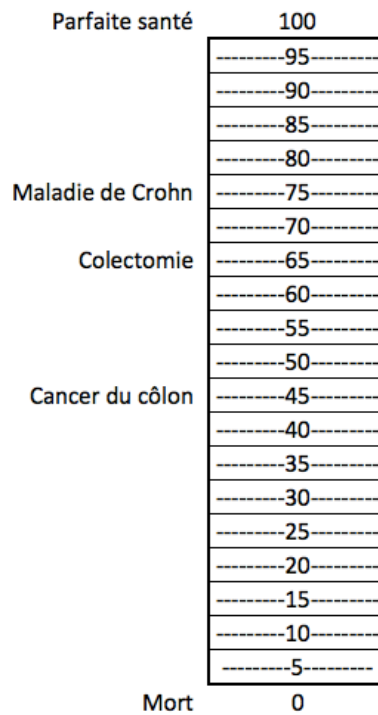
Source : adapté de Lachaine et al. (2017)(99)

Échelle visuelle analogue (VAS)

Le VAS est un instrument de mesure direct de l'utilité qui se différencie grandement de TTO et du SG. En effet, elle ne reflète pas l'aspect du compromis entre le niveau de risque et le nombre d'années de vie supplémentaire. Le répondant doit simplement positionner divers états de santé sur une échelle variant de 0 (décès) à 100 (parfaite santé), soit du plus désirable au moins désirable.(100) Afin de maximiser la performance, il est important de rappeler aux répondants de porter une attention particulière aux intervalles et à la comparaison des états de santé plutôt qu'au score lui-même. La méthode de VAS est moins utilisée étant donné la possibilité d'introduction de biais systématiques. Les deux biais les plus probables sont le biais d'extrémité d'échelle et le biais

d'étendue.(99) Le biais d'extrémité d'échelle signifie que les répondants n'utilisent pas les extrémités de l'échelle et le biais d'étendue implique que les répondants n'utilisent pas toute l'échelle, et ce peu importe l'état de santé évalué. Un exemple propre aux MII est présenté à la **Figure 9**.(12, 99)

Figure 9 : Schématisation de la méthode de l'échelle visuelle analogue (VAS)



Source : adapté de Lachaine et al. (2017)(99)

2.3.2 Méthodes indirectes de mesure de l'utilité

Il existe divers instruments de mesure indirects de l'utilité, soit le EQ-5D, le HUI, le SF-6D, le 15D ainsi que le AQoL. Ces instruments présentent des caractéristiques propres aux mesures de la QV, tout en permettant de mesurer l'utilité. Toutefois, la QV et l'utilité sont deux concepts distincts. L'utilité fait référence à un état de préférence ou de désirabilité pour un état de santé donné, tandis que la QV fait référence aux caractéristiques physiques (ex. activités quotidiennes, etc.), sociales (ex. isolation, stigmatisation, etc.) et émotionnelles (ex. confiance en soi, relation amoureuse, etc.) qui contribuent au bien-être de l'individu. Au fil des années, ces instruments sont devenus des outils existentiels qui permettent d'estimer un score d'utilité pour de nombreux états de santé.

EQ-5D

Le EQ-5D est un questionnaire développé dans les années 1990 par le groupe européen EuroQol Group. Cet instrument de mesure évalue 5 dimensions telles que la mobilité, l'autonomie personnelle, les activités courantes, la douleur/gêne et l'anxiété/dépression.(14) Il existe deux types de questionnaires, soit le EQ-5D-3L et le EQ-5D-5L. Le EQ-5D-3L est un questionnaire comprenant trois niveaux de réponses pour chaque dimension, tandis que le EQ-5D-5L en comprend cinq. De nos jours, le questionnaire le plus utilisé est le EQ-5D-5L. À partir des réponses soumises aux différents items, un score de 5 chiffres consécutifs, soit d'un chiffre pour chaque dimension, est obtenu. À l'aide d'un algorithme de conversion, les résultats sont convertis en une valeur d'utilité variant entre 0 et 1. Les données de préférences pour les divers états de santé sont basées sur la méthode du TTO.(99) Le EQ-5D est l'un des outils recommandés par l'ACMTS.(9)

Health Utility Index (HUI)

Le HUI est un instrument de mesure hybride qui combine à la fois les caractéristiques principales de la mesure de la QV et de l'utilité. Il existe trois types questionnaires dans cette famille, soit le HUI mark 1 (HUI-1), le HUI-2 et le HUI-3.(16, 101) Le HUI-1 est un questionnaire développé en 1982 à 4 dimensions de 4 à 8 niveaux : activité physique, activité habituelle, fonction socio-psychologique et problèmes de santé.(102) En 1995, Torrance et al., de l'Université McMaster au Canada, ont développé le HUI-2 à sept dimensions de 3 à 5 niveaux : sensation, mobilité, émotion, cognition, activités élémentaires, douleur et fertilité.(101) Au fil des années le HUI-2 est devenu instrument très utilisé jusqu'à l'apparition du HUI-3. Le HUI-3 a été développé afin de répondre aux préoccupations quant à l'application des résultats du HUI-2 dans les essais cliniques.(101, 102) Le système de classification HUI-3 comprend 8 dimensions de 5 à 6 niveaux : vision, ouïe, élocution, capacité à marcher, dextérité, état psychologique, mémoire et douleur.(16) Le questionnaire utilise la méthode du SG afin d'estimer une mesure d'utilité.(99) Le HUI est également un outil de mesure indirect de l'utilité recommandée par l'ACMTS.(9)

Short Form 6 dimensions (SF-6D)

Le SF-6D est un système de classification des états de santé qui permet d'obtenir, à partir des résultats du Short Form-36 et du Short Form-12, des valeurs d'utilité.(17, 103) Cet outil est composé de deux parties distinctes, soit la classification des états de santé ainsi que leurs mesures de préférences respectives. Telle que son nom l'indique, la classification des états de santé comprend 6 dimensions de 4 à 6 niveaux de réponses. Il s'agit du fonctionnement physique, des

limites au niveau physique et émotionnelle, de la douleur corporelle, de la vitalité, du fonctionnement social et de la santé mentale.(17) En tout, 18,000 états de santé sont décrits et les mesures de préférence pour chacun des choix de réponses ont été définis à l'aide de la méthode du SG. Tout comme le EQ-5D et le HUI, le SF-6D est aussi un outil recommandé par l'ACMTS.(9)

15-dimension (15D)

Le 15D est un questionnaire qui permet d'obtenir des mesures d'utilité en fonction de l'état de santé du patient. Il est composé de 15 dimensions, telles que la mobilité, la vision, l'ouïe, la respiration, le sommeil, l'alimentation, le langage, la digestion, les activités au quotidien, la mémoire, l'inconfort/les symptômes, la dépression, le stress, la vitalité ainsi que l'activité sexuelle.(18) Chaque dimension comporte 5 niveaux de réponses. À l'aide d'un algorithme de conversion basé sur la méthode de TTO, les résultats sont convertis en un score d'utilité.(18, 99)

Assessment of Quality of Life (AQoL)

Il existe plusieurs questionnaires du AQoL. Celui le plus fréquemment utilisé évalue 2 catégories, soit l'aspect physique et l'aspect psychosocial selon 8 dimensions.(19, 104) L'aspect physique comprend le niveau d'indépendance du patient, les sens, et la douleur, tandis que l'aspect psychosocial évalue la santé mentale, le bonheur, l'état de bien-être, l'adaptation et les relations sociales. Chacun des 35 items est évalué sur une échelle à 5 niveaux de réponses. Tout comme les questionnaires précédents, il est possible d'obtenir des mesures d'utilité à l'aide d'un algorithme de conversion. Les résultats sont généralement convertis en un score d'utilité à l'aide de la méthode du VAS, quoique certains chercheurs utilisent la méthode de TTO.(99, 105)

2.4 La variation des mesures d'utilité

Bien que les mesures d'utilité soient grandement utilisées, elles sont sujettes à plusieurs limites. Les mesures d'utilité peuvent varier en fonction du type de répondants, du choix de l'instrument de mesure et de la région démographique (pays, provinces ou régions).(10, 106, 107) Ainsi, l'utilisation du QALY soulève plusieurs problématiques. Entre autres, plusieurs chercheurs se posent la question suivante : « *whether health benefits valued in this manner adequately represent society's valuation of health programs for different groups of people when also concerns for fairness are taken into account.* » (107)

En ce qui concerne le type de répondants, Nord et al., estiment que les années de vie gagnées des répondants en bonne santé seraient plus valables que ceux des patients atteints d'une maladie chronique.(107) Cette variabilité soulève plusieurs questionnements quant au choix du type de répondants (patients, sujets en bonne santé, population générale, etc.) ainsi que l'environnement dans lequel les répondants devraient être questionnés : pays, province, endroit (hôpital, consultation externe, maison), etc.(108) Au Canada, l'ACTMS recommande à ce que les mesures d'utilité reflètent les préférences de la population générale dans un contexte canadien.(9) Il est important de noter que la mesure d'utilité ne représentera pas nécessairement les préférences d'un individu dans l'état de santé d'intérêt. Chaque individu perçoit un état de santé différemment. D'ailleurs certains répondants questionnés à l'aide de la méthode de TTO ou du SG ne veulent pas sacrifier des années de vie pour obtenir un meilleur état de santé. En conséquence, ces patients sont attribués à un score d'utilité de 1, ce qui n'est pas représentatif pour un état de santé autre que la santé parfaite.(107)

En pratique, de nombreuses préoccupations surgissent quant au choix de la mesure d'utilité dans les ACU. Il est important d'avoir une estimation valable des mesures d'utilité associées aux états de santé d'intérêts. D'ailleurs, plus un état de santé est désirable, plus la valeur d'utilité sera élevée. Actuellement, l'ACMTS recommande d'utiliser les mesures d'utilité du EQ-5D, du HUI et du SF-6D pour la réalisation d'une ÉÉ.(9) Le choix de la mesure d'utilité doit refléter : « *fitness for purpose, credibility, and consistency.* »(9) En théorie, un score d'utilité devrait être similaire, peu importe le choix de l'instrument de mesure, et ce pour un même état de santé donné.(107) Cependant, plusieurs études ont démontré le contraire.

Dans un premier temps, Nord et al., ont tenté d'estimer les mesures d'utilité associées à divers états de santé à l'aide des instruments de mesure du EQ-5D, du HUI et du 15D.(107, 109) Les mesures d'utilité de l'état de santé A (béquille, douleur légère et incapacité de travailler) ont été comparé à celles de l'état de santé B (difficulté à se déplacer à l'extérieur, inconfort et capable de travailler). La différence entre les mesures d'utilité de l'état de santé A et de l'état de santé B était de 0,35, 0,22 et 0,06 pour le EQ-5D, le HUI et le 15D, respectivement.(107, 109) D'après ces résultats, la mesure d'utilité propre aux états de santé d'intérêts varie grandement en fonction du choix de l'instrument de mesure (EQ-5D, le HUI et le 15D).

Dans un deuxième temps, Bombardier et al. ont estimé les mesures d'utilité à l'aide de la méthode du SG, de TTO et de VAS pour les états de santé suivants : (A) besoin d'une canne pour se déplacer (B) besoin de supervision pour se déplacer et (C) besoin d'aide de deux intervenants pour se déplacer.(110) Les répondants étaient des professionnels de la santé, des patients ainsi que des membres de leur famille. Les mesures d'utilité associées aux états de santé A, B et C étaient de 0,85, 0,64 et 0,38 pour la méthode du SG, 0,78, 0,41, 0,11 pour la méthode de TTO ainsi que 0,65, 0,29 et 0,08 pour la méthode de VAS, respectivement.(107, 110) Or, les résultats démontrent qu'il existe une source de variabilité importante entre les mesures d'utilité dérivées de la méthode du SG, de TTO et de VAS.

À la lumière de ces résultats, il est évident que les mesures d'utilité varient de façon importante selon le choix de l'instrument de mesure. Conséquemment, l'absence de données robuste pourrait avoir un impact considérable au niveau des résultats d'une ACU. En effet, Marra et al.(2006) ont tenté d'évaluer l'impact de différentes mesures d'utilité sur le RCUI d'IFX + MTX vs MTX indiqué pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde (AR).(111) Un modèle de Markov a été développé afin de modéliser les coûts et les conséquences des alternatives comparées sur un horizon temporel de 10 ans, selon la perspective sociétale. Les mesures d'utilité considérées dans le modèle provenaient du HUI2, du HUI3, du SF-6D et du EQ-5D. Les résultats ont démontré que le choix de la mesure d'utilité avait un impact considérable sur le RCUI d'IFX + MTX vs MTX et pourrait influencer les prises de décisions.(111) À un seuil de propension à payer de 50 000 \$/QALY, la probabilité qu'IFX + MTX soit remboursé était plus élevée lorsque les mesures d'utilité provenaient du HUI3 (91%) et du EQ-5D (63%) comparativement aux mesures d'utilité provenant du HUI-2 (45%) et du SF-6D (12%).(111)

2.5 Survol des évaluations économiques

Une revue d'ensemble des éléments économiques probants à la MC et à la CU a été menée. Cette revue avait pour but d'évaluer l'ensemble des études évaluant IFX vs TS dans un contexte canadien. Les ÉÉs identifiées permettront de recueillir des informations pertinentes pour la réalisation de notre projet de recherche. Lors de cette revue, deux revues systématiques de la littérature ont été repérées. D'une part, l'étude de Pillai et al. visait à identifier les études de coût-efficacité comparant les TS, les traitements biologiques et les interventions chirurgicales pour la MC et la CU et d'autre part, l'étude de Lachaine et al., qui visait à évaluer l'ensemble des ÉÉs des traitements indiqués pour la MC et la CU.(112, 113)

En 2017, Pillai et al. ont identifié 49 ÉÉs portant sur les traitements et interventions chirurgicales propres à la MC (24 ÉÉs) et à la CU (25 ÉÉs).(112) En général, les études ont été effectuées aux États-Unis et au Royaume-Uni, quoique certaines études aient été menées au Canada.(112) Au niveau méthodologique, les études étaient généralement de type coût-utilité, modélisé à l'aide d'un modèle de Markov ou d'un arbre décisionnel.(112) Les perspectives d'un tiers payeur et sociétale étaient les plus fréquemment utilisées pour les ÉÉs effectuées dans le contexte de la MC, tandis que les perspectives du système de soins de santé et d'un tiers payeur étaient plus fréquentes pour les ÉÉs effectuées dans le contexte de la CU.(112) Quant à l'horizon temporel, plus de la moitié des ÉÉs (54%) effectuées en MC ont évalué l'ensemble des coûts et des conséquences sur une période d'un an. Pour la CU, l'horizon temporel variait énormément d'une étude à l'autre.(112) Depuis, 21 ÉÉs portant sur les traitements et interventions chirurgicales ont été identifiées dans la littérature, soit 9 pour la MC et 12 pour la CU.(114-134) Les caractéristiques méthodologiques de ces études étaient très similaires à celles présentées dans l'étude de Pillai et al., et ce autant pour la MC que la CU. Cependant, les études utilisaient davantage la perspective sociétale (56% MC et 17% CU).(114-134)

Parmi l'ensemble des études publiées, 19 ÉÉs ont évalué l'impact d'IFX vs TS dans le contexte de la MC et de la CU, dont trois de ces études ont été menées au Canada.(135-137) Deux études ont été effectuées dans le contexte de la MC et l'une dans le contexte de la CU. Notamment, Marshall et al. ont effectué une ACU à l'aide d'un modèle de Markov évaluant 4 stratégies distinctes chez les patients atteints de la MC. Ces stratégies étaient : les TS, une dose unique d'IFX, deux doses d'IFX pour les patients non-répondants à la première dose ainsi que deux doses d'IFX suivi par les TS chez les patients non-répondants à IFX.(136) L'analyse a été effectuée sur un

horizon temporel d'un an, selon la perspective du système de santé canadien. Seuls les coûts directs ont été considérés dans l'analyse. Les valeurs d'utilité ont été extraites à partir de l'étude de Gregor et al., où la mesure d'utilité était estimée à l'aide de la méthode du SG.(138) Les RCUIs du scénario de base étaient de : 181 201 \$/QALY pour une dose d'IFX et de 480 111 \$/QALY pour deux doses d'IFX, en comparaison aux TS.(136) Les coûts ont été calculés selon la valeur du dollar CAD en 2001.

En 2011, Blackhouse et al. ont mené une ÉÉ afin de comparer l'induction et le maintien de la réponse clinique sous IFX et ADA vs TS chez les patients atteints de la MC.(135) Un modèle de Markov a été développé pour estimer les coûts et QALYs des alternatives étudiées. L'ensemble des coûts et conséquences étaient calculés sur un horizon temporel de 5 ans, selon la perspective du système de santé canadien. Or, les coûts indirects n'ont pas été considérés dans l'analyse. Tout comme dans l'étude de Marshall et al., les mesures d'utilité ont été extraites à partir de l'étude de Gregor et al. où la mesure d'utilité était estimée à l'aide de la méthode du SG.(138) Le ratio incrémental de coûts/QALY pour IFX vs TS était de 451 165 \$/QALY.(135) Les coûts ont été calculés selon la valeur du dollar CAD de 2007–2008.

En 2009, Xie et al. ont développé une ACU à l'aide d'un modèle de Markov à 5 états de santé : rémission, maladie active, chirurgie, rémission post-chirurgicale et complication chirurgicale.(137) L'état de santé de la CU active comprenait à la fois les patients non-répondants aux anti-TNF α ainsi que les patients avec une maladie active. L'étude visait à comparer trois stratégies : la stratégie A comprenait les traitements usuels, la stratégie B, IFX 5mg/kg suivis d'un traitement sous ADA pour les non-répondants et la stratégie C, IFX 5mg/kg suivi d'une augmentation de dose à 10mg/kg pour les non-répondants. L'ensemble des coûts et conséquences des alternatives comparées ont été calculés sur un horizon temporel de 5 ans, selon la perspective du système de soins de santé. Donc, les coûts indirects n'ont pas été considérés dans l'analyse. Les mesures d'utilité ont été extraites à partir de l'étude de Arseneau et al. où la mesure d'utilité était estimée à l'aide de la méthode de TTO.(139) Le RCUI de la stratégie B vs A était de 358 088 \$/QALY et de 575 540 \$/QALY pour la stratégie C vs A.(137) Les coûts ont été calculés selon la valeur du dollar CAD en 2008.

L'ensemble des résultats des ÉÉs canadienne ayant comparé IFX vs TS ont démontré qu'IFX ne serait pas un traitement coût-efficace pour l'induction de la rémission clinique chez les patients atteints de la MC ou de la CU réfractaire aux TS.(112)

3. Question de recherche

Les ÉÉs représentent un outil d'aide à la décision quant au remboursement d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle technologie en santé. Découlant originellement de l'analyse de CE, l'ACU présente des résultats de coûts par QALY et constitue de nos jours la méthode de choix pour évaluer l'efficacité d'une nouvelle intervention en santé.(9, 140) Tel que mentionné précédemment, les mesures d'utilité sont nécessaires afin de produire des ACU. Dès lors, il est essentiel d'avoir une estimation valable de ces mesures, et ce en fonction des divers états de santé et degrés de sévérité de la maladie. Une variabilité dans l'estimation de ces mesures pourrait avoir un impact considérable sur les résultats, ainsi que sur la prise de décision.

Actuellement, nous ne savons pas ce qui est disponible dans la littérature quant aux mesures d'utilité pour les MII. De plus, nous ne connaissons pas la variabilité entre les mesures d'utilité. Ainsi, une revue systématique de la littérature a été effectuée afin de ressortir toutes les études pertinentes portant sur les mesures d'utilité dans le contexte des MII (1^{re} partie). Cette première étape visait à recenser l'ensemble des valeurs d'utilité associées aux états de santé de la MC, de la CU ainsi que des MII en général. À titre d'exemple d'application, les valeurs d'utilité de la MC ont été retenues pour la deuxième partie du projet de recherche qui visait à mesurer l'impact de la variabilité des mesures d'utilité sur le RCUI des traitements indiqués pour la MC. La question du projet de maîtrise était la suivante : « Quel est l'impact de la variation des mesures d'utilité sur le ratio coût-utilité incrémental des traitements indiqués pour la maladie de Crohn ? »

Les résultats du projet de recherche pourront servir de référence pour le choix de la mesure d'utilité lors de la conception d'ÉÉs futures dans le contexte des MII et de déterminer si le choix des valeurs d'utilité influence les RCUIs et conséquemment, les décisions de remboursement.

4. Méthode

4.1 Première partie du projet de recherche

4.1.1 Objectifs

L'objectif principal de la première partie de ce projet de recherche visait à recenser l'ensemble des études ayant mesuré les valeurs d'utilité pour les MII. Afin de réaliser cette revue systématique de la littérature, les objectifs spécifiques étaient :

1. D'identifier les valeurs d'utilité en fonction des divers états de santé, des degrés de sévérité de la maladie, de la réponse aux traitements et des interventions chirurgicales ou autres pour la MC, la CU ainsi que les MII en général.
2. D'estimer les valeurs d'utilité en fonction des différents instruments de mesure pour les divers états de santé, les degrés de sévérité de la maladie, la réponse aux traitements ainsi que les interventions chirurgicales ou autres pour la MC, la CU et les MII en général.

4.1.2 Hypothèses de recherche

Pour la première partie du projet de recherche, nous avons émis l'hypothèse que plus la maladie serait incapacitante, plus les valeurs d'utilité seront faibles. De plus, nous croyons fortement que les valeurs d'utilité répertoriées dans la littérature varient en fonction des états de santé et des degrés de sévérité de la MC et de la CU.

4.1.3 Questions de recherche de la revue de littérature

La question de recherche a été définie à l'aide des critères de **PICO** (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*), préétablis par la collaboration Cochrane.(141) Les critères ont été modifiés en tenant compte que les objectifs de recherche ne font pas appel à un **comparateur**. La question de recherche se pose comme suit : « Quelles sont les valeurs d'utilité ayant été mesurées dans le contexte de la MC, de la CU et des MII en général ? »

4.1.4 Recherche bibliographique

Les bases de données principales soient, Medline (1946–2018), EMBASE (1974–2018) et Pubmed (2017–mars 2018), ont été utilisées afin de répertorier les publications d'intérêts. Les mots-clés ayant été utilisés lors de la recherche dans les bases de données sont : *inflammatory bowel disease, Questionnaires, Quality adjusted life years, Utility* et *Health Status*. La stratégie de

recherche est présentée en fonction des différentes bases de données en **Annexe 1 : Stratégie de recherche**. Le processus de sélection des mots-clés a été validé par deux chercheurs indépendants (CB et JL), ainsi que par le bibliothécaire spécialisé en sciences de la santé de l'Université de Montréal (PD).

Une recherche non systématique de la littérature grise a également été effectuée afin de compléter la recherche. Plus précisément, les éléments analysés étaient : les abrégés, les présentations, les conférences, les publications de l'*International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* ainsi que les évaluations des médicaments et technologies de la santé. Concernant les thèses et mémoires, celles révisées provenaient de l'Université de Montréal dans Papyrus, de l'Université McMaster dans MacSphere ainsi que de l'Université McGill dans eScholarship@McGill. De plus, les listes bibliographiques des articles inclus et exclus ont été révisées dans le but de repérer les articles qui n'auraient pas été captés lors de la recherche dans les bases de données ou la recherche manuelle. Cette façon de procéder a également permis de réduire le risque de biais de publication et de valider que tous les articles pertinents figurent bel et bien dans le gabarit de recherche.

4.1.5 Sélection des études

Le processus de sélection des études s'est fait à partir d'une sélection basée sur les mots-clés, les titres, les abrégés et puis selon divers critères d'éligibilité. Les critères d'éligibilité préétablis dans le protocole de recherche ont été validés par CB et JL. Le processus de sélection a été validé par deux chercheuses indépendantes (KG et MR). En cas de divergence au niveau de la sélection des études, la situation était résolue par consensus. Lorsque nécessaire, un troisième membre était appelé afin de prendre une décision finale (JL). Les critères d'inclusion étaient :

1. Études portant sur la MC, la CU ou les MII en général
2. Étude originale ayant mesuré un score d'utilité (référence primaire)
3. Valeurs d'utilité mesurées à l'aide d'un instrument de mesure de l'utilité
4. Résultats exprimés en un score d'utilité mesuré entre 0 et 1
5. Article complet, mémoire ou thèse (aucun abrégé : les abrégés ont uniquement servi de guide afin de repérer l'article complet, lorsque disponibles)
6. Étude publiée en français ou en anglais

4.1.6 Extraction des données

Les données des études ayant satisfait les critères d'inclusion ont été extraites. Les données extraites étaient :

1. Auteur et année de publication
2. Pays
3. Population à l'étude (maladie, nombre de patients, états de santé, âge et critères d'inclusions de l'étude)
4. Devis de l'étude
5. Instrument utilisé pour estimer la mesure d'utilité (EQ-5D, VAS, TTO, SG, SF-6D et AQoL)
6. Résultats de l'étude en matière d'utilité
7. Commentaires

Les données ont été extraites pour la MC, la CU ainsi que les MII en général. À des fins des validations, le processus d'extraction a été validé par deux chercheuses indépendantes (MR et KG). Tout comme le processus de sélection des articles, les désaccords étaient résolus par consensus et, lorsque nécessaire, un troisième membre était appelé afin de trancher (JL).

4.1.7 Évaluation de la qualité des études

L'évaluation critique de la validité des études incluses dans une revue systématique repose sur le choix de divers outils disponibles. Entre autres, ces outils permettent d'identifier la présence de biais méthodologiques pouvant affecter la qualité des résultats d'une étude.(141) À ce jour, il n'existe pas d'outils spécifiques validés qui permet d'évaluer le risque de biais dans une étude qui estime la mesure d'utilité. Donc, l'évaluation de la qualité des études n'a pas été effectuée.

4.1.8 Analyse des données

Les valeurs d'utilité ont été extraites en fonction de l'état de santé de la maladie (général, maladie active ou rémission), de la sévérité de la maladie (légère, légère à modérée, modérée, modérée à sévère ou sévère), de la réponse au traitement (répondants ou non-répondants) ainsi que des interventions chirurgicales (chirurgies ou complications chirurgicales). Les mesures d'utilité ont également été rapportées en fonction des différents instruments de mesure utilisés. Les valeurs d'utilité ont été présentées dans un tableau d'extraction sous forme de moyennes (écarts types) ou de médianes (étendues). À l'aide de ces données, une moyenne pondérée des mesures d'utilité a

été calculée pour chaque état de santé et degré de sévérité de la maladie. Seules les valeurs d'utilité rapportées sous forme de moyennes ont été prises en compte dans l'analyse quantitative des moyennes pondérées afin d'obtenir la meilleure estimation.

Lorsque plusieurs scores moyens étaient présentés pour un même état de santé, la moyenne pondérée était calculée comme suit : $\sum (\# \text{ répondants au questionnaire à l'étude} \times \text{le score d'utilité moyen}) / \sum (\text{répondants au questionnaire à l'étude})$. Pour les études qui présentaient plusieurs valeurs d'utilité mesurées avec le même instrument de mesure chez la même population, seule la dernière valeur d'utilité mesurée était retenue dans le calcul de la moyenne pondérée. Pour les études ayant rapporté plusieurs scores d'utilité, soit en utilisant différents instruments de mesure ou sous-groupes de la population, toutes les valeurs d'utilité moyennes étaient prises en compte dans le calcul des moyennes pondérées. De plus, lorsque le nombre de répondants n'était pas disponible en fonction des états de santé, du degré de sévérité de la maladie, de la réponse aux traitements ou des interventions chirurgicales, le nombre de répondants était divisé également entre les groupes. Cette hypothèse a été émise afin d'obtenir une estimation valable du nombre de répondants pour chacun des sous-groupes à l'étude.

Les moyennes pondérées des mesures d'utilité ont également été présentées en fonction de différents questionnaires de mesures validées telles que le EQ-5D, le VAS, le SF-6D, le AQoL, le TTO et le SG. Les résultats sont présentés dans la section **5.1 Article 1**. Les tableaux d'extraction de toutes les études incluses sont également présentés en **Annexe 2 : Données supplémentaires de l'article 1**.

4.2 Deuxième partie du projet de recherche

4.2.1 Objectifs

À titre d'exemple d'application, la deuxième partie de ce projet de recherche visait à évaluer l'impact de la variation des mesures d'utilité sur le RCUI des traitements indiqués pour la MC. De plus, cette étude visait à déterminer si la variation des mesures d'utilité avait un impact sur la prise de décisions, en termes de recommandations.

4.2.2 Hypothèses de recherche

Pour la deuxième partie du projet de recherche, nous avons émis l'hypothèse que les valeurs d'utilité auraient un impact sur le RCUI des traitements indiqués pour la MC. De plus, nous

croyons fortement que la variation des mesures d'utilité pourrait avoir un impact sur la prise de décisions.

4.2.3 Évaluation économique

L'ACU a été utilisée afin d'évaluer l'impact d'IFX + TS vs Pb + TS sur le RCUI des traitements indiqués pour la MC. Notamment, l'ACU est le seul type d'ÉÉs qui permet réellement d'évaluer l'impact de la variation des mesures d'utilité sur le RCUI.

4.2.4 Population cible

La population cible de l'ACU vise les patients atteints de la MC avec un score du CDAI variant entre 220 et 400 ainsi qu'un diagnostic de la maladie depuis au moins 6 mois. Plus précisément, les caractéristiques des patients étaient similaires à celles présentées dans l'étude clinique randomisée et contrôlée de Targan et al.(64)

4.2.5 Comparateurs

Le choix du comparateur s'est arrêté sur Pb + TS (prednisone, MZ, AZA, 6-MP). D'ailleurs, IFX a été le premier anti-TNF α remboursé, à titre de médicament d'exception, pour le traitement des patients atteints de la MC de modéré à sévère, en 2002.(142)

4.2.6 Perspective

L'ÉÉ conçue pour mesurer l'impact de la variation des mesures d'utilité a été menée selon les perspectives du système de santé canadien et sociétale. Seuls les coûts directs (traitements, suivis, prise en charge des patients, prise en charge des effets indésirables) ont été considérés pour la perspective du système de soins de santé. Pour la perspective sociétale, les coûts directs et indirects (perte de productivité) ont été considérés dans l'analyse.

4.2.7 Horizon temporel

L'ACU a été réalisée sur un horizon temporel d'un an. Le choix de cet horizon temporel a été basé sur une revue systématique de la littérature des ÉÉs en MII, effectuée par Pillai et al.(132) Cette revue a démontré que plus de la moitié (54%) des ÉÉs en MC avaient été effectuées sur un horizon temporel d'un an. Aussi, lorsqu'IFX (Remicade[®]) avait été soumis aux agences d'évaluation des médicaments et des technologies de la santé, le modèle économique avait été effectué sur un horizon temporel d'un an.(143) Dès lors, cet horizon temporel devrait être suffisamment long pour mesurer l'ensemble des coûts et des conséquences des alternatives comparées.

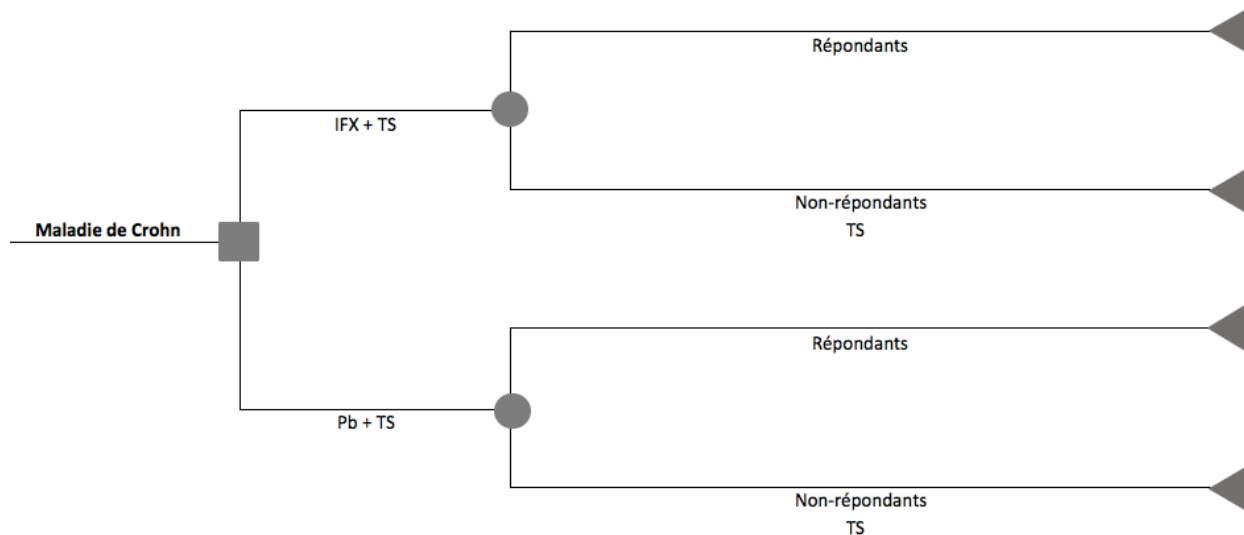
4.2.8 Actualisation

Étant donné que les coûts et les résultats ne dépassent pas la première année, aucune actualisation n'a été effectuée.

4.2.9 Modélisation

Un arbre décisionnel a été développé en utilisant le logiciel Microsoft Excel® 2017 afin de comparer les coûts et les conséquences des alternatives étudiées. Le comparateur inclus dans l'ACU était la combinaison Pb + TS (prednisone, MZ, AZA, 6-MP). Au départ, les patients étaient traités sous IFX + TS ou sous Pb +TS pour une durée de 12 semaines (+/- 3 mois). Les répondants à la semaine 12 sont restés sur le traitement assigné jusqu'à la fin de l'étude. Pour les patients non-répondants à IFX + TS à la semaine 12, IFX a été cessé et ils ont continué leur traitement sous TS jusqu'à la fin de l'étude. Parallèlement, les patients non-répondants au Pb + TS à la semaine 12 ont également continué leur traitement sous TS jusqu'à la fin de l'étude. La semaine 12 a été fixée en fonction des données cliniques de l'étude de Targan et al., et en fonction des critères de remboursements d'IFX dictant une approbation initiale de 3 doses de 5mg/kg (semaine 0, 2 et 6).(144, 145) L'arbre décisionnel est présenté à la **Figure 10**.

Figure 10 : Arbre décisionnel



Abréviations : 5-ASA : 5-minosalicylates (pentasa®), 6-MP : 6-mercaptopurine, AZA : Azathioprine, IFX : Infliximab (5mg/kg), Pb : Placébo et TS : traitements standards (Prednisone, 6-MP, AZA, 5-ASA).

4.2.10 Paramètres d'efficacité

Les données d'efficacité présentées dans l'étude de Targan et al. ont été intégrées dans le modèle.(64) La réponse au traitement a été définie comme suit : diminution du score de CDAI \geq 70. À la semaine 12, 13 patients sur 27 (48,15%) ont démontré une réponse à IFX (5mg/kg) + TS.(64) Bien que l'efficacité ait été démontrée à la semaine 12, il a été démontré que l'ensemble des patients seraient répondeurs à IFX à partir de la semaine 2.(61, 64)

La réponse au traitement des patients traités sous Pb + TS a également été évaluée à la semaine 12. Les résultats ont démontré qu'environ 3 patients sur 25 (12,00%) étaient répondeurs aux traitements.(64) Le **Tableau 1** présente les résultats d'efficacité extraits de l'étude de Targan et al.(64) Le pourcentage de non-répondeurs a été calculé comme suit : 100% - % répondeurs. De plus, les bornes d'efficacité inférieures et supérieures ont été calculées avec +/- 25% de la valeur de base.

Tableau 1 : Efficacité des traitements à l'étude

Traitements	Valeur de base	Borne inférieure	Borne supérieure	Référence
Répondeurs				
IFX + TS	48,15%	36,11%	60,19%	(64) (+/- 25%)
Pb + TS	12,00%	9,00%	15,00%	(64) (+/- 25%)
Non-répondeurs				
IFX + TS	51,85%	39,81%	63,89%	(64) (+/- 25%)
Pb + TS	88,00%	66,00%	100,00%	(64) (+/- 25%)

Abréviations : 5-ASA : 5-minosalicylates, 6-MP : 6-mercaptopurine, AZA : Azathioprine, IFX : Infliximab (5mg/kg), Pb : Placébo et TS : traitements standards (Prednisone, 6-MP, AZA, 5-ASA).

4.2.11 Paramètres de coûts

4.2.11.1 Coûts de traitements

Les coûts de traitements inclus dans le modèle ont été obtenus à partir du *Ontario Drug Benefit Formulary* (ODBF).(145) Il a été considéré que l'ensemble des patients seraient traités sous le biosimilaire d'IFX, Inflectra^{MC}, puisque Remicade[®] n'est plus remboursé pour le traitement de la MC, à moins de cas d'exception. Les doses et les posologies des TS (prednisone, AZA, 6-MP) inclus dans le modèle ont été fixés en fonction de celles utilisées dans l'étude canadienne de Blackhouse et al., à l'exception de MZ où elles ont été extraites à partir de la monographie de

produit.(53, 135) Les coûts des traitements sont présentés au **Tableau 2** pour IFX + TS et au **Tableau 3** pour Pb + TS.

Tableau 2 : Coûts de traitements pour IFX + TS

Période	Tx*	Dose	Format	Poids	#Dose	Coût unitaire	Administration	\$ Total	Références
0-12 semaines	IFX (100,0%)	5mg/kg IV	100mg	70kg	3,5	525,00 \$	3	5 512,50 \$	ODBF(145) Targan et al.(64)
13-52 semaines	IFX (100,0%)	5mg/kg IV	100mg	70kg	3,5	525,00 \$	5	9 187,50 \$	
0-12 semaines	Prednisone (55,6%)	20mg PO	5mg	-	4	0,022 \$	84	4,11 \$	
13-52 semaines	Prednisone (55,6%)	20mg PO	5mg	-	4	0,022 \$	280	13,69 \$	
0-12 semaines	6-MP (14,8%)	75mg PO	50mg	-	1,5	2,861 \$	84	53,41 \$	
13-52 semaines	6-MP (14,8%)	75mg PO	50mg	-	1,5	2,861 \$	280	178,02 \$	
0-12 semaines	AZA (18,5%)	150mg PO	50mg	-	3	0,2405 \$	84	11,22 \$	
13-52 semaines	AZA (18,5%)	150mg PO	50mg	-	3	0,2405 \$	280	37,41 \$	
0-12 semaines	5-ASA (59,3%)	4g PO	1g	-	4	1,1761 \$	84	234,17 \$	
13-52 semaines	5-ASA (59,3%)	4g PO	1g	-	4	1,1761 \$	280	780,58 \$	
Coût total du scénario de base									
0-12 semaines	IFX + TS					5 815,41 \$			
13-52 semaines	IFX + TS					10 197,20 \$			
13-52 semaines	TS					1 009,70 \$			

Abréviations : 5-ASA : 5-minosalicylates, 6-MP : 6-mercaptopurine AZA : Azathioprine, g : grammes, IFX : Infliximab (5mg/kg), IV : Intraveineux, kg : kilogramme, mg : milligramme, ODBF : Ontario Drug Benefit Formulary, PO : par voie orale, TS : Traitements standards (Prednisone, 6-MP, AZA, 5-ASA) et Tx : Traitements.

*Le pourcentage d'utilisation de chaque traitement est présenté en dessous de chaque traitement respectif. Les pourcentages d'utilisation ont été obtenus à partir de l'étude de Targan et al.(64)

IFX est un traitement administré sous perfusion intraveineuse, tandis que les TS sont généralement administrés par voie orale ou rectale. Étant donné qu'IFX est un traitement approuvé pour diverses indications, et que plusieurs coûts sont associés à son administration, il existe plusieurs cliniques d'infusions privées. La majorité d'entre-elles sont subventionnées par des compagnies pharmaceutiques, puisqu'elles administrent leurs produits. Ce fut entre autres le cas avec BioAdvance[®] pour Remicade[®] (IFX), et ça l'est également présentement pour son biosimilaire Inflectra^{MC} (IFX) avec ses cliniques du programme d'aide aux patients.(62, 146) Ceci étant dit, le coût associé à l'administration d'IFX et le temps de l'infirmière, n'ont pas été retenus

pour la perspective du système de soins de santé ni pour la perspective sociétale. Il faut également tenir compte que très peu de patients recevront leur traitement en milieu hospitalier.

Tableau 3 : Coûts de traitements pour Pb + TS

Période	Tx*	Dose	Format	Poids	#Dose	Coût unitaire	Administration	\$ Total	Références
0-12 semaines	Prednisone (64,0%)	20mg PO	5mg	-	4	0,022 \$	84	4,73 \$	ODBF(145) Targan et al.(64)
13-52 semaines	Prednisone (64,0%)	20mg PO	5mg	-	4	0,022 \$	280	15,77 \$	
0-12 semaines	6-MP (16,0%)	75mg PO	50mg	-	1,5	2,861 \$	84	57,68 \$	
13-52 semaines	6-MP (16,0%)	75mg PO	50mg	-	1,5	2,861 \$	280	192,26 \$	
0-12 semaines	AZA (28,0%)	150mg PO	50mg	-	3	0,2405 \$	84	16,97 \$	
13-52 semaines	AZA (28,0%)	150mg PO	50mg	-	3	0,2405 \$	280	56,57 \$	
0-12 semaines	5-ASA (68,0%)	4g PO	1g	-	4	1,1761 \$	84	268,72 \$	
13-52 semaines	5-ASA (68,0%)	4g PO	1g	-	4	1,1761 \$	280	895,72 \$	
Coût total du scénario de base									
0-12 semaines	Pb + TS							348,09 \$	
13-52 semaines	Pb +TS							1 160,31 \$	
13-52 semaines	TS							1 160,31 \$	

Abréviations : 5-ASA : 5-aminosalicylates, 6-MP : 6-mercaptopurine AZA : Azathioprine, g : gramme mg : milligramme, ODBF : Ontario Drug Benefit Formulary, Pb : Placébo, PO : Par voie orale, TS : Traitements standards (Prednisone, 6-MP, AZA, 5-ASA) et Tx : Traitements.

*Le pourcentage d'utilisation de chaque traitement est présenté en dessous de chaque traitement respectif. Les pourcentages d'utilisation ont été obtenus à partir de l'étude de Targan et al.(64)

4.2.11.2 Coûts médicaux de suivis

L'ensemble des patients inclus dans le modèle ont reçu une réquisition de leur médecin de famille pour une consultation avec un médecin gastroentérologue. Le choix du traitement était à la discrétion du médecin spécialiste. Les visites subséquentes étaient fixées en fonction de la probabilité de réponse au traitement. Les coûts associés aux rendez-vous de suivis ont été obtenus à partir des formulaires du *Ontario Health Insurance Plan (OHIP) - Schedule of Benefits and Fees for Physician Services*.(147) Les coûts et les codes d'actes des visites de suivis sont présentés au

Tableau 4.

Tableau 4 : Coûts de suivis inclus dans le modèle

Type de rendez-vous	Coûts de médecin	Code	Références
<i>Consultation</i>	157,00 \$	A415 C415	OHIP(147)
<i>Repeat Consultation</i>	105,25 \$	A416 C416	OHIP(147)
<i>Medical Specific Assessment</i>	79,85 \$	A413 C413	OHIP(147)
<i>Medical Specific Reassessment</i>	61,25 \$	A414 C414	OHIP(147)
<i>Supplementary Visit</i>	31,00 \$	C412 C417 C419	OHIP(147)
Coût total des visites de suivis en fonction de la réponse au traitement			
Répondants à IFX + TS (2 visites)		262,25 \$	
Non-répondants à IFX + TS (3 visites)		342,10 \$	
Répondants au Pb + TS (2 visites)		262,25 \$	
Non-répondants au Pb + TS (3 visites)		342,10 \$	

Abréviations : **5-ASA** : 5-aminosalicylates, **6-MP** : 6-mercaptopurine **AZA** : Azathioprine, **IFX** : Infliximab, **OHIP** : Ontario Health Insurance Plan, **Pb** : Placébo et **TS** : Traitements standards (Prednisone, 6-MP, AZA, 5-ASA).

4.2.11.3 Coûts médicaux de monitoring

Préalablement à la prise d'IFX, tous les patients ont effectué un test de rayons X du poumon, un test diagnostique de la tuberculose ainsi qu'une prise de sang pour l'identification de l'hépatite B.(61) Pour les patients traités sous MZ, les niveaux d'alanine transaminase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST) étaient évalués avant la prise du traitement.(53)

Pour le monitoring, les patients avaient recours à plusieurs tests de laboratoire. Les tests les plus probables ont été sélectionnés en fonction des monographies de produits de chacun des traitements à l'étude. Les coûts associés aux services de laboratoire ont été obtenus à partir du *Ontario Schedule of Benefit- Laboratory Services*, à l'exception des rayons X du poumon qui a été obtenu à partir du *Ontario Schedule of Facility Fees: For Independent Health Facilities*.(148, 149) Les coûts de services de laboratoire sont présentés au **Tableau 5**.

Tableau 5 : Coûts des frais de laboratoire

Tests de laboratoires	Coût unitaire	%Patients IFX + TS	%Patients Pb + TS	Code	Références
Avant le début du traitement					
<i>Chest X-Ray</i>	16,05 \$	100,0%	0,0%	X090	(148)
<i>Tuberculosis Skin Test</i>	19,95 \$	100,0%	0,0%	L631	OHIP (149)
<i>Hepatitis B Blood Test</i>	10,25 \$	100,0%	0,0%	L319	OHIP (149)
ALT (5-ASA)	1,28 \$	59,3%	68,0%	L222	OHIP (149)
AST (5-ASA)	1,28 \$	59,3%	68,0%	L223	OHIP (149)
Tests de monitorages					
<i>Target drug testing, urine, qualitative or quantitative</i>	2,59 \$	100,0%	0,0%	L073	OHIP (149)
<i>Anti-drug antibodies</i>	2,34 \$	100,0%	N/A	L471	OHIP (149)
<i>If positive for anti-drug antibodies</i>	7,76 \$	5,94%	N/A	L481	OHIP (149)
<i>Complete Blood Count (6-MP) (AZA)</i>	3,98 \$	14,8% 18,5%	16,0% 28,0%	L393	OHIP (149)
<i>Patient documentation and Specimen pick-up fee</i>	7,76 \$	Coût attribuable aux demandes de laboratoire de chaque patient		L777	OHIP (149)
Coût total de monitoring en fonction de la réponse au traitement					
Répondants à IFX + TS			76,73 \$		
Non-répondants à IFX + TS			81,10 \$		
Répondants au Pb + TS			12,19 \$		
Non-répondants au Pb + TS			17,36 \$		

Abréviations : 5-ASA : 5-aminosalicylates, 6-MP : 6-mercaptopurine, ALT : alanine transaminase, AST : d'aspartate aminotransférase, AZA : Azathioprine, IFX : Infliximab, OHIP : Ontario Health Insurance Plan, Pb : Placebo et TS : Traitements standards (Prednisone, 6-MP, AZA, 5-ASA).

4.2.11.4 Coûts de la prise en charge des effets secondaires

Les effets secondaires rapportés dans l'étude de Targan et al., ont été considéré pour IFX + TS et Pb + TS. Le coût attribuable à chacun des événements a été obtenu à partir du *Ontario Case Costing Index* (OCCI) pour les soins ambulatoires de l'année fiscale de 2017–2018.(150) La somme des coûts associée aux effets secondaires a été calculée selon la survenue de chacun des événements. Les coûts sont présentés au **Tableau 6**.

Tableau 6 : Coûts associés aux effets secondaires

Effets secondaires n (%)	IFX + TS N=29	Pb + TS N=25	Coût EI	Code	Références	
Céphalée	3 (10)	5 (20)	285,00 \$	R51	Targan et al.(64) OCCI(150)	
Douleur	3 (10)	0 (0)	286,00 \$	R520, R529		
Douleur thoracique	3 (10)	1 (4)	390,00 \$	R071, R073, R074		
Dyspnée	3 (10)	0 (0)	343,00 \$	R060		
Fatigue	3 (10)	1 (4)	392,00 \$	R53		
Myalgie	3 (10)	1 (4)	237,00 \$	M7910, M7911, M7912, M7913, M7914, M7915, M7916, M7917, M7918, M7919		
Nausée	5 (17)	2 (8)	276,00 \$	R111		
Prurit	4 (14)	1 (4)	153,00 \$	L298, L299		
Rhinite	3 (10)	1 (4)	126,00 \$	J303, J304		
Trouble de l'appareil respiratoire	4 (14)	3(12)	170,00 \$	J069, J393, J398		
Vomissement	3 (10)	0 (0)	289,00 \$	R112		
Coût total de la prise en charge des effets indésirables						
IFX + TS	340,17 \$					
Pb + TS	151,40 \$					

Abréviations : 5-ASA : 5-aminosalicylates, 6-MP : 6-mercaptopurine AZA : Azathioprine, IFX : Infliximab, OCCI : Ontario Case Costing Index, Pb : Placébo et TS : Traitements standards (Prednisone, 6-MP, AZA, 5-ASA).

4.2.11.5 Coûts indirects

La perspective sociétale comprend tous les coûts directs ainsi que les coûts indirects. Les coûts indirects font souvent référence à la perte de productivité, telle que l'absentéisme et le présentéisme. Étant donné que le présentéisme est un élément plutôt difficile à mesurer et que très peu de données sont présentées dans littérature, seules les données d'absentéisme ont été considérées dans le modèle.(93) Le nombre de jours moyens d'absentéisme associé à la MC a été estimé en fonction du nombre de visites de suivis. Par exemple, il a été estimé qu'un rendez-vous occuperait environ 3,5 heures de travail. Une visite supplémentaire a également été ajoutée pour les patients qui ne présentaient pas une réponse au traitement à la semaine 12. Selon la monographie de produit, IFX devrait être administré sur une période de deux heures en cliniques d'infusions, ce qui équivaut à une perte de productivité d'environ 3,5 heures à chaque administration.(62) Les coûts associés à la perte de productivité des patients ont été calculés à partir du taux horaire de Statistique Canada pour juillet 2019 chez les personnes âgées de 25 ans et plus.(95) Les coûts indirects sont présentés au **Tableau 7**.

Tableau 7 : Coûts indirects inclus pour la perspective sociétale

Perte de productivité	#Visites	Valeur de base	Borne inférieure	Borne supérieure	Références
Absentéisme (heures)	-	3,5	3,5	7,0	Hypothèse
Taux horaire	-	29,99 \$	22,49 \$	37,49 \$	(95) (+/-25%)
Coût total associé à la perte de productivité					
Répondants à IFX + TS	7	734,76 \$	734,76 \$	1 469,51 \$	(95) (+/-25%)
Non-répondants à IFX + TS	6	629,79 \$	629,79 \$	1 259,58 \$	(95) (+/-25%)
Répondants au Pb + TS	2	209,93 \$	209,93 \$	419,86 \$	(95) (+/-25%)
Non-répondants au Pb + TS	3	314,90 \$	314,90 \$	629,79 \$	(95) (+/-25%)

Abréviations : 5-ASA : 5-aminosalicylates, 6-MP : 6-mercaptopurine AZA : Azathioprine, IFX : Infliximab, Pb : Placébo et TS : Traitements standards (Prednisone, 6-MP, AZA, 5-ASA).

4.2.12 Mesures d'utilité

Les moyennes pondérées de l'ensemble des valeurs d'utilité ont été considérées dans le scénario de base. Les mesures d'utilité du EQ-5D, de VAS, de TTO et du SG ont été considérées dans les analyses de scénario. Les valeurs d'utilité proviennent d'une revue systématique de la littérature préalablement décrite, et sont présentées sous forme de moyennes pondérées (étendues). Les mesures d'utilité associées aux états de santé de répondants et de maladie active/non-répondants ont été attribuées en fonction de la réponse au traitement à IFX + TS et à Pb + TS. Pour les 12 premières semaines de traitement, les patients étaient tous considérés dans un état santé de maladie active/non-répondants. Les mesures d'utilité sont présentées au **Tableau 8**.

Tableau 8 : Moyennes pondérées des mesures d'utilité pour les états de santé de la MC

Valeurs d'utilité*	Valeur de base	Borne inférieure	Borne supérieure	Références
Répondants				
<u>Moyenne pondérée</u>	0,783	0,721	0,980	Voir section 5.1 Article 1
EQ-5D	0,815	0,611	1,000	
VAS	0,744	0,721	0,820	
TTO	0,980	0,735	1,000	
SG	0,846	0,810	0,860	
Maladie active/Non-répondants				
<u>Moyenne pondérée</u>	0,653	0,420	0,977	Voir section 5.1 Article 1
EQ-5D	0,714	0,610	0,777	
VAS	0,619	0,498	0,675	
TTO	0,576	0,420	0,890	
SG	0,688	0,510	0,977	

Abréviations : SG : Pari standard (Standard Gamble), **TTO** : Arbitrage temporel (Time Trade Off), **VAS** : Échelle visuelle analogue (Visual Analogue Scale).

En rouge : Les bornes inférieures et bornes supérieures ont été calculées avec +/- 25% de la valeur de base, jusqu'à un maximum de 1.

4.2.13 Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité de types déterministes et probabilistes ont été effectuées afin de mesurer l'incertitude des paramètres inclus dans le modèle. Les paramètres incertains peuvent découler des hypothèses émises ainsi que des données de la littérature. Étant donné que l'objectif du projet de recherche visait à mesurer l'impact de la variation des mesures d'utilité sur le RCUI des traitements indiqués pour la MC, les mesures d'utilité n'ont pas été considérées dans les analyses de sensibilité. Les paramètres inclus dans les analyses de sensibilité sont présentés au **Tableau 9**.

4.2.13.1 Analyses de sensibilité déterministe

Les analyses de sensibilité déterministes permettent de mesurer l'impact d'un paramètre sur le résultat d'une analyse pharmacoéconomique. Elles considèrent, une à la fois, les bornes inférieures et supérieures de chaque paramètre, afin de mesurer l'impact de leur variation sur le RCUI (ACU). Les résultats des analyses déterministes sont présentés sous forme de diagrammes de Tornado, selon la perspective du système de soins de santé ainsi que la perspective sociétale.

4.2.13.2 Analyses de sensibilité probabiliste

Les analyses de sensibilité probabilistes permettent de mesurer l'impact de la variation de tous les paramètres incertains, en même temps, sur le résultat de l'analyse pharmacoéconomique. Selon les distributions propres à chacun des paramètres inclus dans le modèle, 5000 simulations de Monte-Carlo ont été effectuées. Pour chacune de ces simulations, un RCUI a été calculé. Les résultats ont été présentés sous forme de RCUIs probabilistes et de courbes d'acceptabilité, et ce pour le scénario de base ainsi que les analyses de scénarios (EQ-5D, VAS, TTO, SG), selon la perspective du système de santé ainsi que la perspective sociétale, respectivement.

4.2.14 Compte rendu de l'ACU

L'impact de la variation des mesures d'utilité sur le résultat de l'ACU a été présenté sous forme de RCUIs et de courbes d'acceptabilité pour le scénario de base, ainsi que les analyses de scénarios du EQ-5D, du VAS, du TTO et du SG. Comme mentionné précédemment, un RCUI est calculé comme suit : $(\text{Coûts IFX} + \text{TS} - \text{Coûts Pb} + \text{TS}) / (\text{QALYs IFX} + \text{TS} - \text{QALYs Pb} + \text{TS})$.

Tableau 9 : Paramètres inclus dans les analyses de sensibilité

Paramètre	D/P/DP/ DPS	Valeur de base	Borne inférieure	Borne supérieure	Distribution	Valeur utilisée
% Répondants à IFX + TS	DP	0,482	0,361	0,602	Beta	0,482
% Répondants à Pb + TS	DP	0,120	0,090	0,150	Beta	0,120
% Patients traités sous PS – IFX + TS	DP	0,556	0,417	0,694	Beta	0,556
% Patients traités sous PS – Pb + TS	DP	0,640	0,480	0,800	Beta	0,640
% Patients traités sous 6-MP – IFX + TS	DP	0,148	0,111	0,185	Beta	0,148
% Patients traités sous 6-MP – Pb + TS	DP	0,160	0,120	0,200	Beta	0,160
% Patients traités sous AZA – IFX + TS	DP	0,185	0,139	0,231	Beta	0,185
% Patients traités sous AZA – Pb + TS	DP	0,280	0,210	0,350	Beta	0,280
% Patients traités sous MZ – IFX + TS	DP	0,593	0,444	0,741	Beta	0,593
% Patients traités sous MZ – Pb + TS	DP	0,680	0,510	0,850	Beta	0,680
% Patients ayant développés des anticorps contre IFX	DP	0,059	0,045	0,074	Beta	0,059
% Céphalée – IFX + TS	DP	0,103	0,077	0,129	Beta	0,103
% Céphalée – Pb + TS	DP	0,200	0,150	0,250	Beta	0,200
% Nausée – IFX + TS	DP	0,172	0,129	0,215	Beta	0,172
% Nausée – Pb + TS	DP	0,080	0,060	0,100	Beta	0,080
% Infections respiratoires – IFX + TS	DP	0,138	0,104	0,173	Beta	0,138
% Infections respiratoires – Pb + TS	DP	0,120	0,090	0,150	Beta	0,120
% Fatigue – IFX + TS	DP	0,103	0,077	0,129	Beta	0,103
% Fatigue – Pb + TS	DP	0,040	0,030	0,050	Beta	0,040
% Myalgie – IFX + TS	DP	0,103	0,077	0,129	Beta	0,103
% Myalgie – Pb + TS	DP	0,040	0,030	0,050	Beta	0,040
% Rhinite – IFX + TS	DP	0,103	0,077	0,129	Beta	0,103
% Rhinite – Pb + TS	DP	0,040	0,030	0,050	Beta	0,040
% Douleur – IFX + TS	DP	0,103	0,077	0,129	Beta	0,103
% Douleur – Pb + TS	DP	0,000	0,000	0,003	Beta	0,000
% Prurit – IFX + TS	DP	0,138	0,104	0,173	Beta	0,138
% Prurit – Pb + TS	DP	0,040	0,030	0,050	Beta	0,040
% Douleur thoracique – IFX + TS	DP	0,103	0,077	0,129	Beta	0,103
% Douleur thoracique – Pb + TS	DP	0,040	0,030	0,050	Beta	0,040

Paramètre	D/P/DP/ DPS	Valeur de base	Borne inférieure	Borne supérieure	Distribution	Valeur utilisée
% Vomissement – IFX + TS	DP	0,103	0,077	0,129	Beta	0,103
% Vomissement – Pb + TS	DP	0,000	0,000	0,003	Beta	0,000
% Dyspnée – IFX + TS	DP	0,103	0,077	0,129	Beta	0,103
% Dyspnée – Pb + TS	DP	0,000	0,000	0,003	Beta	0,000
Poids (kg)	DP	70,00	52,50	87,50	Gamma	70,00
Coût – Céphalée (\$)	DP	285,00	213,75	356,25	Gamma	285,00
Coût – Nausée (\$)	DP	276,00	207,00	345,00	Gamma	276,00
Coût - Infections respiratoires (\$)	DP	170,00	127,50	212,50	Gamma	170,00
Coût – Fatigue (\$)	DP	392,00	294,00	490,00	Gamma	392,00
Coût – Myalgie (\$)	DP	237,00	177,75	296,25	Gamma	237,00
Coût – Rhinite (\$)	DP	126,00	94,50	157,50	Gamma	126,00
Coût – Douleur (\$)	DP	286,00	214,50	357,50	Gamma	286,00
Coût – Prurit (\$)	DP	153,00	114,75	191,25	Gamma	153,00
Coût - Douleur thoracique (\$)	DP	390,00	292,50	487,50	Gamma	390,00
Coût – Vomissement (\$)	DP	289,00	216,75	361,25	Gamma	289,00
Coût – Dyspnée (\$)	DP	404,00	303,00	505,00	Gamma	404,00
Coût de visite des répondants – IFX + TS (\$)	D	262,25	262,25	342,10	Gamma	262,25
Coût de visite des non-répondants – IFX + TS (\$)	D	342,10	342,10	403,35	Gamma	342,10
Coût de visite des répondants – Pb + TS (\$)	D	262,25	262,25	342,10	Gamma	262,25
Coût de visite des non-répondants – Pb + TS (\$)	D	342,10	342,10	403,35	Gamma	342,10
Nombre de visites des répondants – IFX + TS	D	7,00	7,00	8,00	Gamma	7,00
Nombre de visites des non-répondants – IFX + TS	D	6,00	6,00	7,00	Gamma	6,00
Nombre de visites des répondants – Pb + TS	D	2,00	2,00	3,00	Gamma	2,00
Nombre de visites des non-répondants – Pb + TS	D	3,00	3,00	4,00	Gamma	3,00
Visite médicale – Absentéisme (Heure)	DPS	3,5	1,00	7,00	Gamma	3,5
Taux horaire (\$, juillet 2019)	DPS	29,99	22,49	37,49	Gamma	29,99

Abréviations : 5-ASA : 5-aminosalicylates, 6-MP : 6-mercaptopurine AZA : Azathioprine, D : Déterministe, DP : Déterministe et probabiliste, DPS : Déterministe et probabiliste pour la perspective sociétale, IFX : Infliximab, MZ : Méasalazine, P : Probabiliste, Pb : Placébo, PSA : Analyse de sensibilité probabiliste et TS : Traitements standards (Prednisone, 6-MP, AZA, 5-ASA).

5. Résultats

5.1 Article 1

A Systematic Literature Review of Preference-Based Utility Values for Inflammatory Bowel Diseases

Richard ME, Guinan K, Savoie M, Beauchemin C, Lachaine J.

Soumis dans le Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology

Abstract:

Objective: The objective of this systematic literature review was to assess the current evidence on preference-based utility values for Inflammatory Bowel Disease (IBD).

Methods: The literature review was performed using Medline, Embase and PubMed databases, from 1946–2018. The search was limited to French and English full-length publications. Weighted averages of utility values were presented by disease type; (ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD)), disease health states and severity as well as utility measurement tools.

Results: A total of 5,104 potential relevant studies were identified, from which 50 were included in the qualitative analysis, following a rigorous screening for eligibility criterias. Within these articles, 21 (42%) focused on UC, 17 (34%) on CD, 8 (16%) of both UC and CD and 4 (8%) on IBD in general. For general CD and UC, weighted average utility values were 0.740 (0.580-0.920) and 0.737 (0.510-0.920), respectively. There was a direct association between preference-based utility values and disease severity for CD.

Conclusion: This study presents a comprehensive overview of the utility values for IBD which could be used for future economic evaluations in IBD.

Key words: Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, Utility, Preference based measures

INTRODUCTION

Inflammatory bowel diseases (IBD) primarily include Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Both chronic diseases are classified based on their clinical manifestation, severity, phenotype, location and degree of involvement.(151) Health professionals can establish a differential diagnosis based on the nature and location of the inflammation.(152)

CD is normally expressed in the ileum, although it can strike anywhere within the gastrointestinal (GI) tract.(25, 153) In 2018, the prevalence of IBD was estimated at 0.7% of the Canadian population, where almost 135,000 individuals were living with CD.(2) Approximately 80% of patients with CD have small bowel involvement, while 45% are affected to both ileum and proximal colon.(153) Although, clinical manifestations may vary with disease location, fatigue, persistent diarrhea, abdominal pain, weight loss and fever are mainly reported.(26)

UC is a more localized disease with fewer relapse events, as compared to CD. It affects primarily the rectum, but may also spread throughout the colon to the cecum.(154) Patients are subject to abdominal pain, fever, weight loss, tenesmus, diarrhea with or without blood and incontinence.(155, 156) In addition, 9% to 74% of patients manifest iron-deficiency anemia, which represents the most frequent extra-intestinal complication for IBD.(157, 158) A Canadian study by Kaplan et al. showed that approximately 120,000 individuals were affected by UC in 2018. The prevalence of IBD is expected to increase over the next few years given its low mortality rate and young age of disease diagnosis.(2)

Though IBDs are not considered fatal, they have a significant impact on patients' health-related quality of life (HRQoL).(159) A severe disease activity is generally associated with higher healthcare costs and poorer HRQoL. Disease activity is assessed by using either a disease-specific or generic index. For CD, the main measurement tools include the Crohn Disease Activity Index (CDAI)(28) and the Harvey Bradshaw Index (HBI)(8, 31). For UC, the Mayo score(36) is the most common tool, although other disease activity indices are available, such as the Partial Mayo score (pMayo)(38), the UC Disease Activity Index (UCDAI)(39, 40), the Clinical Activity Index (CAI)(42, 43) as well as the Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI)(44). These tools are essential in order to establish disease activity, but they do not provide information on patients impaired HRQoL.

In the past decade, the patients' HRQoL has taken a greater importance in decision-making for healthcare reimbursement. According to pharmacoeconomic guidelines around the world, published by the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), the Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP), the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the New Zealand Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC), the National Department of Health in South Africa as well as the China, guidelines, indicate cost-utility analyses as the, or one of the preferred analytical techniques for economic evaluations in health (EE).(160) Outcomes for cost-utility analysis (CUA) are expressed in terms of incremental costs per Quality Adjusted Life Years (QALY), which takes into consideration both length and quality of life.

To conduct a CUA, it is essential to have a valid estimate of utility values associated to the health states of interest.(161) These preference-based measures may be obtained using direct or indirect instruments. Direct instruments include: Time Trade Off (TTO)(13, 162, 163), Standard Gamble (SG)(11, 13) and Visual Analogue Scale (VAS)(12). The indirect instruments comprise EuroQol 5-Dimension Questionnaire (EQ-5D)(14), Health Utility Index Mark 2 (HUI2)(15) or Mark3 (HUI3)(16) Short-Form 6 Dimensions (SF-6D)(17), 15 dimensions (15D)(18) and Assessment of Quality of Life (AQoL)(19, 101).

OBJECTIVE

According to several guidelines, preference based utility values are of great importance for economic health assessments.(9, 96) Hence, the primary objective of this literature review was to identify the studies appraising utility values for IBD. The secondary objectives were to estimate utility values for various disease-specific health states and to verify whether the use of various instruments lead to distinctive utility values.

METHODS

Literature Search

A systematic literature review was conducted to identify and assess studies evaluating preference-based utility values for patients diagnosed with IBD. The **P**opulation consisted of patients diagnosed with CD or UC and the **O**utcomes of interest were utility values, varying between 0 (death) and 1 (perfect health). Since the **I**ntervention(s) and **C**omparator(s) were not potential components of the research question, the Cochrane PICO framework was not considered for this review.

The literature search was conducted using Embase and Medline databases between 1946 and 2018. PubMed was also reviewed from January 2017–January 2018 in order to include recent articles that were not indexed in Medline. The key words for the search included “*inflammatory Bowel Disease*”, “*ulcerative colitis*”, “*crohn disease*”, “*crohns disease*”, in addition to the CADTH database search filters for health utilities/QoL(164). Results were limited to English or French publications only. The reference list of all articles was manually searched for cross-references. In addition, a complementary manual search was carried out within the International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR), the Health Technology Assessments (HTA), as well as the following open-access institutional repository: eScholarship, MacSphere and Papyrus.

Selection Process

The articles potentially eligible for inclusion were originally selected based on titles and abstracts. The articles retained were then screened according to predefined inclusion criteria’s: IBD population such as UC and CD; assessing utility values using validated instruments; utility scores resulting between 0 (death) and 1 (perfect health) and full-text articles written in French or English, published between 1946 and June 2018. Since there is no specific tool to assess the quality of the included studies, this was not considered as an inclusion criterion.

Data Extraction

The extracted data consisted of the author’s name, year of publication, country, study characteristics, study design, number of centers, study objectives, name of the validated utility questionnaire and the resulting utility values. The selection process and data extraction were

performed by two independent reviewers. Any disagreement that occurred within the study selection or data extraction was resolved by a consensus-based discussion or a third reviewer.

Utility values were extracted based on disease health states (general, active disease or remission), disease severity (mild, mild to moderate, moderate, moderate to severe or severe), response to therapy (responders or non-responders and surgery (surgical interventions and complications) from each respective validated questionnaire, when available. Both a qualitative and quantitative analyses were conducted. For the qualitative analysis, utility values are described as means (standard deviation) or medians (range). However, only means utility values were considered in the quantitative analysis.

Utility Values Estimation

When several mean utility values were presented for a same health state or study group, weighted averages [i.e. $\frac{\sum(\#responders \text{ to study questionnaire} \times \text{mean utility score})}{\sum \text{responders to study questionnaire}}$] were calculated. For studies assessing utility values in a study group at different time points, the last estimated utility score was used to calculate the weighted average. For studies reporting multiple utility values either using a different validated instrument, or assessing a different subgroup of patients, all mean utility values were considered for analysis. Also, if the number of patients per health state or study group was not available, the overall study population was divided equally between groups, to calculate the weighted averages. Results are presented for the EQ-5D, VAS, SF-6D, AQoL, TTO and SG validated questionnaires, respectively.

RESULTS

Literature Search

In total 5,104 potential studies were retrieved from the literature search. After screening for titles and abstract, 257 studies were assessed for inclusion criteria. Of these, 49 articles were included. One cross-reference was also included in the study for a total of 50 articles. All articles were described in a tabular format available in **Supplemental Data**. Within these studies, 33 presented means values that were included in the calculation of weighted averages (**Figure 1**).

Study Characteristics

Most studies were performed in Europe (46%), the United States (18%) and United Kingdom (12%), of which 54% were conducted from 2011 to 2018. Results primarily focused on UC (42%) compared to CD (34%) and general IBD (8%), while 8 (16%) studies assessed both UC and CD patients. Overall, the number of responders to preference-based utility measurements was greater than 150 in 29 (58%) studies. The indirect instruments were the most frequently employed (65%), using mainly the EQ-5D (55%), SF-6D (7%) and AQoL (3%), followed by direct instruments (35%) such as the TTO (17%), SG (7%) and VAS (10%). Furthermore, 9 (18%) studies estimated utility values with more than one questionnaire. The characteristics of the included studies are presented in **Table 1**.

Utility Values

The table presenting the extracted data of the included studies is available as **Supplementary data**. The calculated weighted averages are presented according to various disease health states and validated utility questionnaires for CD (**Table 2**), UC (**Table 3**) and general IBD (**Table 4**).

CD

For CD, weighted average utility values varied from 0.459 to 0.854 for various health states. More precisely, results were highest for patients in remission [0.854 (0.744-0.960)] and lowest in moderate to severe disease [0.459 (0.450-0.473)]. For subjects receiving an intervention, responders also demonstrated higher utility estimates as compared to non-responders [0.783 (0.721-0.980)] vs. [0.605 (0.420-0.977)]. When stratifying results by questionnaires, the EQ-5D, TTO, SF-6D and AQoL showed consistency between the reported utility values and disease severity, respectively.

UC

The weighted average of preference-based estimates for UC ranged between 0.245 (0.110-0.490) for surgical complications, to 1.000 (N/A) for patients with a moderate disease. Set apart the unique study that assessed patients with moderate disease, patients in remission had the greatest mean utility score. Indeed, the weighted average of utility values was greater for disease remission [0.897 (0.790-0.960)] as compared to severe disease [[0.731 (0.660-0.950)]. Also, utility values for subjects receiving a therapeutic intervention were highest for responders, as compared to non-responders [0.730 (0.700-0.914)] vs. [0.670 (0.580-0.760)]. When stratifying results for each respective utility validated instruments, results were generally not consistent between utility scores and disease severity.

IBD

Very few studies were available for general IBD. Of the 6 studies that were included to calculate the weighted averages, results were highest for responders [0.721 (0.707-0.828)] and lowest for non-responders to therapeutic interventions [0.547 (N/A)]. Although results were lower than expected for IBD in general [0.653 (0.610-0.770)] as compared to the CD and UC, no critical inconsistencies were upraised.

DISCUSSION

Cost-utility analyses have become very important in healthcare decision-making; consequently, valid estimates of utility values are essential. The objective of this literature review was to identify articles assessing utility values for IBD, to estimate utility scores for specific disease health states as well as to assess inconsistencies between utility questionnaires.

To this day, only one literature review was conducted to identify studies assessing utility values for IBD.(165). Indeed, Malinowski and Kawalec performed a systematic review and meta-analysis in 2016 to assess the health utilities in CD and UC.(165) A total of 30 studies were included in the review, of which 18 were used in the quantitative analysis. Results showed that patients suffering from IBD have a decreased utility. Patients reported lower utility scores with increasing disease severity. In certain cases, utility scores were measured using a non-validated questionnaire, such as the Disease Questioning Objectives (DQO). Moreover, the study did not take into consideration publications retrieved in the Embase database; therefore, potential useful articles might not have been captured. As several limits were raised in the Malinowski and Kawalec study, these were taken into consideration for the realization of the present study.

Based on a pre-defined protocol, this literature review was covering a long-time period to capture all relevant studies. Findings showed that utility values vary not only according to disease severity, but also according to the type of instrument. For CD in general, higher disease severity was associated with lower utility values. The EQ-5D was the most commonly used instrument to estimate preference-based utility measures, while the TTO method resulted in extremely high utility scores. However, these differences did not critically impact the mean overall utility scores for disease health states or severity, response to therapy, surgery and other. In fact, disease health states as well as disease severity (moderate, moderate severe, severe) presenting only one mean utility value had the largest impact on the weighted averages utility values. These values were generally higher than other reported utility values for the same disease health states or disease severity (moderate, moderate severe, severe). On the other hand, number of responders was quite high, considering approximately 150 responders in more than half of the studies.

For UC, few inconsistencies were raised for the resulted weighted averages between disease severity and health states. Mean utility values were not consistent with the following disease severity: mild, mild to moderate, moderate, moderate to severe as well as severe disease. This can

be explained from the McLeod and al. study(166), where patients' utility was assessed using the TTO method. All patients had a surgical intervention and were classified into mild, moderate and severe disease health states. Although very few patients participated in the study, the particularly high scores had a considerable impact on the weighted averages. Since the study objectives were to identify studies assessing preference-based measures and to assess whether the utilization of different utility questionnaires lead to distinctive estimates, the McLeod and al. study was not excluded. When comparing results for both chronic diseases, utility values were lower for responders in UC as compared to responders in CD.

For IBD in general, the weighted average utility value was lower than CD and UC, respectively. This could be justified since very few studies were available. Also, the reported utility values from both Alrubaiy et al.(167) and Bodger et al.(168) studies were lower than expected. Moreover, when comparing results of utility scores from the point of view of healthcare professionals versus patients, clinicians tended to underestimate the impact of IBD on the HRQoL. Results herein are in line with the Malinowski and Kawalec study(165) for CD, but not UC. Yet, the use of the TTO method could explain incongruences upraised for utility values in UC.

Several limitations may be observed in this study. Notably, the literature review was limited to French and English full-length publications, which could have led to a linguistic or publication bias. The methodological quality of the studies was not considered as a pre-defined inclusion criterion, since there is currently no specific standardized validated tools for such assessment. As for the calculation of the weighted average of utility values, the overall study population was divided equally between groups when the number of responders per disease health state was not available. Also, the last observed utility value was considered in the calculation of the weighted average. Hence, these assumptions could have under or overestimated the resulted weighted average of utility scores. Furthermore, the definition of active disease and non-responders' health states varied widely between studies. Therefore, results were combined as one health state: active disease/non-responders. Heterogeneity and variability of the included studies could also have led to certain disparities. Disease severity was assessed using various indexes; therefore, patients' disease classification might be associated with different characteristics or clinical data. Likewise, utility values for a given health state varied widely when considering the use of either a direct or indirect instruments. This was not only observed for results between studies, but also observed for results of studies using multiple validated utility questionnaires.

Despite these limitations, this study presents a comprehensive overview of the utility values for IBD. In order to ensure proper interpretation of results, weighted averages were stratified according to their respective questionnaires. Results showed that preference-based utility estimates varied widely between IBD diseases, health states, disease severity and direct or indirect questionnaires. The weighted averages of utility values presented herein could be used for future CUA.

CONCLUSION

CD and UC have an important impact on patients' HRQoL. Utility values derived from the TTO method are not reliable. Nonetheless, this study presents an exhaustive overview of the existing utility measures available to conduct future economic evaluations for IBD.

CONFLICTS OF INTEREST

There are no conflicts of interest to declare.

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank the Canadian Association for Healthcare Reimbursement and the University of Montreal, Faculty of Pharmacy for their generous contributions.

Figure 1. Literature Review Flow Chart

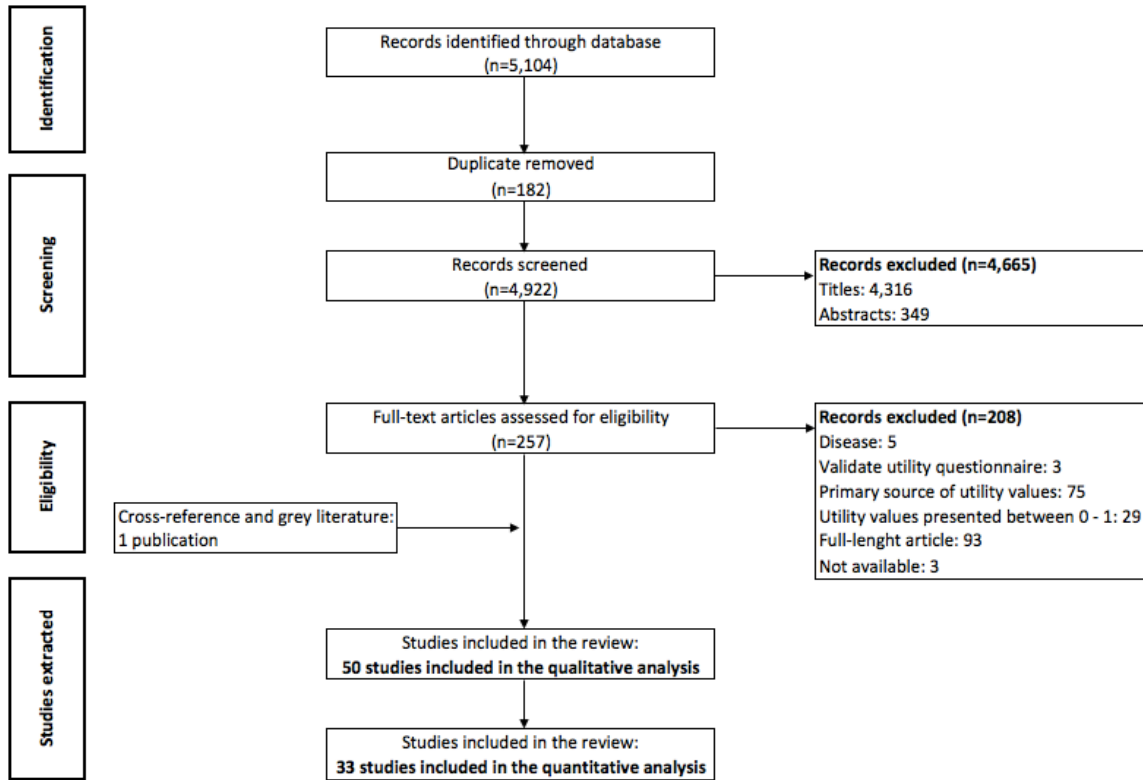


Table 1. Characteristics of the Included Studies

Study Characteristics (N=50)	Number of studies n (%)
Country/Continent	
Australia	2 (4.0)
Canada	3 (6.0)
Europe	23 (46.0)
Israel	1 (2.0)
New Zealand	1 (2.0)
United States of America	9 (18.0)
International	5 (10.0)
Year of Publication	
1990–2000	5 (10.0)
2001–2010	18 (36.0)
2011–2018	27 (54.0)
Population	
Crohn’s Disease	17 (34.0)
Ulcerative Colitis	21 (42.0)
Ulcerative Colitis and Crohn’s Disease	8 (16.0)
Inflammatory Bowel Disease	4 (8.0)
Questionnaires*	
Direct utility measures	21 (35.0)
Standard Gamble	5 (8.3)
Time Trade Off	10 (16.7)
Visual Analogue Scale	6 (10.0)
Indirect utility measures	39 (65.0)
Assessment Quality of Life	2 (3.3)
EuroQol 5 dimension (EQ-5D)	33 (55.0)
Short Form 6 dimensions	4 (6.7)
Number of Responders to Study Questionnaires	
<50	10 (20.0)
≥50-100	3 (6.0)
>100-150	8 (16.0)
≥150	29 (58.0)

Table 1 describes all studies included in the qualitative analysis

*Nine studies assessed preference based measure with more than one questionnaire (N=60)

Europe: Belgium, France, Italy, Netherlands, Poland, Spain, Sweden; **International:** More than 2 countries

Table 2. Weighted Averages for Crohn’s Disease

Crohn’s Disease	#Reported utility scores	Utility Scores	EQ-5D	VAS	SF-6D	TTO	AQoL	SG	References
Disease Health States									
General	19	0.740 (0.580-0.920)	0.719 (0.580-0.860)	0.684 (0.606-0.758)	0.679 (0.667-0.680)	0.920 (N/A)	0.637 (N/A)	0.810 (N/A)	(167-178)
Active Disease	9	0.712 (0.498-0.972)	0.714 (0.610-0.777)	0.606 (0.498-0.634)	N/A	0.890 (N/A)	N/A	0.836 (0.770-0.972)	(174, 176, 178, 179)
Remission	10	0.854 (0.744-0.960)	0.917 (0.890-0.950)	0.848 (0.840-0.850)	0.744 (N/A)	0.960 (N/A)	0.766 (N/A)	0.880 (N/A)	(172-174, 176, 178, 180)
Disease Severity									
Mild	5	0.719 (0.638-0.859)	0.859 (N/A)	0.726 (0.678-0.786)	0.638 (N/A)	N/A	0.680 (N/A)	N/A	(169, 172, 173, 176, 180)
Moderate	6	0.662 (0.426-0.800)	0.778 (0.680-0.800)	0.557 (0.426-0.585)	0.587 (N/A)	N/A	N/A	N/A	(173, 176, 177)
Moderate to Severe	2	0.459 (0.450-0.473)	N/A	0.473 (N/A)	N/A	N/A	0.450 (N/A)	N/A	(172, 180)
Severe	7	0.558 (0.198-0.910)	0.494 (0.462-0.520)	0.530 (0.198-0.731)	0.505 (N/A)	N/A	N/A	0.910 (N/A)	(169, 173, 176, 177, 179)
Response to Therapy									
Responders	8	0.783 (0.721-0.980)	0.815 (N/A)	0.744 (0.721-0.820)	N/A	0.980 (N/A)	N/A	0.846 (0.810-0.860)	(174, 181-183)
Non-Responders	13	0.605 (0.420-0.977)	N/A	0.640 (0.610-0.675)	N/A	0.522 (0.420-0.880)	N/A	0.658 (0.510-0.977)	(174, 179, 181, 184)
Surgery									
Surgical Interventions	32	0.639 (0.260-0.910)	N/A	0.742 (0.736-0.744)	N/A	0.579 (0.260-0.850)	N/A	0.687 (0.360-0.910)	(169, 184)
Other									
Active Disease/Non-Responders	22	0.653 (0.420-0.977)	0.714 (0.610-0.777)	0.619 (0.498-0.675)	N/A	0.576 (0.420-0.890)	N/A	0.688 (0.510-0.977)	(174, 176, 178, 179, 181, 184)

Abbreviations: AQoL: Assessment of Quality of Life; EQ-5D: EuroQoL-5-dimension; N/A: Not available; SF-6D: Short-Form 6 dimensions; SG: Standard Gamble; TTO: Time Trade Off; VAS: Visual Analogue Scale. Utility scores are presented using a weighted average (range)

Table 3. Weighted Averages for Ulcerative Colitis

Ulcerative Colitis	#Reported utility scores	Utility Scores	EQ-5D	VAS	SF-6D	TTO	AQoL	SG	References
Disease Health States									
General	16	0.737 (0.510-0.920)	0.782 (0.510-0.920)	0.654 (0.560-0.770)	0.560 (N/A)	0.710 (N/A)	N/A	N/A	(139, 166-168, 175, 178, 185-189)
Active Disease	11	0.708 (0.200-0.840)	0.751 (0.646-0.840)	0.563 (0.200-0.667)	N/A	0.320 (N/A)	0.700 (N/A)	N/A	(139, 178, 186, 187, 190, 191)
Remission	16	0.897 (0.790-0.960)	0.918 (0.810-0.960)	0.860 (0.820-0.870)	N/A	0.790 (N/A)	0.800 (N/A)	N/A	(139, 178, 180, 186-188, 190-192)
Disease Severity									
Mild	5	0.758 (0.711-0.970)	0.775 (0.770-0.780)	0.711 (N/A)	N/A	0.970 (N/A)	0.760 (N/A)	N/A	(166, 180, 190, 191)
Mild to Moderate	2	0.787 (0.775-0.811)	0.787 (0.775-0.811)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	(188)
Moderate	1	1.000 (N/A)	N/A	N/A	N/A	1.000 (N/A)	N/A	N/A	(166)
Moderate to Severe	4	0.652 (0.565-0.680)	0.671 (0.660-0.680)	0.565 (N/A)	N/A	N/A	0.660 (N/A)	N/A	(180, 190, 191)
Severe	3	0.731 (0.660-0.950)	0.667 (0.660-0.700)	N/A	N/A	0.950 (N/A)	N/A	N/A	(166, 188)
Response to Therapy									
Responders	11	0.730 (0.700-0.914)	0.750 (0.700-0.914)	0.707 (0.704-0.716)	0.749 (0.741-0.760)	N/A	N/A	N/A	(189, 193-195)
Non-Responders	2	0.670 (0.580-0.760)	0.760 (N/A)	0.580 (N/A)	N/A	N/A	N/A	N/A	(192)
Surgery									
Surgical Interventions	12	0.860 (0.410-0.970)	0.900 (0.900-0.900)	0.754 (0.410-0.854)	N/A	0.906 (0.570-0.970)	N/A	N/A	(139, 166, 196, 197)
Complications	4	0.245 (0.110-0.490)	N/A	0.198 (0.110-0.410)	N/A	0.292 (0.210-0.490)	N/A	N/A	(139)
Other									
Active Disease/Non-Responders	13	0.708 (0.200-0.840)	0.752 (0.646-0.840)	0.564 (0.200-0.667)	N/A	0.320 (N/A)	0.700 (N/A)	N/A	(139, 178, 186, 187, 191, 192, 198)

Abbreviations: AQoL: Assessment of Quality of Life; EQ-5D: EuroQol-5-dimension; N/A: Not available; SF-6D: Short-Form 6 dimensions; SG: Standard Gamble; TTO: Time Trade Off; VAS: Visual Analogue Scale
Utility scores are presented using a weighted average (range)

Table 4. Weighted Averages for Inflammatory Bowel Disease

Inflammatory Bowel Disease	#Reported utility scores	Utility Scores	EQ-5D	VAS	SF-6D	TTO	AQoL	SG	References
Disease Health States									
General	6	0.653 (0.610-0.770)	0.672 (0.610-0.770)	0.634 (0.610-0.662)	N/A	N/A	N/A	N/A	(167, 168, 175)
Response to therapy									
Responders	5	0.721 (0.707-0.828)	0.721 (0.707-0.828)	0.720 (0.707-0.725)	N/A	N/A	N/A	N/A	(199, 200)
Non-Responders	1	0.547 (N/A)	N/A	N/A	N/A	0.547 (N/A)	N/A	N/A	(201)

Abbreviations: AQoL: Assessment of Quality of Life; EQ-5D: EuroQol-5-dimension; N/A: Not available; SF-6D: Short-Form 6 dimensions; SG: Standard Gamble; TTO: Time Trade Off; VAS: Visual Analogue Scale.
Utility scores are presented using a weighted average (range)

5.2 Article 2

Assessing the Impact of Various Utility Values on the Incremental Cost-Utility Ratio of Treatments indicated for Crohn's Disease

Richard ME, Savoie M, Beauchemin C, Lachaine J.

En préparation pour soumission dans le Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences

ABSTRACT:

PURPOSE: Utility values vary widely between disease health states, disease severity and the type of instrument used. This study was conducted to assess the impact of varying utility values on the incremental cost-utility ratio (ICUR) of treatments indicated for Crohn's disease (CD).

METHODS: A decision-tree model was developed to assess the impact of utility values derived from the EQ-5D, the visual analogue scale (VAS), the time trade off (TTO) and the standard gamble (SG) on the ICUR of Infliximab (IFX) + Standard of Care (SoC) vs. Placebo (Pbo) + SoC for the treatment of CD. The model was conducted over a one-year time horizon, from the Canadian healthcare system and societal perspectives. Utility values were obtained from a systematic literature review. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were also conducted.

RESULTS: In the base case scenario, the ICUR was estimated at \$208,340/QALY from the healthcare system perspective, as compared to \$268,385/QALY, \$216,278/QALY, \$67,068/QALY and \$171,469/QALY when stratifying for the EQ-5D, VAS, TTO and SG questionnaires, respectively. At a \$50,000/QALY threshold, the probability of IFX + SoC of being cost-effective was 4.0 % from the healthcare perspective and 2.1% from the societal perspective, for utility values derived from the TTO method. For the base-case scenario, the EQ-5D, the VAS as well as the SG, IFX + SoC was not cost-effective for both perspectives, respectively.

CONCLUSION: The choice of the measurement tool to assess utility values for economic evaluations highly impacts the ICUR of treatments indicated for CD. Considering a \$50,000/QALY threshold, IFX + SoC was not a cost-effective strategy. However, decision-making for drug reimbursement could vary depending on the requested drug price reduction.

Key words: Crohn's disease, Utility values, Quality adjusted life years, Cost-utility, Economic evaluation

INTRODUCTION

Crohn's disease (CD) is a chronic and non-curable inflammatory bowel disease (IBD). It is generally characterized by intermittent transmural inflammation patterns, which are located anywhere within the gastrointestinal tract(151, 153). CD can be classified according to its behaviour and anatomical location(202). Prevalence and incidence rates of IBD have been growing in Canada. In 2000, approximately 144,000 individuals were living with an IBD, from which 81,000 were diagnosed with CD(203). According to the latest epidemiologic data of 2012, approximately 233,000 Canadians are living with an IBD, from which 129,000 are diagnosed with CD(85).

Patients with IBD are known to have lower quality of life (QoL), although it can be improved by effective treatments.(6) These treatments are often very expensive which appears to be a real concern for drug reimbursement decision-making. Therefore, economic evaluations (EEs) are needed to provide valuable information for the reimbursement of new interventions or technologies in health. As per the new guidelines proposed by the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), EEs should be done using cost-utility analyses(CUAs)(9). CUAs allow to investigate the additional cost per quality-adjusted life years (QALY) of treatments and technologies in health. The QALY is obtained by weighing life expectancy with utility values(10). Utility estimates are defined as preference-weight scores measured between 0 (death) and 1 (perfect health). Hence, one QALY is equal to one year of perfect health.

Several instruments are available to estimate utility values. A systematic literature review, conducted by Richard et al. (2019), identified all utility measures in CD.(204) They also calculated weighted averages (WA) of utility scores for disease health states, disease severity, treatment response, surgery and active disease/non-responders. WAs of utility values were also estimated by the type of instrument used. Overall, the study demonstrated that very few utility values were available for the Canadian setting and that utility values varied widely between disease health states, disease severity and the type of instrument used.(204)

Currently, there is no gold standard as per the method of measurement of utility values. Thus, the use of the EQ-5D, the Health Utility Index (HUI) or the Short-Form 6 dimensions (SF-6D) is recommended by the CADTH(9). Knowing that utility values vary widely between instruments, the primary objective of the study was to assess the impact of varying utility values

on the ICUR of treatments indicated for CD. The secondary objective was to assess whether the choice of utility values could influence decision-making for drug reimbursement.

METHODS

Model overview

A CUA was conducted to assess the impact of various utility values on the ICUR of treatments indicated for CD. All analyses were conducted over a one-year time horizon from the Canadian healthcare and societal perspectives. The CUA was based on the randomized double-blind control trial of Targan et al.(64), which aimed to compare IFX + SoC vs. Pbo + SoC for the treatment of CD.

The study population consisted of adult patients with a diagnosis of CD of at least 6 months with a score on the Crohn's Disease Activity Index (CDAI) between 220 and 400. Mean age and weight were of 37 years old and 70 kg, respectively(64). Patients received either IFX + SoC or Pbo + SoC over a period of one-year. Concomitant SoC medications consisted of various conventional therapies, such as prednisone (PS), mercaptopurine (6-MP), azathioprine (AZA) as well as mesalazine (MZ).(64) For IFX, induction therapy dose regimens were based on the current Canadian clinical practice guidelines(205). Therefore, patients were given a dose of 5 mg/kg at week 0, week 2, week 6 and every 8 weeks thereafter. For the SoC medications, daily dose regimens were based on those presented in the Blackhouse et al. study, with the exception of MZ, which was obtained from its' product monograph(53, 135).

Model Structure

A decision tree model developed to estimate costs and consequences of IFX + SoC vs. Pbo + SoC. Drug response was defined as a CDAI reduction ≥ 70 points and was assessed at week 12 for both treatment arms(64). Responders remained under treatment and were considered responders until the end of the study. On the other hand, non-responders received their respective SoC medications until the end of the study. The decision tree model is presented in **figure 1**.

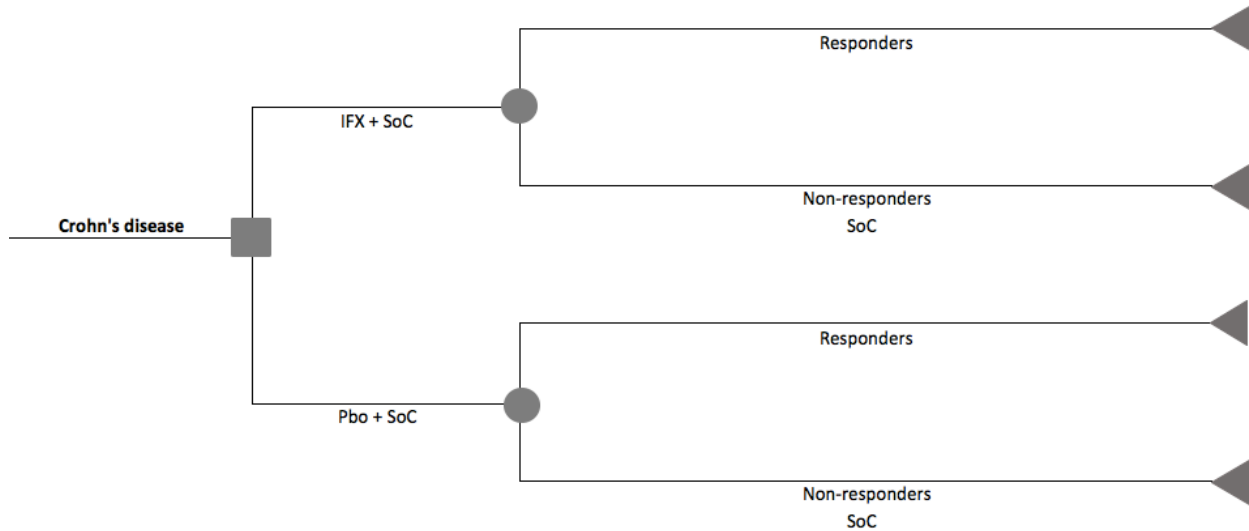


Figure 1. Schematic representation of the decision tree model

Model Inputs

Clinical Inputs

One study reported clinical outcomes for the induction therapy of IFX in the treatment of CD. Efficacy data inputs for IFX + SoC and Pbo + SoC were derived from the Targan et al. study, at week 12(64). The proportion of patients continuing SoC medications following a non-response to IFX + SoC or Pbo + SoC was calculated as follows: 100% - % responders.

Adverse events (AE) for both IFX + SoC and Pbo + SoC were included in the model. The percentage of AE that resolved spontaneously or that led to drug discontinuation for the Targan et al. study was included in the model(64). The following AE's were reported for both treatment arms, respectively: headaches, nausea, upper respiratory tract infections, fatigue, myalgia, rhinitis, pain, pruritus, chest pain, vomiting and dyspnea. Clinical inputs are presented in **table 1**.

Utility Inputs

Utility scores were derived from a systematic literature review of preference-based utility measures for IBD.(204) The overall WA of utility values for responders and active disease/non-responders were included in the base case scenario. WA of utility values were also stratified according to the instrument used in scenario analyses (EQ-5D, VAS, TTO and SG). Utility inputs are presented in **Table 1**.

Cost Inputs

Direct and indirect costs were included in the model. Direct costs such as those associated with treatments, medical visits, laboratory tests and AEs were considered from both the healthcare and societal perspectives. The cost associated with productivity loss (absenteeism) was only considered from the societal perspective.

Treatment costs were derived from the Ontario Drug Benefit Formulary(145). The unit cost of IFX biosimilar, Inflectra® (100 mg per vial) was used in the model, since Remicade® is no longer reimbursed for the treatment of CD (despite exceptional cases) in Canada. The dose of IFX is weight-dependent (5 mg/kg); therefore, the study was performed considering a non-wasting approach. For the SoC medications (PS, 6-MP, AZA), costs were calculated based on the daily dose regimens presented in the Blackhouse et al. study and the product monograph of MZ.(53, 135).

Costs of laboratory tests and medical visits were both obtained from the Ontario Health Insurance Plan - Schedule of Benefits (OHIP) for Laboratory Services and Physician Services, respectively(147-149). The patients' medical visits were based on treatment response. Non-responders were assumed to have one additional medical visit as compared to responders. Laboratory tests consisted of chest X-ray (X090), tuberculosis Skin Test (L631), hepatitis B Blood tests (L319), targeted drug testing urine qualitative or quantitative (L073), anti-drug antibodies (L471) and positive anti-drug antibodies (L481), for patients receiving IFX. For patients treated with concomitant MZ, alanine aminotransaminase (L222), and aspartate aminotransferase (L223) were assessed prior to therapy. For patients treated under 6-MP and AZA, complete blood counts (L393) were measured at each medical visit. The costs of AEs were derived from the Ontario Case Costing Initiative (OCCI) from 2017-2018(150). Costs were calculated based on the frequency of AEs reported in the Targan et al. study for IFX + SoC and Pbo + SoC, respectively(64).

For each respective treatment arm, indirect costs were calculated based on the number of medical and administration visits. All patients underwent a primary consultation visit. Subsequent visits occurred considering the patients' response to IFX + SoC and Pbo + SoC. Consequently, non-responders had one additional medical visits as compared to treatment responders. Each medical and administration visit was estimated to a 3.5-hour work-loss. This assumption was made in order to distinguish absenteeism costs between treatment responders and active disease/non-

responders as well as IFX + SoC and Pbo + SoC treated patients. Costs of absenteeism were calculated based on Statistics Canada’s mean hourly wage of \$29.99, for July 2019(95). Costs inputs are also presented in **table 1**.

Sensitivity Analysis

One-way sensitivity analyses (OWSA) were performed for all uncertain costs and probabilities included in the model. These analyses were conducted from the healthcare and societal perspectives, respectively. Multiway sensitivity analyses were also performed for all uncertain costs and probabilities, using 5,000 Monte Carlo simulations. Probabilistic sensitivity analyses (PSA) use the appropriate form of distribution of each respective parameter and allows to describe the degree of uncertainty of the included variables on the ICUR(206). Results are presented using probabilistic ICUR and acceptability curves which demonstrates the probability of the intervention of being cost-effective at a given threshold. In this study, a willingness to pay threshold of \$50,000/QALY was applied. Since the objective of the study was to assess the impact of varying utility values on the ICUR, preference-based utility scores were not considered in OWSA nor PSA.

Table 1. Model inputs

Model Input	Inputs	Reference
Efficacy Parameter		
IFX + SoC – Responders	48.15%	Targan et al(64)
IFX + SoC – Non-responders	51.85%	(1 - %Responders)
Pbo + SoC – Responders	12.00%	Targan et al(64)
Pbo + SoC – Non-responders	88.00%	(1 - %Responders)
Utility Values		
Responders; Active disease/Non-responders		
WA	0.783; 0.653	Richard et al. (2019)(204)
EQ-5D	0.815; 0.714	Richard et al. (2019)(204)
VAS	0.744; 0.619	Richard et al. (2019)(204)
TTO	0.980; 0.576	Richard et al. (2019)(204)
SG	0.846; 0.688	Richard et al. (2019)(204)
Total Treatment Costs		
IFX + SoC	\$11,249	ODBF(145), Targan et al(64)
Pbo + SoC	\$1,508	ODBF(145), Targan et al(64)
Total Cost of AE^a		
IFX + SoC	\$419	OCCI(150), Targan et al(64)
Pbo + SoC	\$151	OCCI(150), Targan et al(64)
Total Cost of Medical Visits^b		
IFX + SoC	\$304	OHIP(147)
Pbo + SoC	\$333	OHIP(147)

Model Input	Inputs	Reference
Total Cost of Laboratory Tests^c		
IFX + SoC	\$79	OHIP(148, 149)
Pbo + SoC	\$17	OHIP(148, 149)
Total Cost of Productivity Loss^d		
IFX + SoC	\$680	Statistics Canada(95), Assumptions
Pbo + SoC	\$302	Statistics Canada(95), Assumptions

Abbreviations: AE: Adverse events, EQ-5D: EuroQol 5-dimensions, IFX: Infliximab, OCCI: Ontario Case Costing Index, ODBF: Ontario Drug Benefit Formulary, OHIP: Ontario Health Insurance Plan, Pbo: Placebo, SG: Standard gamble, SoC: Standard of Care, TTO: Time trade off, VAS: Visual analogue scale and WA: Weighted average.

^aAE's include: headaches, nausea, upper respiratory tract infection, fatigue, myalgia, rhinitis, pain, pruritus, chest pain, vomiting and dyspnea.

^bMedical visits include: Consultation, repeat consultation, medical specific assessment, medical specific reassessment and supplement visits.

^cLaboratory tests consisted of: Chest X-ray, tuberculosis skin test, hepatitis B Blood tests, target drug testing urine qualitative or quantitative, anti-drug antibodies, if positive for anti-drug antibodies, complete blood count, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, patient documentation and specimen pick-up fees.

^dThe total costs of productivity loss was calculated as follows for each treatment arm: $\sum (\% \text{patients} \times \text{number of medical visit} \times 3.5\text{-hour work-loss} \times \$29.99 \text{ CAD})$.

RESULTS

Healthcare system perspective

Base case scenario and scenario analyses

In the base case analysis, the incremental cost of IFX + SoC vs. Pbo + SoC was of \$10,041 and incremental QALY was of 0.048. The ICUR ranged from \$67,068/QALY, for utility values derived from the TTO method, to \$268,385/QALY for utility values derived from the EQ-5D. For utility values derived from various instruments, the incremental QALYs ranged from 0.037 (EQ-5D) to 0.150 (TTO). The incremental costs, QALYs and cost-utility ratios (CURs) for the base case scenario and scenario analyses are presented in **table 2**.

Table 2: Results of the impact of utility values from the public healthcare system perspective

Intervention	Costs*	Δ Costs ^{\$}	QALYs	Δ QALY ^{\$}	ICUR
Base Case Scenario					
IFX + SoC	\$12,050		0.713		
Pbo + SoC	\$2,009	\$10,041	0.665	0.048	\$208,340/QALY
Scenario Analysis					
EQ-5D					
IFX + SoC	\$12,050		0.761		
Pbo + SoC	\$2,009	\$10,041	0.723	0.037	\$268,385/QALY
VAS					
IFX + SoC	\$12,050		0.677		
Pbo + SoC	\$2,009	\$10,041	0.630	0.046	\$216,278/QALY
TTO					
IFX + SoC	\$12,050		0.763		
Pbo + SoC	\$2,009	\$10,041	0.613	0.150	\$67,068/QALY
SG					

Intervention	Costs*	Δ Costs [§]	QALYs	Δ QALY [§]	ICUR
IFX + SoC	\$12,050		0.761		
Pbo + SoC	\$2,009	\$10,041	0.703	0.059	\$171,469/QALY

Abbreviations: EQ-5D: EuroQol 5-dimensions, ICUR: Incremental cost utility ratio, IFX: Infliximab, Pbo: Placebo, QALY: Quality adjusted life years, SG: Standard gamble, SoC: Standard of Care, TTO: Time trade off and VAS: Visual analogue scale.

*Costs are presented in 2019 Canadian dollars

[§] Costs and QALYs are rounded up in Table 2.

Deterministic sensitivity analysis

According to the results of OWSA, the ICUR of IFX + SoC vs. Pbo + SoC may vary between \$156,799/QALY and \$270,426/QALY for the base case scenario (**figure 2**). The ICURs for the EQ-5D, the VAS, the TTO and the SG varied between \$201,990/QALY and \$348,364/QALY, \$162,773/QALY and \$280,728/QALY, \$50,476/QALY and \$87,055/QALY as well as \$129,049/QALY and \$222,566/QALY, respectively. The two parameters with the highest impact on the ICUR were the patients' weight and the proportion of responders to IFX + SoC. Tornado diagrams are available for each scenario analysis in **Supplementary Data**.

Probabilistic Sensitivity Analysis

Cost-effectiveness acceptability curves, for the base case scenario as well scenario analyses for utility estimates derived from the EQ-5D, the VAS, the TTO and the SG, are presented in **figure 3**. At a willingness to pay threshold of \$50,000/QALY, IFX + SoC had the greatest probability of being cost-effective using utility values derived from the TTO method (4.0%). The mean probabilistic ICUR was \$197,279/QALY in the base case scenario and of \$254,709/QALY, \$206,145/QALY, \$63,809/QALY and \$163,197/QALY for the EQ-5D, VAS, TTO and SG, respectively. Regardless of the choice of utility values, IFX + SoC was not considered a cost-effective strategy at a willingness to pay threshold of \$50,000/QALY. Although, the ICUR considering utility values from the TTO was closest to the \$50,000/QALY threshold.

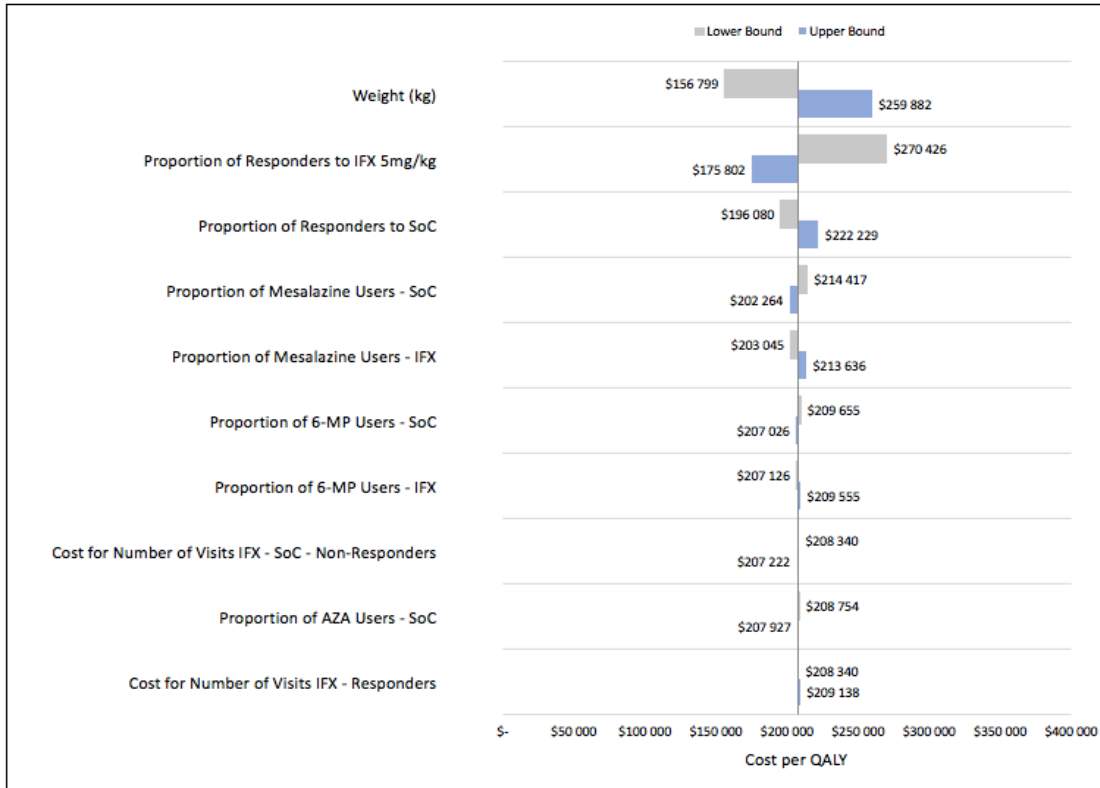


Figure 2. Deterministic sensitivity analysis of the base case scenario conducted from the public healthcare perspective

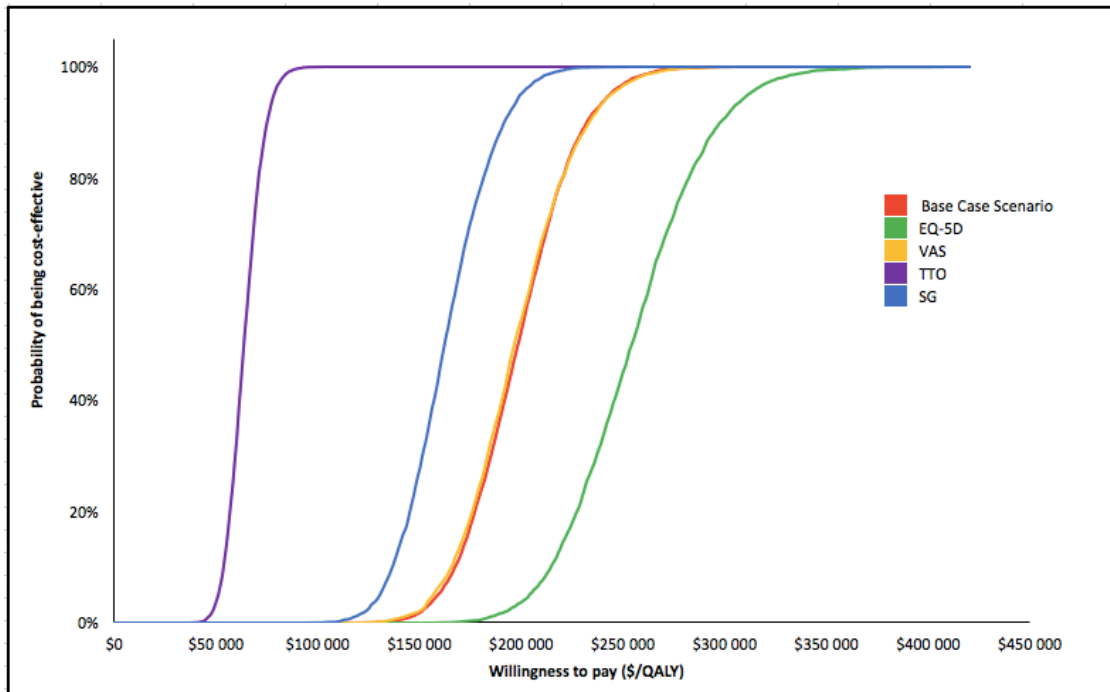


Figure 3. Probabilistic sensitivity analysis conducted from the public healthcare perspective

Societal perspective

Base case scenario and scenario analyses

As the societal perspective also considers indirect costs, the incremental QALYs remained unchanged from those of the public healthcare perspective. The ICURs ranged from \$69,593/QALY (TTO) to \$278,490/QALY (EQ-5D). The societal perspective demonstrated a slightly lower incremental cost as compared to the incremental cost of the healthcare perspective (\$10,419). The incremental costs, QALYs and CURs for the base case analysis and scenario analyses are presented in **table 3**.

Table 3: Results of the impact of utility values from the societal perspective

Intervention	Costs*	Δ Costs [§]	QALYs	Δ QALY [§]	ICUR
Base Case Scenario					
IFX + SoC	\$12,730		0.713		
Pbo + SoC	\$2,311	\$10,419	0.665	0.048	\$216,184/QALY
Scenario Analysis					
EQ-5D					
IFX + SoC	\$12,730		0.761		
Pbo + SoC	\$2,311	\$10,419	0.723	0.037	\$278,490/QALY
VAS					
IFX + SoC	\$12,730		0.677		
Pbo + SoC	\$2,311	\$10,419	0.630	0.046	\$224,420/QALY
TTO					
IFX + SoC	\$12,730		0.763		
Pbo + SoC	\$2,311	\$10,419	0.613	0.150	\$69,593/QALY
SG					
IFX + SoC	\$12,730		0.761		
Pbo + SoC	\$2,311	\$10,419	0.703	0.059	\$177,924/QALY

Abbreviations: EQ-5D: EuroQol 5-dimensions, ICUR: Incremental cost utility ratio, IFX: Infliximab, Pbo: Placebo, QALY: Quality adjusted life years, SG: Standard gamble, SoC: Standard of Care, TTO: Time trade off and VAS: Visual analogue scale.

*Costs are presented in 2019 Canadian dollars

[§] Costs and QALYs are rounded up in Table 3.

Deterministic sensitivity analysis

The results of the deterministic sensitivity analysis were slightly higher to those of the healthcare system perspective, for the base case and scenario analyses. Indeed, the patients' weight and proportion of responders to IFX + SoC had the highest impact on the ICUR. Results showed that the ICUR of IFX + SoC vs. Pbo + SoC vary between \$164,643/QALY and \$281,450/QALY for the base case scenario. For scenario analyses, the ICURs varied between \$212,094/QALY and \$362,565/QALY for the EQ-5D, \$170,916/QALY and \$292,172/QALY for the VAS, \$53,001/QALY and \$90,603/QALY for the TTO as well as \$135,505/QALY and \$231,639/QALY

for the SG method. Tornado diagrams are available for each scenario analysis in **Supplementary Data**.

Probabilistic Sensitivity Analysis

As per the healthcare perspective, IFX + SoC vs. Pbo + SoC had the greatest probability of being cost-effective when using utility estimates derived from TTO method (2.1%). ICURs were slightly higher to those of the healthcare perspective. Mean probabilistic ICURs showed that IFX + SoC was not considered a cost-effective strategy, regardless of the choice of utility values. The mean probabilistic ICUR was of \$204,909/QALY in the base case scenario and of \$264,385/QALY, \$213,989/QALY, \$66,236/QALY and \$169,349/QALY for the EQ-5D, the VAS, the TTO and the SG, respectively. Results of PSA conducted from the societal perspective are presented in **Supplementary data**.

DISCUSSION

As expected, results showed that utility values considerably impacted the ICUR of IFX + SoC vs. Pbo + SoC for the treatment of CD. The preference-based utility measures derived from the EQ-5D resulted in a higher ICUR as compared to all other instruments. For the healthcare perspective, the ICURs varied from \$67,068 (TTO) to \$268,385/QALY (EQ-5D). Results were slightly higher from the societal perspective as compared to those of the public healthcare perspective. This could be explained for two reasons. Firstly, the proportion of responders was greater for IFX + SoC as compared to Pbo + SoC and secondly, patients treated under IFX were associated to higher productivity loss given that IFX is administered at InflectraTM Patient Assistance Program clinics. Consequently, the cost of productivity loss was higher in the IFX + SoC arm. When considering a \$50,000/QALY threshold, IFX + SoC was not considered a cost-effective strategy. However, decision-making in terms of recommendation for drug reimbursement could vary depending on the requested percentage drug price reduction. Since the ICUR was lower for utility values derived from the TTO method, IFX + SoC would require a lower drug price reduction in order to be reimbursed as compared to utility values of the base-case scenario, the EQ-5D, the VAS as well as the SG.

EEs are required to provide valuable information for drug reimbursement of new interventions or technologies in health. Indeed, EEs should be done using CUAs. Valuable estimates of utility values are essential in order to carry out a CUA. Based on the Canadian EE

guidelines of the CADTH, researchers should consider utility values relevant to the Canadian population(9). More specifically, the guidelines indicate that: “*The selection of data sources for health state utility values should be based on their fitness for purpose, credibility, and consistency*”(9). There is no gold standard as per the method of measurement of preference-based utility values. In the Canadian guidelines, it is strongly recommended to use estimates derived from indirect instruments, such as the EQ-5D, the HUI and the SF-6D(9). However, the results of a systematic literature review conducted by Richard et al. revealed that no utility estimates have been derived from indirect instruments in the Canadian setting.(204) Knowing that utility values vary widely between instruments, this study aimed to assess the impact of various utility values on the ICUR of IFX + SoC vs. Pbo + SoC for the treatment of CD.

To the best of our knowledge, no study assessed the impact of various utility values on the ICUR of treatments indicated for CD. This type of study has been conducted in other inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis (RA). Indeed, Marra et al. (2007) aimed to determine the impact of using different utility measures on the ICUR of IFX + methotrexate (MTX) vs. MTX for the treatment of RA(111). Results showed that the use of different indirect utility measurements in EEs generated considerable differences in ICURs. The PSA acceptability curves also demonstrated that utility values derived from the HUI-3 (91%) and EQ-5D (63%) had the greatest probabilities of being cost-effective as compared to the HUI-2 (45%) and SF-6D (12%)(111). This confirms that utility measures highly impact the results of a CUA and could influence reimbursement decision-making for IFX + MTX in RA. Even though this study was conducted in the Canadian setting, the reported outcomes are specific for indirect questionnaires and treatments of IFX + MTX vs. MTX for RA. Thus, results are not generalizable to other diseases nor direct questionnaires.

Several limitations may be observed within this study. Notably, the WAs of utility values in the model were obtained within a systematic literature review and were not limited to the Canadian population. Also, the choice of comparators for the CUA does not reflect the intervention that is most likely to be replaced in the current clinical practice. This was intended since no other biological interventions were available when IFX was first marketed for the treatment of CD. At that time, IFX was also compared to the SoC for EEs in health. Since Targan et al. was the only study presenting clinical outcomes for the induction therapy of IFX at week 12, the proportion of responders was assumed the same when considering the dose regimen of the current Canadian clinical practice guidelines. Additionally, the cost of IFX biosimilar, InflectraTM, was considered

in the model, knowing that Remicade[®] is no longer reimbursed (exceptions for patients already reimbursed before 2018) and that biosimilar of IFX, Renflexis[™], was listed as of December 2018. Acknowledging its relatively new listing, it was assumed that all patients would be treated under Inflectra[™]. Also, CD is a chronic disease which suggests that a longer time horizon could have better represented the impact of long-term costs and consequences. Finally, several assumptions were made throughout the model. However, these were assessed in sensitivity analyses.

Despite these limitations, this is the first study that aimed to assess the impact of varying utility values on the ICUR of treatments indicated for CD. The parameters included in the CUA were based on published studies as well as EE studies and guidelines. The analysis was conducted from both the healthcare and societal perspectives, which considers direct and indirect costs, and is in line with the guidelines proposed by CADTH and I'INESSS(9, 96).

CONCLUSION

This study shows that utility values have a considerable impact on the ICUR of treatment indicated for CD. IFX + SoC was not considered a cost-effective strategy at a \$50,000/QALY threshold. However, reimbursement decision-making in terms of recommendations could differ knowing that a lower price reduction would be necessary to reimburse IFX + SoC when considering utility values derived from the TTO method. Nonetheless, other studies are required in order to best justify the choice of utility values relevant to the Canadian population for EEs of new treatments or technologies indicated for CD.

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank the Canadian Association for Healthcare Reimbursement and the University of Montreal, Faculty of Pharmacy for their grant.

ABBREVIATIONS

6-MP	6-Mercaptopurine
AE	Adverse events
AZA	Azathioprine
CADTH	Canadian Agency for Drug and Technologies in Health
CD	Crohn's disease
CDAI	Crohn Disease Activity Index
CUA	Cost-utility analysis
EE	Economic evaluation
EQ-5D	EuroQol - 5 dimension
HUI	Health Utility Index
IBD	Inflammatory bowel disease
ICUR	Incremental cost-utility ratio
IFX	Infliximab
MZ	Mesalazine
OCCI	Ontario Case Costing Index
OHIP	Ontario Health Insurance Plan
OWSA	One-way sensitivity analysis
Pbo	Placebo
PSA	Prednisone
PSA	Probabilistic sensitivity analysis
QALY	Quality adjusted life years
QoL	Quality of life
SG	Standard gamble
SF-6D	Short-form 6 dimensions
SoC	Standard of care
TTO	Time trade off
VAS	Visual analogue scale
WA	Weighted average

6. Discussion

Durant la dernière décennie, le développement de nouvelles thérapies biologiques a permis d'améliorer la prise en charge des patients atteints de la MC et de la CU au Canada. Notamment, plusieurs traitements biologiques ont été démontrés comme étant coût efficace, et sont actuellement remboursés pour le traitement de la MC.(144, 207) L'INESSS (Québec) et l'ACMTS (Canada), sont les deux agences gouvernementales qui émettent des recommandations quant aux décisions de remboursement de nouveaux médicaments ou des technologies de la santé. En 2017, l'ACMTS a publié de nouvelles lignes directrices indiquant que les ACU devraient être privilégiées pour évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement.(9) Les ACUs présentent des résultats en termes de RCUI. Sachant que les mesures d'utilité sont essentielles au développement d'ACU, une variabilité dans l'estimation de ces mesures pourrait avoir un impact considérable sur les résultats, ainsi que sur la prise de décision.

Ceci dit, mon projet de recherche avait pour but d'évaluer l'impact de la variation des mesures d'utilité sur le RCUI des traitements indiqués pour la MC. Pour ce faire, la première partie a permis d'identifier, à l'aide d'une revue systématique, l'ensemble des mesures d'utilité disponible pour la MC, la CU ainsi que les MII en général. À titre d'exemple d'application, la deuxième partie de mon projet de recherche a permis d'évaluer l'impact de la variation des mesures d'utilité sur le RCUI d'IFX + TS vs Pb + TS indiqués pour le traitement de la MC.

6.1 Interprétations des résultats

6.1.1 Première partie du projet de recherche

À ce jour, une seule revue systématique de la littérature a été réalisée pour identifier les études ayant estimées une mesure d'utilité dans le contexte des MII.(208) En 2016, Malinowski et Kawalec ont identifié un total de 30 études pour la MC et la CU.(208) Les résultats de l'étude ont démontré que les patients souffrants d'une MII avaient un faible score d'utilité. En effet, plus la maladie était sévère plus les patients étaient prêt à sacrifier des années de vie pour obtenir un meilleur état de santé.(208) Cependant, quelques limites sont associées à cette étude. Par exemple, certaines mesures d'utilité ont été estimées à l'aide d'un questionnaire de mesure non validée telle que le *Disease Questioning Objectives*. L'étude n'a également pas pris en compte l'ensemble des publications incluses dans la base de données Embase, ce qui aurait pu délaissier certains articles

pertinents. Les limites de l'étude de Malinowski et Kawalec ont donc été prises en compte pour la réalisation de notre étude.

À l'aide d'un protocole prédéfini, une revue systématique de la littérature a été effectuée. Cette revue a permis de ressortir l'ensemble des mesures d'utilité pour les MII. Les résultats de l'étude ont été présentés pour chaque maladie chronique respective, soit la MC et la CU, en plus des MII en général. Les résultats ont démontré que les valeurs d'utilité variaient non seulement en fonction de la sévérité de la maladie, mais également en fonction du choix de l'instrument de mesure et du type de répondants. Ceci a également été observé dans un contexte autre que les MII, soit l'AR.(111) Dans cette étude, les valeurs d'utilité variaient considérablement en fonction des instruments de mesure indirects.

Les études incluses dans la revue systématique visaient principalement à questionner les patients, quoique certaines études aient questionné les professionnels de la santé ainsi que la population générale. Au départ, notre question de recherche a été développée afin de recenser toutes les études ayant mesuré les valeurs d'utilité pour la MC, la CU et les MII en général, et ce peu importe le type de répondants (patient, professionnel de la santé ou population générale). Quant au type de répondants, les résultats ont permis d'observer que les valeurs d'utilité mesurées chez les professionnels de la santé étaient estimées à la baisse comparativement à celles mesurées chez les patients. Cela dit, les professionnels de la santé ont tendance à sous-estimer l'impact des MII sur la QV patients.

Pour la MC en général, plus la maladie était sévère, plus les mesures d'utilité étaient faibles. En ce qui concerne les instruments de mesure, le EQ-5D était l'instrument le plus utilisé pour estimer les valeurs d'utilité des différents états de santé de la MC. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que plusieurs agences d'évaluations des médicaments et technologies de la santé recommandent l'utilisation du EQ-5D telles que l'ACMTS et NICE.(9, 209) Quant à TTO, les mesures d'utilité se sont avérées extrêmement élevées. Bien que certaines différences aient été soulevées quant aux scores d'utilité provenant de TTO, celles-ci n'ont pas eu un impact majeur sur l'ensemble des moyennes pondérées. En général, les valeurs d'utilité concordaient avec les différents états de santé, ainsi que les degrés de sévérité de la maladie.

Pour la CU, quelques incohérences ont été soulevées entre les moyennes pondérées des différents états de santé et degrés de sévérité de la maladie. À vrai dire, les moyennes pondérées

des mesures d'utilité ne concordait pas pour les états de santé suivants : léger, léger à modéré, modéré, modéré à sévère ainsi que sévère. Les moyennes pondérées des mesures d'utilité étaient plus élevées considérant les états de santé suivant : modéré (1,000) vs rémission (0,897), léger à modéré (0,787) vs léger (0,758) ainsi que sévère (0,731) vs modéré à sévère (0,652). Ceci pourrait s'expliquer en tenant compte de l'étude de McLeod et al., où les mesures d'utilité ont été estimées à l'aide de la méthode du TTO.(166) Les valeurs d'utilité estimées à l'aide de TTO étaient généralement plus élevée que celles des autres instruments de mesure de l'utilité. Dans l'étude de McLeod et al., les patients avaient subi une intervention chirurgicale et étaient classifiés selon les états de sévérité suivants : léger, modéré et sévère. Bien que très peu de patients aient participé à l'étude, les valeurs d'utilité étaient extrêmement élevées et ont eu un impact considérable sur les moyennes pondérées des états de santé et degrés de sévérité de la maladie.(166) Étant donné que les objectifs de mon projet de recherche visaient à identifier toutes les études ayant estimées une mesure d'utilité et à évaluer si le choix de l'instrument de mesure pourrait mener à des estimations différentes, l'étude de McLeod et al. n'a pas été exclus. Normalement, plus le degré de sévérité de la maladie est élevé, plus la mesure d'utilité sera faible. Par contre, ceci n'était pas le cas pour les mesures d'utilité associées aux différents états de santé de la CU.

Pour les MII en général, les moyennes pondérées des mesures d'utilité étaient inférieures à celles présentées pour la MC ainsi que la CU. Cette différence peut être expliquée par le fait que très peu d'études présentaient des mesures d'utilité pour les MII en générale (9 (MII) vs 24 (MC) vs 28 (CU)). Parmi les études disponibles, Alrubaiy et al., et de Bodger et al. ont estimé des mesures d'utilité inférieures à la normale.(167, 168)

En comparant les résultats des deux maladies chroniques, il est évident que les mesures d'utilité associées aux états de santé de la CU étaient plus faibles que celles de la MC. D'ailleurs, il est important de noter que les mesures d'utilité estimées à partir de la méthode du TTO étaient très différentes de celles estimées à partir du EQ-5D, du VAS, du SG, du SF-6D et du AQoL, et ce pour un même état de santé donné. Bien que ce ne soit pas le cas pour la CU, les résultats de la MC concordait avec ceux présentés dans l'étude de Malinowski et Kawalec.(208)

6.1.2 Deuxième partie du projet de recherche

Selon les lignes directrices de l'ÉÉ des technologies de la santé au Canada, il est important de tenir compte des mesures d'utilité qui sont propres à la population canadienne. Notamment, les

lignes directrices dictent que : « *The selection of data sources for health state utility values should be based on their fitness for purpose, credibility, and consistency.* »⁽⁹⁾ Étant donné qu'il n'existe aucun étalon d'or pour estimer une mesure d'utilité, les lignes directrices recommandent fortement d'utiliser un instrument de mesure indirect tel que le EQ-5D, le HUI et le SF-6D. La première partie de ce projet de recherche a permis de démontrer que les mesures d'utilité étaient sujettes à une grande source de variabilité. Cette variabilité peut s'expliquer par deux facteurs principaux, soit le type de répondants ainsi que le choix de l'instrument de mesure. À la lumière de ces résultats, il a été jugé pertinent d'évaluer l'impact de la variation des mesures d'utilité sur le RCUI des traitements indiqués pour la MC.

Selon nos connaissances, aucune étude n'a permis d'évaluer l'impact des valeurs d'utilité sur le RCUI des traitements indiqués pour la MC. Cependant, une autre étude similaire a été menée abordant une autre maladie inflammatoire chronique, soit l'AR. En 2007, Marra et al. ont tenté d'évaluer l'impact de l'utilisation de différentes mesures d'utilité sur le RCUI d'IFX + MTX versus MTX pour la prise en charge des patients atteints d'AR.⁽¹¹¹⁾ Des analyses de sensibilité probabilistes ont également permis de comparer les courbes d'acceptabilité en fonction de différents instruments de mesure. Considérant un seuil de propension à payer de 50 000 \$/QALY, les résultats de l'ÉE ont démontré que la probabilité qu'IFX + MTX soit coût efficace était plus élevée en utilisant des scores d'utilité provenant du HUI-3 (91%) et du EQ-5D (63%), comparativement au HUI-2 (45%) et au SF-6D (12%).⁽¹¹¹⁾ Il est évident que la variation des mesures d'utilité a un impact considérablement sur les RCUIs et pourrait influencer les décisions de remboursement. Cependant, l'étude a uniquement considéré les mesures d'utilité provenant d'instruments de mesure indirects et les résultats étaient spécifiques aux traitements indiqués pour la prise en charge de l'AR.

Pour la réalisation d'une ÉE, le choix du/des comparateur(s) doit être effectué selon divers critères.⁽⁹⁾ Entre autres, un comparateur devrait être le traitement le plus susceptible d'être remplacé par la nouvelle intervention. Il y a quelques années, lorsque le premier traitement biologique indiqué pour la MC (IFX) a été soumis pour remboursement à l'ACMTS ainsi qu'à l'INESSS, les comparateurs les plus susceptibles d'être remplacés étaient les TS. Les TS ne sont pas des traitements définis, puisqu'ils varient dans le temps. Donc, les TS d'aujourd'hui ne sont pas les mêmes qu'il y a dix ans. De plus, la prise en charge des patients a grandement évolué avec la sortie de nouveaux traitements biologiques tels qu'ADA, VDZ et USK. Étant donné que cette

étude visait davantage à évaluer si le choix de l'instrument de mesure de l'utilité aurait eu un impact sur les recommandations de remboursement au moment où IFX a été introduit sur le marché, le choix du comparateur s'est arrêté sur les TS (Prednisone, MZ, AZA, 6-MP).

Parmi les deux études canadiennes ayant comparé IFX vs TS dans le contexte de la MC, aucune d'entre elles n'a considéré la perspective sociétale.(135, 136) Comme les patients atteints d'une MII ont un taux d'absentéisme plus élevé que celui de la population générale, il est important de tenir compte des coûts indirects attribuables à la MC. Quant à l'horizon temporel, ils étaient généralement courts (1 an et 5 ans), mais suffisamment long pour mesurer l'ensemble des coûts et conséquences des alternatives comparées.(135, 143) Les mesures d'utilité du SG ont été extraites à partir d'une étude publiée dans la littérature.(138) Contrairement à ce qui est recommandé dans les lignes directrices de l'ÉÉ des technologies de la santé au Canada, les études n'ont pas justifié le choix de la mesure d'utilité.(9) Par contre, le choix de la mesure d'utilité pourrait s'expliquer du fait qu'il n'existe aucune mesure d'utilité estimée à l'aide d'un instrument de mesure indirect dans un contexte canadien (**5.1 Article 1**).

Une ACU a été développée pour évaluer l'impact des mesures d'utilité sur le RCUI d'IFX + TS vs Pb + TS. Dans l'objectif de se rapprocher d'une dite ÉÉ, l'analyse a été réalisée en tenant compte des lignes directrices de l'ACMTS. Un arbre décisionnel a été développé afin de modéliser l'ensemble des coûts et des conséquences des traitements à l'étude. Malgré que la MC soit une maladie chronique, un horizon temporel d'un an a été jugé suffisant pour capter l'ensemble des coûts et conséquences des alternatives considérées. Cette décision a été basée sur une revue systématique de la littérature qui a démontré que plus de la moitié (54%) des ÉÉs en MC étaient effectuées sur un horizon temporel d'un an et sur l'ÉÉ d'IFX vs TS qui a été soumise à l'ACMTS.(132, 135, 143) Les résultats de l'étude ont été présentés sous forme de RCUI et de courbes d'acceptabilités pour le scénario de base, ainsi que pour les analyses de scénario du EQ-5D, du VAS, du TTO et du SG.

Tel qu'attendu, les résultats ont démontré que les valeurs d'utilité avaient un impact considérable sur le RCUI d'IFX + TS vs Pb + TS. L'utilisation des mesures d'utilité dérivées du EQ-5D a abouti à un RCUI plus élevé comparativement à tous les autres instruments de mesure. Quant aux résultats obtenus selon la perspective sociétale, les RCUIs étaient légèrement supérieurs à ceux de la perspective du système de soins de santé. Cette différence peut s'expliquer par deux

facteurs principaux. Premièrement, le pourcentage de répondants était beaucoup plus élevé pour les patients traités sous IFX + TS que ceux traités sous Pb + TS et deuxièmement, les patients traités sous IFX étaient associés à une plus grande perte de productivité étant donné que leur traitement doit être administré dans les cliniques du programme d'aide aux patients sous Inflectra^{MC}. Par conséquent, les coûts de perte de productivité étaient plus élevés chez les patients traités sous IFX + TS.

Le seuil de propension à payer a été défini selon le seuil le plus couramment utilisé en pratique. À vrai dire, le seuil permet de cerner si une nouvelle intervention ou technologie devait être remboursée ou non. D'ailleurs l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription par l'INESSS constitue à proposer des avis : d'inscription, d'inscription conditionnel (avec suivi clinique ou réduction du fardeau financier) ou de refus.(210) Pour l'ACMTS, les professionnels peuvent émettre l'une des recommandations suivantes : de rembourser, de rembourser avec des critères cliniques/autres conditions (ex : ratio coût-efficacité doit être amélioré) ou de ne pas rembourser.(211) En général, les interventions qui présentent un RCUI au-delà du seuil de 50 000 \$/QALY, doivent avoir recours à une réduction du fardeau financier afin d'être remboursées. En utilisant les mesures d'utilité provenant du scénario de base, IFX + TS n'était pas coût efficace, et ce même si des seuils plus élevés auraient été utilisés (ex : 100 000 \$/QALY). Dans les analyses de scénarios, les résultats ont démontré que le RCUI d'IFX + TS vs Pb + TS était plus élevé lorsque les mesures d'utilité provenaient du EQ-5D, comparativement aux VAS, TTO et SG.

Selon les courbes d'acceptabilité et un seuil de propension à payer de 50 000 \$/QALY, IFX + TS serait coût efficace dans 4,0% des simulations considérant les mesures d'utilité de TTO et dans 0% des simulations considérant celles du scénario de base, du EQ-5D, de VAS et du SG. La variation des mesures d'utilité a un impact considérable sur les RCUIs, malgré qu'ils figurent tous au-dessus du seuil de propension à payer. Peu importe le choix de la mesure d'utilité, IFX + TS doit avoir recours à une réduction de prix afin d'être remboursé. Cependant, les décisions de remboursement pourraient différer selon les pourcentages de réduction de prix demandés. Plus le RCUI se retrouve près du seuil de propension à payer, plus le pourcentage de réduction de prix demandé sera faible. Notamment, la demande de réduction de prix sera plus faible pour une ACU qui considère des mesures d'utilité provenant de la méthode de TTO comparativement à celles du EQ-5D, du VAS et du SG. Il est important de noter que les mesures d'utilité provenant de la

méthode de TTO étaient considérablement différentes de celles des autres instruments de mesure et devraient être utilisées avec précaution.

6.2 Les forces de l'étude

6.2.1 Première partie du projet de recherche

Tout d'abord, il est important de noter que les mesures d'utilité sont de plus en plus étudiées dans le milieu de la recherche évaluative en santé. Depuis l'année 2016, aucune mise à jour des mesures d'utilité pour les MII n'a été effectuée. Donc, la première partie de ce projet de recherche a permis de recenser l'ensemble des publications pertinentes quant aux mesures d'utilité dans le contexte des MII. Cette étude est la première qui vise à repérer l'ensemble des études publiées dans plusieurs bases de données, y compris Embase. La recherche a été menée selon une approche systématique sans aucune limite au niveau des années de publication. De plus, une revue exhaustive de la littérature grise a été menée afin de diminuer le risque de biais de publication.

Pour des fins de validation, les processus de sélection et d'extraction des données ont été validés par deux chercheuses indépendantes (MR et KG). En ce qui concerne les résultats de l'étude, les mesures d'utilité ont été présentées sous forme de tableau d'extraction et en fonction des moyennes pondérées calculées pour chaque état de santé et degré de sévérité de la MC, de la CU et des MII en général. De plus, les moyennes pondérées des mesures d'utilité ont été stratifiées en fonction des différents instruments de mesure disponibles (EQ-5D, VAS, TTO et SG). Cette stratification a permis d'analyser les mesures d'utilité et d'estimer les différences entre les divers instruments de mesures. Bref, cette première étude présente l'ensemble des mesures d'utilité disponibles pour l'élaboration d'une ÉÉ dans le contexte de la MC, de la CU et des MII en général. Elle fournit également des informations pertinentes et nécessaires quant au choix de la mesure d'utilité.

6.2.2 Deuxième partie du projet de recherche

En temps normal, les mesures d'utilité intégrées dans les modèles économiques découlent des données présentées dans la littérature ou sont directement mesurées dans la population d'intérêt (essais cliniques ou études observationnelles). Selon les lignes directrices de l'ACMTS, les mesures d'utilité devraient être mesurées à l'aide d'un instrument de mesure indirect, et ce dans un contexte canadien.(9) La première partie de ce projet de recherche démontre que les valeurs

d'utilité sont sujettes à une grande source de variabilité. À titre d'exemple d'application, la deuxième partie de ce projet de recherche visait à évaluer l'impact de la variation des mesures d'utilité sur le RCUI des traitements indiqués pour la MC et de déterminer si l'impact de ces mesures aurait pu influencer la prise de décision quant au remboursement. Bien que ce type d'étude ait été abordé pour d'autres maladies, celle-ci est la première qui vise à évaluer l'impact de la variation des mesures d'utilité sur le RCUI d'IFX + TS vs Pb + TS pour le traitement de la MC.

Premièrement, une ACU a été conçue pour évaluer l'impact de la variation des mesures d'utilité sur le RCUI des traitements indiqués pour la MC. Ce type d'analyse est la méthode la plus utilisée et est recommandée par l'ACTMS.(9) De plus, les paramètres de l'ACU ont été déterminés en fonction de paramètres présentés dans des ÉÉs, des rapports ou d'autres sources pertinentes en lien avec la pratique canadienne. L'analyse a été menée selon la perspective du système de soins de santé, qui est recommandée par l'ACMTS et selon la perspective sociétale qui est également préconisée par l'INESSS.(9, 96) La perspective sociétale comprend tous les coûts directs et les coûts indirects associés à la perte de productivité. Tous les paramètres inclus dans le modèle ont été validés par les coauteurs de l'étude. Pour des fins de validation, les paramètres incertains ont également été testés dans des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

6.3 Les limites de l'étude

6.3.1 Première partie du projet de recherche

Quelques limites ont été observées lors de la mise en place de cette étude. Notamment, la revue systématique de la littérature s'est limitée aux publications intégrales en français et en anglais, ce qui aurait pu mener à un biais linguistique ou de publication. À ce jour, il n'existe aucun outil validé qui permet d'évaluer le risque de biais dans une étude qui mesure des valeurs d'utilité. Par contre, Papaioannou D, et al. ont publié un article en 2013 afin de mieux cibler certains éléments probants à tenir compte lors de l'identification et la sélection des études qui estiment une mesure d'utilité.(212) Ils ont également ressortis quelques critères pertinents pour évaluer la qualité de ce type d'études. Ces critères sont: la taille de l'échantillon, la sélection et le recrutement des répondants, les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude, le taux de répondants, la perte aux suivis, les données manquantes, l'apparition de tout autre problème ainsi que la pertinence de la mesure.(212) Bien que cette publication puisse guider le choix de la mesure d'utilité et guider

l'analyse de la qualité des études, les critères de jugement n'ont toujours pas été validés. Donc, la qualité des études n'a pas été retenue comme critère d'inclusion.

Au niveau de la méthodologie, le nombre de répondants n'était pas toujours disponible en fonction des états de santé ou des degrés de sévérité de la maladie. Dans ces cas-là, la population à l'étude était divisée équitablement entre chaque sous-groupe de répondants. En ce qui concerne les mesures d'utilité, seules les moyennes ont été considérées dans le calcul de la moyenne pondérée. Pour les études qui présentaient plusieurs mesures d'utilité, la dernière mesure estimée a été retenue dans le calcul de la moyenne pondérée. Chacune de ces hypothèses peut avoir un effet distinct, soit de sous-estimer ou de surestimer les résultats d'utilité dans le calcul de la moyenne pondérée. Ce qui pourrait sous-estimer la pondération des mesures d'utilité est le fait de répartir le nombre de répondants entre les différents sous-groupes de la population à l'étude, tandis que ce qui aurait tendance à surestimer ces mesures est le fait de prendre la dernière mesure d'utilité disponible. Pour ce qui en ait des mesures d'utilité médianes, les études démontrent que l'étendue varient considérablement en comparaison à celle des mesures d'utilité moyennes, et ce pour plusieurs états de santé donnés. En voici quelques exemples qui compare l'étendue des médianes versus l'étendue de moyennes pour les mesures d'utilité associés aux états de santé général, maladie active, rémission, léger et interventions chirurgicales en MC [(0,625-0,930) vs (0,580-0,920), (0,500-0,710) vs (0,498-0,972), (0,770-1,000) vs (0,744-0,960), (0,610-0,720) vs (0,638-0,859) et (0,870-0,900) vs (0,260-0,910)] et en CU [(0,920-0,960) vs (0,510-0,920), (0,920-0,980) vs (0,200-0,840), (0,750-1,000) vs (0,790-0,960), (0,650-0,980) vs (0,711-0,811) et (0,410-0,970) vs (0,410-0,970)], respectivement. Dans le cas où les médianes auraient été incorporées dans le calcul des moyennes pondérées, cela aurait eu un impact minime sur les résultats de la MC. À l'inverse, l'incorporation des mesures d'utilité médianes aurait considérablement augmenté les moyennes pondérées des mesures d'utilité pour les états de santé général, maladie active et rémission de la CU. Il faut tout-de-même souligner que peu importe si les médianes avaient été incluses ou non, les moyennes pondérées des mesures d'utilité ne concorderaient toujours pas entre les divers états de santé de la CU.

Par ailleurs, la définition d'une maladie active et de non-répondants variait considérablement d'une étude à l'autre, donc les résultats ont été combinés en un seul état de santé, soit l'état de maladie active/non-répondants. Ainsi, cela a introduit une variabilité dans les estimations. L'hétérogénéité et la variabilité des études incluses auraient pu mener à certaines

divergences en ce qui a trait aux résultats de l'étude. Par exemple, la sévérité de la maladie a été évaluée à l'aide de différents questionnaires de mesures. Ce qui sous-entend que la classification des patients dans leur état de santé respectif était basée sur différents critères, caractéristiques et données cliniques. Néanmoins, les indices de corrélation entre les questionnaires de mesure étaient élevés.

Finalement, il aurait été intéressant de stratifier les moyennes pondérées des mesures d'utilité, soit avant et après la mise en marché d'IFX. Cette stratification aurait pu permettre d'analyser si l'arrivée d'IFX sur le marché avait influencé la perception des répondants pour un état de santé donné. Cependant, il aurait été difficile de commenter avec certitude si la différence en termes d'utilité était attribuable à l'arrivée d'IFX sur le marché, à l'avancement des connaissances, à une meilleure prise en charge des patients ou tout simplement au type de répondants. Selon nos résultats, seulement 5 études ont été publiées entre 1990 et 2002, dont 4 ont été considérées pour le calcul des moyennes pondérées des mesures d'utilité. Ceci étant dit, il est fort probable que très peu de moyennes pondérées auraient pu être calculées pour l'ensemble des états de santé précédant la mise en marché d'IFX.

6.3.2 Deuxième partie du projet de recherche

Plusieurs limites ont été observées dans le deuxième volet de cette étude. D'une part, les moyennes pondérées des valeurs d'utilité ont été obtenues dans le cadre d'une revue systématique de la littérature et n'étaient pas limitées à celles de la population canadienne. Cette décision a été basée sur les résultats du premier volet, qui démontrent que très peu d'études ont été effectuées au Canada (3 études) dans le contexte de la MC (2 études), que ces études ont été effectuées il y a longtemps (1991, 1997 et 2000) et qu'aucune d'entre-elles n'ont estimé une mesure d'utilité à l'aide d'un questionnaire indirect. En optant de garder uniquement les mesures d'utilité collectées dans la population canadienne, il aurait été très difficile de comparer les mesures d'utilité entre les différents états de santé ainsi qu'entre les différentes méthodes de mesures.

D'autant plus, le choix du comparateur dans l'ACU ne reflétait pas l'intervention la plus susceptible d'être remplacée selon la pratique médicale actuelle. Au moment où IFX a été commercialisé pour le traitement de la MC, aucune autre intervention biologique n'était disponible. À cette époque, les TS étaient considérés comme les traitements les plus susceptibles d'être remplacés. Il faut également tenir compte que l'objectif du projet de recherche était d'évaluer

l'impact de la variation des mesures d'utilité sur le RCUI des traitements indiqués pour la MC. Ceci dit, l'horizon temporel, a été défini selon ce qui a été rapporté dans la littérature, tel que mentionné précédemment. IFX n'est remboursé que pour une autorisation initiale de 3 doses de 5mg/kg allant jusqu'à 12 mois de traitement. Le patient peut continuer son traitement sous IFX uniquement s'il est efficace et si le renouvellement est approuvé par le médecin traitant.(144, 145) Sachant que la MC est une maladie chronique, il aurait été possible d'opter pour un horizon temporel un peu plus long. Dans le cas où le modèle aurait été effectué sur un horizon temporel supérieur à un an, la modélisation aurait dû être effectuée à l'aide d'un arbre décisionnel jumelé à un modèle de Markov. L'ajout du modèle de Markov serait nécessaire puisqu'à long terme, les patients risquent de sauter d'un état de santé à l'autre. Un horizon temporel plus long aurait également étalé les coûts et les conséquences des alternatives étudiées, ce qui aurait pu avoir un impact sur les RCUIs. Il est peu probable que ces changements affecteraient de façon importante les conclusions de ce projet de recherche, puisque les RCUIs ne diffèrent pas grandement de ceux rapportés dans les ÉÉs en MC. En effet, les RCUIs d'IFX versus TS se retrouvent généralement tous au-delà du seuil de propension à payer de 50,000\$/QALY.

D'autre part, l'étude de Targan et al. était la seule étude qui présentait des résultats pour l'induction de la réponse clinique d'IFX + TS à la semaine 12. Donc, nous avons émis l'hypothèse que le pourcentage de répondants dans l'essai clinique serait équivalent au pourcentage de répondants de patients traités selon les schémas posologiques de la pratique canadienne. Les patients inclus dans les études cliniques doivent adhérer à plusieurs critères d'inclusion stricts, à certaines diètes, à certains dosages et à de nombreux rendez-vous de suivis fixes, ce qui ne reflète pas nécessairement ce qui se déroule en milieu de pratique réelle. Cependant, IFX est généralement administré dans des conditions propres aux centres d'infusions, ce qui pourrait favoriser un meilleur profil d'efficacité et d'adhérence au médicament.

Pour les patients traités sous IFX, il a été supposé que l'ensemble des patients seraient traités sous le biosimilaire d'IFX, Inflectra^{MC}, puisque Remicade[®] (IFX) n'est plus un traitement listé/remboursé pour le traitement de la MC depuis 2018 (exception des patients déjà sous le traitement original), et que Renflexis^{MC} n'a été listé qu'en décembre 2018. Il a également été considéré que tous les patients non-répondants à IFX + TS, après 3 mois (~12 semaines) de traitement, seraient traités sous TS jusqu'à la fin de l'étude. Cette hypothèse ne reflète pas nécessairement ce qui se produit en milieu de pratique médicale, puisque certains patients auraient

pu recevoir une augmentation de dose à 10mg/kg. Les patients non-répondants aux TS auraient également pu recevoir une augmentation de doses à partir de la semaine 12.

En ce qui concerne IFX, l'étude a été menée selon une approche qui vise à éviter le gaspillage de fiole. Étant donné qu'une fiole d'IFX (5mg/kg) comprend 100mg et que le poids des patients a été estimé à 70kg, 3,5 fioles ont été utilisées pour chaque dose. Sachant qu'un gaspillage de fiole pourrait être observé en pratique, les centres d'infusions peuvent avoir recours à un partage de fioles entre les patients. Cette hypothèse pourrait également se justifier par l'utilisation importante d'IFX dans le traitement de plusieurs maladies telles que la MC, la CU, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ainsi que le psoriasis en plaques. À l'inverse, si l'étude avait été menée selon une approche qui favorise le gaspillage de fiole, 4 fioles auraient été utilisées pour chaque administration d'une dose 5mg/kg, ce qui aurait grandement augmenté le RCUI d'IFX + TS versus Pb + TS. Chez les patients qui auraient pu avoir une augmentation de dose à 10mg/kg (7 fioles), suivant une non-réponse à la semaine 12, aucune perte de traitement n'aurait été entraînée.

Finalement, tous les paramètres incertains, à l'exception des mesures d'utilité, ont été testés dans les analyses de sensibilité et validés par les coauteurs. Ces analyses ont mesuré l'incertitude des paramètres à l'aide d'une distribution triangulaire en utilisant +/- 25% de la valeur de base pour définir les bornes inférieures et supérieures. Bien que cette distribution soit préconisée, elle peut se voir non représentative pour certaines variables, telles que le poids (kg). Ceci pourrait entre autres expliquer que le poids (kg) était le paramètre avec le plus grand impact sur le RCUI.

7. Perspectives futures

En tenant compte des deux volets de ce projet de maîtrise, les résultats ont permis d'identifier certaines perspectives futures à tenir compte dans le monde de la recherche évaluative en milieu de pratique réel et le monde de la recherche économique. D'abord, il serait très important d'établir un processus de standardisation fiable, quant au choix des mesures d'utilité pour la conception d'ÉÉs au Canada. Malgré les recommandations émises par l'ACMTS, aucune mesure d'utilité n'a été mesurée à l'aide d'un instrument de mesure indirect pour la MC, pour la CU ainsi que pour les MII en générale, dans un contexte canadien. Dans le même ordre d'idée, il serait fort intéressant de mettre en place une étude observationnelle qui permettra d'estimer les valeurs d'utilité à l'aide d'un instrument de mesure indirect, tel que EQ-5D. Ainsi, le choix de cet

instrument de mesure sera en lien avec les normes de l'ACMTS, et permettra de pondérer un résultat d'efficacité à l'aide de mesures d'utilité fiables. Cependant, il serait important d'établir des normes qui expliquent comment rapporter les mesures d'utilité : soit sous forme de moyennes ou de médianes et en fonction du type, ainsi que du nombre de répondants pour chacun des états de santé d'intérêts. Il serait également intéressant d'évaluer l'impact de la variation des mesures d'utilité sur les résultats des ACU qui reflètent la pratique médicale actuelle des MII, et d'autres champs thérapeutiques d'intérêts.

8. Conclusion

Le premier volet de ce projet de maîtrise a permis de démontrer que les mesures d'utilité variaient énormément selon l'état de santé et le degré de sévérité de la maladie, ainsi que le choix de l'instrument de mesure. Or, les mesures d'utilité dérivées de la méthode du TTO étaient très différentes de celles dérivées du EQ-5D, du VAS, du SG, du SF-6D et du AQoL. À l'aide des mesures d'utilité disponibles pour les états de santé propres à la MC, le deuxième volet de ce projet a démontré que la variation des mesures d'utilité avait un impact considérable sur le RCUI des traitements indiqués pour la MC. Considérant un seuil de propension à payer de 50 000 \$/QALY, IFX + TS n'était pas une stratégie coût efficace, peu importe le choix de la mesure d'utilité. Les décisions de remboursement auraient pu différer en fonction du pourcentage de réduction de prix estimé par les agences d'évaluations des médicaments et technologies de la santé et ce, dans le but d'obtenir un RCUI en dessous le seuil de propension à payer. D'ailleurs, IFX + TS aura plus de chance d'être remboursé pour une ACU qui considère des mesures d'utilité provenant de la méthode de TTO, comparativement aux autres méthodes (EQ-5D, VAS et SG). Bref, il est fortement conseillé que les preneurs de décisions tiennent compte des analyses de sensibilité, puisque ce sont ces types analyses qui permettront d'analyser l'impact de la variation des mesures d'utilité sur les RCUIs.

Bibliographie

1. Institut canadien d'information sur la santé. Tendances des dépenses nationales de santé, 1975 à 2017. Ottawa, ON : ICIS. 2017.
2. Kaplan GG, Bernstein CN, Coward S, Bitton A, Murthy SK, Nguyen GC, et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Epidemiology. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2018;2(Supplement_1):S6-S16.
3. Leddin D, Tamim H, Levy AR. Decreasing incidence of inflammatory bowel disease in eastern Canada: a population database study. *BMC gastroenterology*. 2014;14(1):140.
4. Coward S, Clement F, Benchimol E, Bernstein C, Bitton A, Carroll M, et al. A29 The Rising Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Canada: Analyzing the past to predict the future. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2018;1(suppl_2):47-8.
5. Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54. e42.
6. Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *Journal of Crohn's & colitis*. 2007;1(1):10-20. Epub 2007/09/01.
7. Becker HM, Grigat D, Ghosh S, Kaplan GG, Dieleman L, Wine E, et al. Living with inflammatory bowel disease: a Crohn's and Colitis Canada survey. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015;29(2):77-84.
8. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: current and future directions. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(3):348-54. e17.
9. Canadian Agency of Drug and Technology in Health Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada Ottawa(Ontario): 2017 ; . Disponible: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines_for_the_economic_evaluation_of_health_technologies_canada_4th_ed.pdf
10. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 4^e éd: Oxford university press; 2015.
11. Neumann Jv, Morgenstern O. *Theory of Games and Economic Behavior*, Sixtieth-Anniversary Edition. : Princeton University Press, New Jersey; 2007.
12. Robinson A LG, Jones-Lee M,. Visual analog scales, standard gambles, and relative risk aversion. *Medical Decision Making*. 2001;21(1):17-27.
13. Torrance GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal: a review. *Journal of health economics*. 1986;5(1):1-30.

14. Rabin R, Charro Fd. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine*. 2001;33(5):337-43.
15. Torrance GW, Feeny DH, Furlong WJ, Barr RD, Zhang Y, Wang Q. Multiattribute utility function for a comprehensive health status classification system: Health Utilities Index Mark 2. *Medical care*. 1996;34(7):702-22.
16. Feeny D, Furlong W, Torrance GW, Goldsmith CH, Zhu Z, DePauw S, et al. Multiattribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system. *Medical care*. 2002;40(2):113-28.
17. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *Journal of health economics*. 2002;21(2):271-92.
18. Sintonen H. The 15D-measure of health-related quality of life. II. Feasibility, reliability and validity of its valuation system. National Centre for Health Program Evaluation, Working Paper 42, Melbourne. 1995.
19. Hawthorne G, Richardson J, Osborne R. The Assessment of Quality of Life (AQoL) instrument: a psychometric measure of health-related quality of life. *Quality of Life Research*. 1999;8(3):209-24.
20. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*. 2002;347(6):417-29. Epub 2002/08/09.
21. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology*. 2006;12(30):4807-12. Epub 2006/08/29.
22. Kugathasan S, Fiocchi C. Progress in basic inflammatory bowel disease research. *Seminars in pediatric surgery*. 2007;16(3):146-53. Epub 2007/07/03.
23. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings*. 2006;81(11):1462-71. Epub 2006/11/24.
24. Longobardi T, Bernstein MD, Bitton MD, Panaccione MD, Glasgow MD, Tolomiczenko G. The Burden of Inflammatory Bowel Disease (IBD) in Canada 2008.
25. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 2017;389(10080):1741-55.
26. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, Rankin GB, Brooks RK. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1979;77(4):898-906.
27. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122(2):512-30.
28. Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
29. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on clinical investigation of medicinal products for the management of Crohn's disease EMEA website: 2000 [Cité le 12 mai 2019]. Disponible: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/228499en.pdf>

30. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey–Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(4):357-63.
31. Harvey R, Bradshaw J. A simple index of Crohn's-disease activity. *The Lancet*. 1980;315(8167):514.
32. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10080):1756-70. Epub 2016/12/05.
33. Crohn et Colite Canada. À propos de ces maladies: Colite ulcéreuse En ligne: AKA New Media Inc.; 2016 [16 octobre 2017]. Disponible: <https://crohnetcolite.ca/A-propos-de-ces-maladies/Que-sont-ces-maladies/Ulcerative-Colitis>
34. Crohn et Colite Canada. Traitements et médicaments: Chirurgie pour la Colite ulcéreuse En ligne: AKA New Media Inc.; 2016 [16 octobre 2017]. Disponible: <https://crohnetcolite.ca/Living-with-Crohn-s-Colitis/Treatments-medications/Surgery>
35. D'haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763-86.
36. Schroeder KW TW, Ilstrup DM,. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 1987;24;317(26):1625-9.
37. IG-IBD Scores. Calculators in Gastroenterology : [cité le 05 juin 2019]. Disponible: <https://www.igibdscores.it/en/info-mayo-full.html>
38. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(12):1660-6.
39. Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1894-8.
40. Poole CD CM, Nielsen SK, Currie CJ, Marteau P, . A comparison of physician-rated disease severity and patient reported outcomes in mild to moderately active ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010;1;4(3):275-82.
41. Higgins P, Schwartz M, Mapili J, Krokos I, Leung J, Zimmermann E. Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis. *Gut*. 2005;54(6):782-8.
42. Rachmilewitz DO. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*. 1989;14;298(6666):82-6.
43. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(12):1851-8.

44. Walmsley R, Ayres R, Pounder R, Allan R. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998;43(1):29-32.
45. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*. 2015;148(5):1035-58. e3.
46. Panaccione R, Steinhart AH, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, Targownik L, et al. Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for the management of luminal Crohn's disease. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2019;2(3):e1-e34.
47. Ferring Inc. Monographie de produit : Budésónide (Cortiment MMX) En ligne: 2016 [cité le Novembre 24 2019]. Disponible: https://www.ferring.ca/media/1039/cortiment-pm-control-no-183534-en_17jun2016-pdf.pdf
48. APOTEX Inc. Monographie de produit: Apo-Prednisone En ligne: 2015 [cité le 14 juin 2019]. Disponible: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00031295.PDF
49. APOTEX Inc. Monographie de produit: Apo-Azathioprine En ligne: 2014 [cité le 16 juin 2018]. Disponible: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00028551.PDF
50. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 1995;123(2):132-42.
51. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013(4).
52. APOTEX Inc. Monographie de produit: Apo-Méthotrexate En ligne: 2018 [cité le 16 juin 2019]. Disponible: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00047426.PDF
53. Ferring Inc. Monographie de produit: Mesalazine En ligne: 2017 [cité le 16 juin 2019]. Disponible: <https://www.ferring.ca/media/1035/pentasa-pm-may-2-2018.pdf>
54. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Mesalamine (5-aminosalicylic acid, 5-ASA) En ligne: 2010 [cité le 15 juillet 2019]. Disponible: <http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/mezavant.pdf>
55. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122(1):44-54. Epub 2002/01/10.
56. Scribano ML, Prantera C. Use of antibiotics in the treatment of Crohn's disease. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(5):648-53. Epub 2013/02/23.
57. Auro Pharma Inc. Monographie de Produit: Auro-Ciprofloxacine : En ligne; 2018 ; . Disponible: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044759.PDF
58. Siegel SA, Shealy DJ, Nakada MT, Le J, Woulfe DS, Probert L, et al. The mouse/human chimeric monoclonal antibody cA2 neutralizes TNF in vitro and protects transgenic mice from cachexia and TNF lethality in vivo. *Cytokine*. 1995;7(1):15-25.

59. Boussiotis VA, Nadler LM, Strominger JL, Goldfeld AE. Tumor necrosis factor alpha is an autocrine growth factor for normal human B cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(15):7007-11.
60. Cope AP, Londei M, Chu NR, Cohen S, Elliott MJ, Brennan FM, et al. Chronic exposure to tumor necrosis factor (TNF) in vitro impairs the activation of T cells through the T cell receptor/CD3 complex; reversal in vivo by anti-TNF antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(2):749-60.
61. Janssen Inc. Monographie de produit: Infliximab En ligne: 2019 [cité le 20 avril 2019]. Disponible: https://www.janssen.com/canada/sites/www_janssen_com_canada/files/prod_files/live/remicade_cpmf.pdf
62. Pfizer Canada SRI. Monographie de produit: Infliximab (Inflectra) En ligne: 2019 [cité le 22 juillet 2019]. Disponible: https://www.pfizer.ca/sites/default/files/201909/INFLECTRA_PM_F_220321_28Aug2019.pdf
63. Hospira Healthcare Corporation. Monographie de produit: Infliximab (Remsima) En ligne: 2016 [cité le 22 juillet 2019]. Disponible: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00036007.PDF
64. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *The New England journal of medicine*. 1997;337(15):1029-35. Epub 1997/10/09.
65. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(23):2462-76.
66. AbbVie Corporation. Monographie de produit: Adalimumab En ligne: 2018 [cité le 20 avril 2019]. Disponible: https://www.abbvie.ca/content/dam/abbviecorp/ca/fr/docs/HUMIRA_PM_FR.pdf
67. Takeda Canada Inc. Monographie de produit: Vedolizumab En ligne: 2017 [cité le 20 mai 2019]. Disponible: <http://www.takedacanada.com/siteassets/fr-ca/home/what-we-do/nos-medicaments/entyvio-pm-fre-03may2017-c.pdf>
68. Janssen Inc. Monographie de produit: Ustekinumab En ligne: 2018 [cité le 12 juillet 2019]. Disponible: https://www.janssen.com/canada/sites/www_janssen_com_canada/files/prod_files/live/stelara_cpmf.pdf
69. Janssen Inc. Health Canada Approves New Indication for STELARA®* (ustekinumab) for the Treatment of Adults with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis : 2020 [cité le 14 avril 2020]. Disponible: https://www.janssen.com/canada/sites/www_janssen_com_canada/files/health_canada_approves_new_indication_for_stelara_for_the_treatment_of_adults_with_moderately_to_severely_active_ulcerative_colitis.pdf

70. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(15):1383-95.
71. Colman RJ, Rubin DT. Optimal doses of methotrexate combined with anti-TNF therapy to maintain clinical remission in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015;9(4):312-7.
72. Crohn et Colite Canada. À la fine pointe: Les interventions chirurgicales pour les personnes atteintes de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse En ligne: 2017 [cité le 3 aout 2019]. Disponible: https://crohnetcolite.ca/Crohns_and_Colitis/documents/french-brochures/2017-Cutting-Edge-FR-LR.pdf
73. Eustace GJ, Melmed GY. Therapy for Crohn's disease: a review of recent developments. *Current gastroenterology reports*. 2018;20(5):19.
74. Canadian Agency of Drug and Technology in Health. Early Biologic Treatment versus Conventional Treatment for the Management of Crohn's Disease: A Review of Comparative Clinical Effectiveness and CostEffectiveness Online: 2019 ; . Disponible: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RD0050_Early_Biologics_Crohn%27s_Final.pdf
75. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2018;113(4):481-517.
76. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: medical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;14(1):4-22.
77. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114(3):384-413.
78. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(7):769-84.
79. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part I. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):742-51. Epub 2018/03/22.
80. Graff LA, Walker JR, Lix L, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, et al. The relationship of inflammatory bowel disease type and activity to psychological functioning and quality of life. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(12):1491-501. e1.
81. Haapamäki J, Roine RP, Sintonen H, Kolho KL. Health-related quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease related to disease activity. *Journal of paediatrics and child health*. 2011;47(11):832-7.

82. Knez R, Franciskovic T, Samarin RM, Niksic M. Parental quality of life in the framework of paediatric chronic gastrointestinal disease. *Collegium antropologicum*. 2011;35 Suppl 2:275-80. Epub 2012/01/10.
83. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2015;12(12):720.
84. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017;390(10114):2769-78.
85. Rocchi A, Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Feagan B, Panaccione R, et al. Inflammatory bowel disease: a Canadian burden of illness review. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012;26(11):811-7.
86. Benchimol EI, Manuel DG, Guttman A, Nguyen GC, Mojaverian N, Quach P, et al. Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: a population-based cohort study of epidemiology trends. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(10):1761-9.
87. Podolsky D. Inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(6):417-29.
88. Crohn et Colite Canada. 2018 Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada. En ligne: 2018 2018.
89. Institut canadien d'information sur la santé. Dépenses en médicaments prescrits au Canada: regard sur les régimes publics d'assurance-médicaments. Ottawa, ON: ICIS. 2016.
90. Loomes DE, Teshima C, Jacobs P, Fedorak R. Health care resource use and costs for Crohn's disease before and after infliximab therapy. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011;25(9):497-502.
91. Dan A, Boutros M, Nedjar H, Kopylov U, Afif W, Khalil MA, et al. Cost of ulcerative colitis in Quebec, Canada: A retrospective cohort study. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(8):1262-71.
92. Bernstein CN, Longobardi T, Finlayson G, Blanchard JF. Direct medical cost of managing IBD patients: A Canadian population-based study. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(8):1498-508.
93. Kuenzig ME, Lee L, El-Matary W, Weizman AV, Benchimol EI, Kaplan GG, et al. The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: indirect costs of IBD care. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2018;2(Supplement_1):S34-S41.
94. Gunnarsson C, Chen J, Rizzo JA, Ladapo JA, Naim A, Lofland JH. The employee absenteeism costs of inflammatory bowel disease: evidence from US National Survey Data. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2013;55(4):393-401. Epub 2012/12/13.
95. Statistics Canada. Average usual hours and wages by selected characteristics, monthly, unadjusted for seasonality Online: 2019 [cité le July 17th 2019]. Disponible: <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tb11/en/cv.action?pid=1410032002>

96. Institut national en santé et en services sociaux. Guide de soumission d'une demande à l'INESSS Québec : 2017 ; . Disponible: http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Fiches_inscription/Guide_soumission.pdf.
97. Lachaine J. Beauchemin C. Analyse décisionnelle. 2017.
98. Lachaine J. Beauchemin C. Analyse décisionnelle 2e Partie. 2017.
99. Lachaine J BC. Mesure des aspects qualitatifs des interventions de santé: Mesure des préférences. 2017.
100. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *British medical bulletin*. 2010;96(1):5-21.
101. Torrance GW, Furlong W, Feeny D, Boyle M. Multi-attribute preference functions. *Pharmacoeconomics*. 1995;7(6):503-20.
102. Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G. The Health Utilities Index (HUI®): concepts, measurement properties and applications. *Health and quality of life outcomes*. 2003;1(1):54.
103. Hanmer J. Predicting an SF-6D preference-based score using MCS and PCS scores from the SF-12 or SF-36. *Value in Health*. 2009;12(6):958-66.
104. Richardson J, Iezzi A, Khan MA, Maxwell A. Validity and reliability of the Assessment of Quality of Life (AQoL)-8D multi-attribute utility instrument. *The Patient-Patient-Centered Outcomes Research*. 2014;7(1):85-96.
105. Richardson J, Sinha K, Iezzi A, Khan MA. Modelling utility weights for the Assessment of Quality of Life (AQoL)-8D. *Quality of Life Research*. 2014;23(8):2395-404.
106. Brazier J, Ratcliffe J, J S, and Tsuchiya A. *Measuring and Valuing Health Benefits for Economic Evaluation*. 2^e éd. OXFORD University Press 2017.
107. Nord E, Daniels N, Kamlet M. QALYs: some challenges. *Value in Health*. 2009;12:S10-S5.
108. Weinstein MC, Torrance G, McGuire A. QALYs: the basics. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2009;12 Suppl 1:S5-9. Epub 2009/03/11.
109. Nord E. Health status index models for use in resource allocation decisions: a critical review in the light of observed preferences for social choice. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 1996;12(1):31-44.
110. Bombardier C, Wolfson A, Sinclair A, McGreer A. Comparison of three preference measurement methodologies in the evaluation of a functional status index. *Choices in Health Care: University of Toronto, Toronto*; 1982.
111. Marra C, Marion S, Guh D, Najafzadeh M, Wolfe F, Esdaile J, et al. Not all "quality-adjusted life years" are equal. *Journal of clinical epidemiology*. 2007;60(6):616-24.

112. Pillai N, Dusheiko M, Burnand B, Pittet V. A systematic review of cost-effectiveness studies comparing conventional, biological and surgical interventions for inflammatory bowel disease. *PloS one*. 2017;12(10):e0185500.
113. Jean L, Audrey M, Beauchemin C. Economic evaluations of treatments for inflammatory bowel diseases: A literature review. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;2018.
114. Gherardi A, Roze S, Kuijvenhoven J, Ghatnekar O, Yip Sonderegger YL. Budesonide with multi-matrix technology as second-line treatment for ulcerative colitis: evaluation of long-term cost-effectiveness in the Netherlands. *Journal of medical economics*. 2018;21(9):869-77. Epub 2018/06/03.
115. Hernandez L, Kuwabara H, Shah A, Yamabe K, Burnett H, Fahrbach K, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Vedolizumab Compared with Other Biologics in Anti-TNF-Naive Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis in Japan. *Pharmacoeconomics*. 2019. Epub 2019/09/26.
116. Lohan C, Diamantopoulos A, LeReun C, Wright E, Bohm N, Sawyer LM. Tofacitinib for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review, network meta-analysis and economic evaluation. *BMJ open gastroenterology*. 2019;6(1):e000302. Epub 2019/08/16.
117. Milev S, DiBonaventura MD, Quon P, Wern Goh J, Bourret J, Peeples-Lamirande K, et al. An economic evaluation of tofacitinib for the treatment of moderately-to-severely active ulcerative colitis: modeling the cost of treatment strategies in the United States. *Journal of medical economics*. 2019;22(9):859-68. Epub 2019/04/24.
118. Parker B, Buchanan J, Wordsworth S, Keshav S, George B, East JE. Surgery versus surveillance in ulcerative colitis patients with endoscopically invisible low-grade dysplasia: a cost-effectiveness analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2017;86(6):1088-99.e5. Epub 2017/09/09.
119. Scott FI, Shah Y, Lasch K, Luo M, Lewis JD. Assessing the Optimal Position for Vedolizumab in the Treatment of Ulcerative Colitis: A Simulation Model. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2018;24(2):286-95.
120. Stern S, Ward AJ, Saint-Laurent Thibault C, Camacho F, Rahme E, Naessens D, et al. Cost-effectiveness of golimumab for the treatment of patients with moderate-to-severe ulcerative colitis in Quebec using a patient level state transition microsimulation. *Journal of medical economics*. 2018;21(1):27-37. Epub 2017/08/24.
121. Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, Montoiro-Allue R, Lopez-Del Val A. Cost-effectiveness analysis of infliximab, adalimumab, golimumab and vedolizumab for moderate to severe ulcerative colitis in Spain. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2018;18(3):321-9. Epub 2017/12/02.
122. Wilson MR, Azzabi Zouraq I, Chevrou-Severac H, Selby R, Kerrigan MC. Cost-effectiveness of vedolizumab compared with conventional therapy for ulcerative colitis patients in the UK. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR*. 2017;9:641-52. Epub 2017/10/31.

123. Wilson MR, Bergman A, Chevrou-Severac H, Selby R, Smyth M, Kerrigan MC. Cost-effectiveness of vedolizumab compared with infliximab, adalimumab, and golimumab in patients with ulcerative colitis in the United Kingdom. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2018;19(2):229-40. Epub 2017/03/09.
124. Wu B, Wang Z, Zhang Q. Cost-Effectiveness of Different Strategies for the Treatment of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(11):2291-302. Epub 2018/05/03.
125. Zhang T, Xiang J, Cui B, He Z, Li P, Chen H, et al. Cost-effectiveness analysis of fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease. *Oncotarget*. 2017;8(51):88894-903.
126. Baji P, Gulacsi L, Brodsky V, Vegh Z, Danese S, Irving PM, et al. Cost-effectiveness of biological treatment sequences for fistulising Crohn's disease across Europe. *United European Gastroenterology Journal*. 2018;6(2):310-21.
127. Bolin K, Hertervig E, Louis E. The Cost-effectiveness of Biological Therapy Cycles in the Management of Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2019;13(10):1323-33. Epub 2019/03/21.
128. Candia R, Naimark D, Sander B, Nguyen GC. Cost-utility Analysis: Thiopurines Plus Endoscopy-guided Biological Step-up Therapy is the Optimal Management of Postoperative Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(11):1930-40. Epub 2017/10/12.
129. de Groof EJ, Stevens TW, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bosmans JE, van Dongen JM, et al. Cost-effectiveness of laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab treatment of terminal ileitis in Crohn's disease: the LIR!C Trial. *Gut*. 2019;68(10):1774-80. Epub 2019/06/25.
130. Hansson-Hedblom A, Almond C, Borgstrom F, Sly I, Enksson D, Troelsgaard Buchholt A, et al. Cost-effectiveness of ustekinumab in moderate to severe Crohn's disease in Sweden. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2018;16 (1) (no pagination)(28).
131. Holko P, Kawalec P, Pilc A. Cost-Effectiveness Analysis of Crohn's Disease Treatment with Vedolizumab and Ustekinumab After Failure of Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonist. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(7):853-65. Epub 2018/04/19.
132. Pillai N, Lupatsch JE, Dusheiko M, Schwenkglenks M, Maillard M, Sutherland CS, et al. Evaluating the cost-effectiveness of early compared to late or no biologic treatment to manage Crohn's disease using real world data. *Journal of Crohn's & colitis*. 2019. Epub 2019/10/21.
133. Rencz F, Gulacsi L, Pentek M, Gecse KB, Dignass A, Halfvarson J, et al. Cost-utility of biological treatment sequences for luminal Crohn's disease in Europe. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2017;17(6):597-606. Epub 2017/04/25.
134. Severs M, Oldenburg B, van Bodegraven AA, Siersema PD, Mangen MJ, initiative of Cs, et al. The Economic Impact of the Introduction of Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(3):289-96.
135. Blackhouse G, Assasi N, Xie F, Marshall J, Irvine EJ, Gaebel K, et al. Canadian cost-utility analysis of initiation and maintenance treatment with anti-TNF- α drugs for refractory Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012;6(1):77-85.

136. Marshall J, Blackhouse G, Goeree R, Brazier N, Irvine E, Faulkner L, et al. Infliximab for the treatment of Crohn's disease: a systematic review and cost–utility analysis. Technology report. 2002(24):2.
137. Xie F, Blackhouse G, Assasi N, Gaebel K, Robertson D, Goeree R. Cost-utility analysis of infliximab and adalimumab for refractory ulcerative colitis. Cost effectiveness and resource allocation : C/E. 2009;7:20. Epub 2009/12/17.
138. Gregor JC, McDonald JW, Klar N, Wall R, Atkinson K, Lamba B, et al. An evaluation of utility measurement in Crohn's disease. Inflammatory bowel diseases. 1997;3(4):265-76.
139. Arseneau KO, Sultan S, Provenzale DT, Onken J, Bickston SJ, Foley E, et al. Do patient preferences influence decisions on treatment for patients with steroid-refractory ulcerative colitis? Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2006;4(9):1135-42.
140. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Pharmacoeconomic Guidelines Around The World En ligne: 2019 [cité le 22 juillet 2019]. Disponible: <https://tools.ispor.org/peguidelines/>
141. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 : 2019. Cochrane 2019 [modifié le juillet 2019]. Disponible: www.training.cochrane.org/handbook.
142. Marshall J, Blackhouse G, Goeree R, Brazier N, Irvine EJ, O'Brien BJ. Clinical and economic assessment: infliximab for the treatment of Crohn's disease. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Technology. 2002.
143. Canadian Agency of Drug and Technology in Health. Technology Report: Infliximab for the Treatment of Crohn's Disease: A Systematic Review and Cost-Utility Analysis En ligne: 2002 ; . Disponible: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/122_infliximab_tr_e.pdf
144. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des Médicaments En ligne: 2019 [cité le 8 novembre 2019]. Disponible: http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/2019/liste_med_2019_10_02_fr.pdf
145. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Ontario Drug Benefit Formulary/Comparative Drug Index En ligne: 2019 [cité le 16 juillet 2019]. Disponible: <https://www.formulary.health.gov.on.ca/formulary/>
146. Janssen Inc. Monographie de produit: Infliximab (remicade) : En ligne; 2017 [cité le 24 avril 2020]. Disponible: https://crohnsandcolitis.ca/Crohns_and_Colitis/images/living-with-crohns-colitis/REMICADE-MONOGRAPH.PDF
147. Ministry of Health and Long Term Care. Schedule of Benefits - Physician Services Under the Health Insurance Act : 2018 ; . Disponible: http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/ohip/sob/physserv/sob_master20181115.pdf
148. Ontario Ministry of Health. Schedule of Facility Fees: For Independent Health Facilities En ligne: 2019 [modifié le 01 octobre 2019; cité le 16 juillet 2019]. Disponible: http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/ohip/sob/facility/indep_health_facilities.pdf

149. Ministry of Health: Ontario Health Insurance Plan Laboratories and Genetics Branch. Schedule of Benefits for Laboratory Services En ligne: 2019 [modifié le 01 juillet 2019; cité le 16 juillet 2019]. Disponible: http://health.gov.on.ca/en/pro/programs/ohip/sob/lab/lab_mn2019.pdf
150. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Ontario Case Costing Analysis Tool En ligne: 2017-2018 [cité le 22 juillet 2019]. Disponible: <https://hsimi.ca/occp/occpreports/>
151. Louis E, Collard A, Oger A, Degroote E, El Yafi FAN, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001;49(6):777-82.
152. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2015;21(1):21.
153. Stawczyk-Eder K, Eder P, Lykowska-Szuber L, Krela-Kazmierczak I, Klimczak K, Szymczak A, et al. Is faecal calprotectin equally useful in all Crohn's disease locations? A prospective, comparative study. *Archives of medical science: AMS*. 2015;11(2):353.
154. Hughes E. Right-sided colitis. *Gut*. 1963;4(4):316-21.
155. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2005;19(Suppl A):5A-36A.
156. Rao SS HC, Read NW, Mar 1;29(3):342-5. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 1988;29(3)(1):342-45.
157. Ott C SJ, . Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nature Reviews of Gastroenterology and Hepatology*. 2013;10:585-95.
158. Wilson A RE, Ofman J, . 2004 Apr 5;116(7):44-9. Prevalence and outcomes of anaemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *The American journal of medicine*. 2004;116(7):44-9.
159. Irvine EJ FB, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A, Kinnear D, Saibil F, McDonald JW, . Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. . *Gastroenterology*. 1994;1;106(2):287-96.
160. International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Pharmacoeconomic Guidelines Around The World Online: 2018 [cité le August 16 2019]. Disponible: <https://tools.ispor.org/peguidelines/>
161. Ara R PT, Mukuria C, Chevrou-Severac H, Rowen D, Azzabi-Zouraq I, Paisley S, Young T, van Hout B, Brazier J, . Sourcing and using appropriate health state utility values in economic models in health care. . *PharmacoEconomics*. ;1;35(1):7-9.
162. Torrance GW, Thomas WH, Sackett DL. A utility maximization model for evaluation of health care programs. *Health services research*. 1972;7(2):118.

163. Torrance GW. Social preferences for health states: an empirical evaluation of three measurement techniques. *Socio-economic planning sciences*. 1976;10(3):129-36.
164. Canadian Agency of Drug and Technology in Health. Strings Attached: CADTH's Database Search Filters : 2019 ; . Disponible: <https://www.cadth.ca/resources/finding-evidence/strings-attached-cadths-database-search-filters>
165. Malinowski KP, Kawalec P. Health utility of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2016;16(4):441-53.
166. McLeod RS, Churchill DN, Lock AM, Vanderburgh S, Cohen Z. Quality of life of patients with ulcerative colitis preoperatively and postoperatively. *Gastroenterology*. 1991;101(5):1307-13.
167. Alrubaiy L, Cheung WY, Dodds P, Hutchings HA, Russell IT, Watkins A, et al. Development of a short questionnaire to assess the quality of life in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(1):66-76.
168. Bodger K, Ormerod C, Shackcloth D, Harrison M. Development and validation of a rapid, generic measure of disease control from the patient's perspective: The IBD-control questionnaire. *Gut*. 2014;63(7):1092-102.
169. Andersson P, Olaison G, Bendtsen P, Myrelid P, Sjodahl R. Health related quality of life in Crohn's proctocolitis does not differ from a general population when in remission. *Colorectal Disease*. 2003;5(1):56-62.
170. Benedini V, Caporaso N, Corazza GR, Rossi Z, Fornaciari G, Cottone M, et al. Burden of Crohn's disease: Economics and quality of life aspects in Italy. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2012;4(1):209-18.
171. Buxton MJ, Lacey LA, Feagan BG, Niecko T, Miller DW, Townsend RJ. Mapping from disease-specific measures to utility: An analysis of the relationships between the inflammatory bowel disease questionnaire and Crohn's disease activity index in Crohn's disease and measures of utility. *Value in Health*. 2007;10(3):214-20.
172. Gibson PR, Weston AR, Shann A, Florin THJ, Lawrance IC, MacRae FA, et al. Relationship between disease severity, quality of life and health-care resource use in a cross-section of Australian patients with Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2007;22(8):1306-12.
173. Greenberg D, Schwartz D, Vardi H, Friger M, Sarid O, Slonim-Nevo V, et al. Health-Related Utility Weights in a Cohort of Real-World Crohn's Disease Patients. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(12):1138-45.
174. Gregor JC, McDonald JW, Klar N, Wall R, Atkinson K, Lamba B, et al. An evaluation of utility measurement in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 1997;3(4):265-76.
175. Huaman JW, Casellas F, Borrueal N, Pelaez A, Torrejon A, Castells I, et al. Cutoff values of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire to predict a normal health related quality of life. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010;4(6):637-41.

176. Holko P, Kawalec P, Mossakowska M, Pilc A. Health-related quality of life impairment and indirect cost of Crohn's disease: a self-report study in Poland. *PloS one*. 2016;11(12):e0168586.
177. Mozzi A, Meregaglia M, Lazzaro C, Tornatore V, Belfiglio M, Fattore G. A comparison of EuroQol 5-dimension health-related utilities using Italian, UK, and US preference weights in a patient sample. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2016;8:267-74.
178. Stark RG, Reitmeir P, Leidl R, König HH. Validity, reliability, and responsiveness of the EQ-5D in inflammatory bowel disease in Germany. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(1):42-51.
179. Kennedy ED, Detsky AS, Llewellyn-Thomas HA, O'Connor BI, Varkul M, Steinhart AH, et al. Can the standard gamble be used to determine utilities for uncertain health states? An example using postoperative maintenance therapy in Crohn's disease. *Medical Decision Making*. 2000;20(1):72-8.
180. Leidl R, Reitmeir P, Knig HH, Stark R. The performance of a value set for the EQ-5D based on experienced health states in patients with inflammatory bowel disease. *Value in Health*. 2012;15(1):151-7.
181. Arseneau KO, Cohn SM, Cominelli F, Connors AF. Cost-utility of initial medical management for Crohn's disease perianal fistulae. *Gastroenterology*. 2001;120(7):1640-56.
182. Saro C, Ceballos D, Munoz F, de la Coba C, Aguilar MD, Lazaro P, et al. Clinical status, quality of life, and work productivity in Crohn's disease patients after one year of treatment with adalimumab. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2017;109(2):122-9. Epub 2016/12/28.
183. Feagan BG, Coteur G, Tan S, Keininger DL, Schreiber S. Clinically meaningful improvement in health-related quality of life in a randomized controlled trial of certolizumab pegol maintenance therapy for crohn's disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2009;104(8):1976-83.
184. Byrne CM, Solomon MJ, Young JM, Selby W, Harrison JD. Patient preferences between surgical and medical treatment in Crohn's disease. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2007;50(5):586-97.
185. Kawalec P, Stawowczyk E, Mossakowska M, Pilc A. Disease activity, quality of life, and indirect costs of ulcerative colitis in Poland. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2017;12(1):60-5.
186. Panes J, Domenech E, Peris MA, Nos P, Riestra S, Julia de Paramo B, et al. Association between disease activity and quality of life in ulcerative colitis: Results from the CRONICA-UC study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(11):1818-24.
187. Kawalec P, Stawowczyk E. Relationship between physician-based assessment of disease activity, quality of life, and costs of ulcerative colitis in Poland. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2018;13(1):61-8.
188. Poole CD, Connolly MP, Nielsen SK, Currie CJ, Marteau P. A comparison of physician-rated disease severity and patient reported outcomes in mild to moderately active ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010;4(3):275-82.

189. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, Clement C, Cohen D, Grey M, et al. Comparison Of infliximab and ciclosporin in STeroid Resistant Ulcerative Colitis: Pragmatic randomised trial and economic evaluation (CONSTRUCT). *Health Technology Assessment*. 2016;20(44):1-322.
190. Gibson PR, Vaizey C, Black CM, Nicholls R, Weston AR, Bampton P, et al. Relationship between disease severity and quality of life and assessment of health care utilization and cost for ulcerative colitis in Australia: a cross-sectional, observational study. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(7):598-606.
191. Vaizey CJ, Gibson PR, Black CM, Nicholls RJ, Weston AR, Gaya DR, et al. Disease status, patient quality of life and healthcare resource use for ulcerative colitis in the UK: An observational study. *Frontline Gastroenterology*. 2014;5(3):183-9.
192. Tolkien Z, Pereira DI, Prassmayer L, Fitt E, Pot G, Greenfield SM, et al. Dietary iron does not impact the quality of life of patients with quiescent ulcerative colitis: an observational study. *Nutr J*. 2013;12:152.
193. Connolly MP, Poole CD, Currie CJ, Marteau P, Nielsen SK. Quality of life improvements attributed to combination therapy with oral and topical mesalazine in mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Digestion*. 2009;80(4):241-6.
194. Feagan BG, Patel H, Colombel JF, Rubin DT, James A, Mody R, et al. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(2):264-75. Epub 2016/11/20.
195. Travis S, Feagan B, Peyrin-Biroulet L, Panaccione R, Danese S, Lazar A, et al. Effect of adalimumab on clinical outcomes and health-related quality of life amongst patients with ulcerative colitis in a clinical practice setting: Results from INSPIRADA. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;10 (Supplement 1):S391-S2.
196. Kuruvilla K, Osler T, Hyman NH. A comparison of the quality of life of ulcerative colitis patients after IPAA vs Ileostomy. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2012;55(11):1131-7.
197. Muir A, Edwards L, Sanders L, Bollinger R, Koruda M, Bachwich D, et al. A prospective evaluation of health-related quality of life after ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(5):1480-5.
198. Gibson PR VC, Black CM, Nicholls R, Weston AR, Bampton P, Sparrow M, Lawrance IC, Selby WS, Andrews JM, Walsh AJ,. Relationship between disease severity and quality of life and assessment of health care utilization and cost for ulcerative colitis in Australia: a cross-sectional, observational study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;1;8(7):598-606.
199. Richardson G, Sculpher M, Kennedy A, Nelson E, Reeves D, Roberts C, et al. Is self-care a cost-effective use of resources? Evidence from a randomized trial in inflammatory bowel disease. *J Health Serv Res Policy*. 2006;11(4):225-30.
200. Sherman M, Tsynman DN, Kim A, Arora J, Pietras T, Messing S, et al. Sustained improvement in health-related quality of life measures in patients with inflammatory bowel disease receiving prolonged anti-tumor necrosis factor therapy. *Journal of Digestive Diseases*. 2014;15(4):174-9.

201. Holko P, Kawalec P, Mossakowska M. Quality of life related to oral, subcutaneous, and intravenous biologic treatment of inflammatory bowel disease: A time trade-off study. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;30(2):174-80.
202. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine JE, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflammatory bowel diseases*. 2000;6(1):8-15.
203. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(7):1559.
204. Richard ME SM, Beauchemin C, Lachaine J, . Assessing the Impact of Various Utility Values on the Incremental Cost-Utility Ratio of Treatments Indicated for Crohn's Disease. Data on file. 2019.
205. Sadowski DC, Bernstein CN, Bitton A, Croitoru K, Fedorak RN, Griffiths A. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: The use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009;23(3):185-202.
206. Hatzwell AJ, Bullement A, Briggs A, Paulden M, Stevenson MD. Probabilistic Sensitivity Analysis in Cost-Effectiveness Models: Determining Model Convergence in Cohort Models. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(12):1421-6. Epub 2018/07/28.
207. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Ontario Drug Benefit Formulary/Comparative Drug Index En ligne: 2019 [cité le 8 novembre 2019]. Disponible: http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/2019/liste_med_2019_10_02_fr.pdf
208. Malinowski KP, Kawalec P. Health utility of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2016;16(4):441-53.
209. NICE Decision Support Unit. EQ5D - Executive Summary : 2010 [cité le 19 avril 2020]. Disponible: <http://nicedsu.org.uk/methods-development/eq5d/>
210. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Évaluations des médicaments aux fins d'inscription : 2018 [cité le 22 décembre 2019]. Disponible: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Processus/evolution_des_modalit%C3%A9s_Rx_juillet2018.pdf
211. Canadian Agency of Drug and Technology in Health. Consultation on Recommendation Framework for CADTH Common Drug Review and pan-Canadian Oncology Drug Review Programs En ligne: 2015 [cité le 8 janvier 2019]. Disponible: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/consult/recommendations_consultation_document.pdf
212. Papaioannou D, Brazier J, Paisley S. Systematic searching and selection of health state utility values from the literature. *Value in health*. 2013;16(4):686-95.

213. Casellas F, Lopez-Vivancos J, Badia X, Vilaseca J, Malagelada JR. Impact of surgery for Crohn's disease on health-related quality of life. *American Journal of Gastroenterology*. 2000;95(1):177-82.
214. Casellas F, Arenas J, Baudet J, Fábregas S, García N, Gelabert J, et al. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. *Inflammatory bowel diseases*. 2005;11(5):488-96.
215. Casellas F, Vivancos JL, Sampedro M, Malagelada JR. Relevance of the phenotypic characteristics of Crohn's disease in patient perception of health-related quality of life. *American Journal of Gastroenterology*. 2005;100(12):2737-42.
216. Casellas F, Rodrigo L, Nino P, Pantiga C, Riestra S, Malagelada JR. Sustained improvement of health-related quality of life in Crohn's disease patients treated with infliximab and azathioprine for 4 years. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2007;13(11):1395-400.
217. Casellas F, Barreiro De Acosta M, Iglesias M, Robles V, Nos P, Aguas M, et al. Mucosal healing restores normal health and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012;24(7):762-9.
218. Tillinger W, Mittermaier C, Lochs H, Moser G. Health-related quality of life in patients with Crohn's disease: Influence of surgical operation - A prospective trial. *Digestive Diseases and Sciences*. 1999;44(5):932-8.
219. Brown LK, Waljee AK, Higgins PDR, Waljee JF, Morris AM. Proximity to disease and perception of utility: Physicians' vs patients' assessment of treatment options for ulcerative colitis. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2011;54(12):1529-36.
220. Byrne CM, Tan KK, Young JM, Selby W, Solomon MJ. Patient and clinician preferences for surgical and medical treatment options in ulcerative colitis. *Colorectal Disease*. 2014;16(4):285-92.
221. Richards DM, Hughes SA, Irving MH, Scott NA. Patient quality of life after successful restorative proctocolectomy is normal. *Colorectal Disease*. 2001;3(4):223-6.
222. Van Der Valk ME, Mangen MJJ, Severs M, Van Der Have M, Dijkstra G, Van Bodegraven AA, et al. Comparison of costs and quality of life in ulcerative colitis patients with an ileal pouch-anal anastomosis, ileostomy and anti-TNFalpha therapy. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015;9(11):1016-23.
223. van Gennep S, Sahami S, Buskens CJ, van den Brink GR, Ponsioen CY, D'Hoore A, et al. Comparison of health-related quality of life and disability in ulcerative colitis patients following restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis versus anti-tumor necrosis factor therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(3):338-44.
224. Waljee AK, Higgins PD, Waljee JF, Tujios SR, Saxena A, Brown LK, et al. Perceived and actual quality of life with ulcerative colitis: a comparison of medically and surgically treated patients. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(4):794.

225. Engelmann G, Erhard D, Petersen M, Parzer P, Schlarb AA, Resch F, et al. Health-related quality of life in adolescents with inflammatory bowel disease depends on disease activity and psychiatric comorbidity. *Child psychiatry and human development*. 2015;46(2):300-7.
226. Priest VL, Begg EJ, Gardiner SJ, Frampton CM, Gearry RB, Barclay ML, et al. Pharmacoeconomic analyses of azathioprine, methotrexate and prospective pharmacogenetic testing for the management of inflammatory bowel disease. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(8):767-81.

Annexe 1 : Stratégie de recherche

Tableau 10 : Stratégie Medline (1946–2018)

Concept	Description du concept	Mots-clés et MeSH	Énoncés de recherche
A	Inflammatory Bowel Disease	IBD	exp Inflammatory Bowel Diseases/ (ulcerative colitis OR Crohn*).mp.
B	Questionnaires	Hybrid questionnaires	(health status OR health status ind* OR sf6 OR sf 6 OR short form 6 OR shortform 6 OR sf six OR sfsix OR shortform six OR short form six OR shortform6 OR short OR health indices OR health utility index OR health utility indices OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR eq OR euroqol OR euro qol OR eq5d OR eq 5d OR eq-5d OR euroqual OR euro qual).ti,ab,kf,hw.
C	Quality adjusted life years	QALY	Quality Adjusted Life Years/ (quality adjusted life* OR quality-adjusted life* OR QALY? OR Healthy years equivalent? OR Adjusted life year? OR qaly* OR qald* OR qale* OR qtime* OR life year OR life years OR disability adjusted life* OR daly*).ti,ab,kf,hw.
D	Utility	Utility	(health adj3 (utilit* or status)).ti,ab,kf,hw. (utilit* adj3 (valu* or measur* or health or life or estimat* or elicit* or disease? or score* or weight?)).ti,ab,kf,hw. (preference* adj3 (valu* or measur* or health or life or estimat* or elicit* or disease? or score* or instrument or instruments)).ti,ab,kf,hw. (standard gamble* or stg or time trade off? or time tradeoff? or time trade-off? or tto or visual analogue scale? or visual analog scal* or vas or disutilit*).ti,ab,kf,hw.

Tableau 11 : Stratégie Embase (1974–2018)

Concept	Description du concept	Mots-clés et MeSH	Énoncés de recherche
A	Inflammatory Bowel Disease	IBD	exp Inflammatory bowel disease/ (ulcerative colitis OR Crohn*).mp.
B	Questionnaires	Hybrid questionnaires	(health status OR health status ind* OR sf6 OR sf 6 OR short form 6 OR shortform 6 OR sf six OR sfsix OR shortform six OR short form six OR shortform6 OR short form6 OR health utility indices OR health indices OR health utility index OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR eq OR euroqol or euro qol OR eq5d or eq 5d OR eq-5d OR euroqual OR euro qual).ti,ab,kw,hw.
C	Quality adjusted life years	QALY	quality adjusted life year/ (quality adjusted life* OR quality-adjusted life* OR QALY? OR Healthy years equivalent? OR Adjusted life year? OR qaly* OR qald* OR qale* OR qtime* OR life year? OR disability adjusted life* OR daly*).ti,ab,kw,hw.
D	Utility	Utility	(health adj3 (utilit* or status)).ti,ab,kw,hw. (utilit* adj3 (valu* or measur* or health or life or estimat* or elicit* or disease? or score* or weight?)).ti,ab,kw,hw. (preference* adj3 (valu* or measur* or health or life or estimat* or elicit* or disease? or score* or instrument or instruments)).ti,ab,kw,hw. (standard gamble* or stg or time trade off? or time tradeoff? or time trade-off? or tto or visual analogue scal* or visual analog scal* or vas or disutilit*).ti,ab,kw,hw.

Tableau 12 : Stratégie Pubmed (2017–2018)

Concept	Search	Mots-clés et MeSH	Add to builder
A	Inflammatory Bowel Disease	IBD	IBD
B	Health Status	Quality of life	"Value of Life"[mh] OR Quality of Life[mh] OR quality of life[tiab] OR Quality-Adjusted Life Years[mh] OR quality adjusted life[tiab] OR qaly*[tiab] OR qald*[tiab] OR qale*[tiab] OR qtime*[tiab] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR disability adjusted life[tiab] OR daly*[tiab] OR sf36[tiab] OR sf 36[tiab] OR short form 36[tiab] OR shortform 36[tiab] OR short form36[tiab] OR shortform36[tiab] OR sf6[tiab] OR sf 6[tiab] OR short form 6[tiab] OR sf6d[tiab] OR sf 6d[tiab] OR short form 6d[tiab] OR sf8[tiab] OR sf 8[tiab] OR short form 8[tiab] OR sf12[tiab] OR sf 12[tiab] OR short form 12[tiab] OR sf16[tiab] OR sf 16[tiab] OR sf20[tiab] OR sf 20[tiab] OR short form 20[tiab] OR hql[tiab] OR hqol[tiab] OR h qol[tiab] OR hrqol[tiab] OR hr qol[tiab] OR hye[tiab] OR hyes[tiab] OR healthy year equivalent*[tiab] OR healthy years equivalent*[tiab] OR pqol[tiab] OR qls[tiab] OR quality of well being[tiab] OR index of wellbeing[tiab] OR qwb[tiab] OR nottingham health profile*[tiab] OR sickness impact profile[tiab] OR health status indicators[mh] OR health utilit*[tiab] OR health status[tiab] OR disutilit*[tiab] OR rosser[tiab] OR willingness to pay[tiab] OR standard gamble*[tiab] OR time trade off[tiab] OR time tradeoff[tiab] OR tto[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR eq[tiab] OR euroqol[tiab] OR euro qol[tiab] OR eq5d[tiab] OR eq 5d[tiab] OR euroqual[tiab] OR euro qual[tiab] OR duke health profile[tiab] OR functional status questionnaire[tiab] OR dartmouth coop functional health assessment*[tiab] OR (utilit*[tiab] AND (valu*[tiab] OR measur*[tiab] OR health[tiab] OR life[tiab] OR estimat*[tiab] OR elicit*[tiab] OR disease[tiab] OR score*[tiab] OR weight[tiab])) OR (preference*[tiab] AND (valu*[tiab] OR measur*[tiab] OR health[tiab] OR life[tiab] OR estimat*[tiab] OR elicit*[tiab] OR disease[tiab] OR score*[tiab] OR instrument[tiab] OR instruments[tiab]))

Annexe 2 : Données supplémentaires de l'article 1

Tableau 13 : Tableau d'extraction des mesures d'utilité pour la maladie de Crohn

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Alrubaiy L., et al. (2015)(167)	UK	104 patients Age varies between 18-39 y/o Diagnostic of IBD	Observational study Single-center	Develop a short QoL questionnaire suitable for use with IBD patients	EQ-5D (VAS)	EQ-5D 0.58 (0.36) VAS 0.606 (0.221)	Patients were classified according to disease severity using the HBI Mean (SD) utility values are presented
Andersson, P., et al. (2003)(169)	Europe	127 patients (36 permanent stoma, 91 no stoma, 60 mild, 67 severe, 81 colon surgery, 46 no colon surgery) and 266 controls Median age 44 y/o (18-78) for patients and 45 y/o (19-88) for controls Diagnosis of CD	Observational study Single-center	Compare health-related quality of life and psychosocial conditions in patients Crohn's proctocolitis	VAS	VAS General 0.758 (0.716-0.800) Mild 0.786 (0.736-0.837) Severe 0.731 (0.663-0.798) Permanent Stoma 0.736 (0.628-0.844) No Stoma 0.765 (0.721-0.809) Colon Surgery 0.744 (0.688-0.800)	Patients were classified according to disease severity using the CDAI Mean (95% CI) utility values are presented

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
						No Colon Surgery 0.778 (0.710-0.846)	
Arseneau, K. O. et al. (2001)(181)	USA	32 patients (17 fistula, 15 improved fistula) and 20 controls Median age 31 y/o (19-63) Diagnosis of CD	Observational study Single-center	Determine the ICU of medical therapy for CD perianal fistula	SG	SG IFX Fistula 0.73 (0.65-0.81) Improved fistula 0.85 (0.79-0.91) Perianal abscess 0.62 (0.52-0.72) 6MP/MET Fistula 0.69 (0.61-0.77) Improved fistula 0.81 (0.74-0.88) Pancreatitis + Fistula 0.61 (0.50-0.72) Pancreatitis alone 0.70 (0.59-0.81) Paresthesia + Fistula 0.66 (0.56-0.76) Paresthesia alone 0.75 (0.67-0.83)	Mean (95% CI) utility values are presented Other utility values were also presented in the study

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Benedini, V., et al. (2012)(170)	Europe	162 patients Mean age 43 y/o (21-73) Active CD (CDAI \geq 150)	Observational study Multicenter (25 centers)	Evaluate resource consumption due to CD in Italy and the effects of this condition on QoL	EQ-5D-3L	EQ-5D-3L General 0.677 (N/A) Baseline 0.558 (N/A) 6 months 0.682 (N/A) 12 months 0.728 (N/A) 18 months 0.739 (N/A)	Mean (SD) utility values are presented
Bodger, K., et al. (2014)(168)	UK	160 patients (82 patients at follow-up) Mean age of 41 y/o (\pm 15) Diagnosis of IBD	Observational study Single-center	Develop and validate a novel questionnaire intended to rapidly capture disease control from the patient's perspective (IBD-control)	EQ-5D (VAS)	EQ-5D VAS Baseline 0.65 (0.30) 0.65 (0.22) Follow-up 0.60 (0.35) 0.63 (0.22)	Patients were classified according to disease severity using the HBI Mean (SD) utility values are presented

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Buxton, M. J., et al. (2007)(171)	USA	<p>Patients from studies ENACT-1 and ENACT-2 (3672 EQ-5D, 3945 SF-6D)</p> <p>Age is N/A</p> <p>Diagnosis of moderate to severe CD (CDAI 220-450)</p>	<p>Randomized controlled clinical trial</p> <p>Multicenter (N/A centers)</p>	Examine the relationship between IBDQ, CDAI and measures of utility EQ-5D and SF-6D	<p>EQ-5D</p> <p>SF-6D</p>	<p>EQ-5D 0.70 (0.25)</p> <p>SF-6D 0.68 (0.15)</p>	<p>Patients were classified according to disease severity using the CDAI</p> <p>Mean (SD) utility values are presented</p>
Byrne C., et al. (2007)(184)	International	<p>207 responders (41 patients, 92 surgeons and 74 gastroenterologists)</p> <p>Mean age 38.5 y/o (18-80)</p> <p>Diagnosis of CD</p>	<p>Observational study</p> <p>Single-center</p>	Compare patients' preferences for treatment in CD with the preferences of surgeons and gastroenterologists	<p>WTG</p> <p>WTT</p>	<p>WTG WTT Open ileocolic resection Patients 0.39 (N/A) 0.34 (N/A)</p> <p>Surgeons 0.37 (N/A) 0.29 (N/A)</p> <p>Gastroenterologists 0.76 (N/A) 0.57 (N/A)</p> <p>Laparoscopic ileocolic resection Patients 0.37 (N/A)</p>	Mean (SD) utility values are presented

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
						0.32 (N/A)	
						Surgeons 0.36 (N/A) 0.26 (N/A)	
						Gastroenterologists 0.72 (N/A) 0.53 (N/A)	
						Anti-TNF therapy Patients 0.51 (N/A) 0.46 (N/A)	
						Surgeons 0.53 (N/A) 0.42 (N/A)	
						Gastroenterologists 0.63 (N/A) 0.43 (N/A)	
						Subtotal colectomy Patients 0.68 (N/A) 0.61 (N/A)	
						Surgeons (n=91) 0.62 (N/A) 0.47 (N/A)	
						Gastroenterologists (n=75) 0.89 (N/A) 0.75 (N/A)	

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
						<p>Total proctocolectomy with permanent stoma</p> <p>Patients 0.85 (N/A) 0.85 (N/A)</p> <p>Surgeons (n=93) 0.75 (N/A) 0.56(N/A)</p> <p>Gastroenterologists (n=75) 0.91 (N/A) 0.83 (N/A)</p> <p>Total proctocolectomy with J-pouch</p> <p>Patients 0.85 (N/A) 0.85 (N/A)</p> <p>Surgeons (n=87) 0.88 (N/A) 0.80 (N/A)</p> <p>Gastroenterologists (n=75) 0.89 (N/A) 0.82 (N/A)</p>	

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Casellas, F., et al. (2000)(213)	Europe	<p>119 patients (29 surgery for CD, 48 remission, 42 active disease) and 63 control</p> <p>Median age 33 y/o (32-40 surgery for CD, 29.5 y/o (28-35) no surgery, 29 y/o (29-38) active disease, and 32 y/o (27-36) for control</p> <p>Diagnosis of CD</p>	<p>Observational study</p> <p>Single-center</p>	<p>Assess whether surgical treatment of CD modifies HRQoL, compared to inactive CD, active CD or healthy controls</p>	EQ-5D (VAS)	<p>EQ-5D VAS</p> <p>Remission 0.86 (0.78-0.87) 0.825 (0.76-0.84)</p> <p>Active Disease 0.67 (0.62-0.72) 0.50 (0.48-0.61)</p> <p>Surgery for CD 0.87 (0.79-0.92) 0.90 (0.73-0.87)</p>	<p>Patients were classified according to disease severity using the HBI</p> <p>Median (95% CI) utility values are presented</p>

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Cassellas,F. et al. (2005)(214)	Europe	628 patients (360 remission, 151 mild, 115 moderate to severe) Mean age of 34 y/o (26-44) Diagnosis of IBD	Observational study Multicenter (9 centers)	Assess HRQoL in a large representative sample of IBD patients	EQ-5D (VAS)	EQ-5D VAS Remission 0.80 (0.70-1.00) 0.80 (0.65-0.90) Mild 0.72 (0.50-0.80) 0.61 (0.50-0.75) Moderate to severe 0.60 (0.50-0.70) 0.50 (0.35-0.60)	Patients were classified according to disease severity using the HBI Median (25 th -75 th percentile) utility values are presented

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Casellas, F., et al. (2005)(215)	Europe	198 patients (101 remission, 97 relapse; 177 A1 (<40 y/o) and 21 A2 (≥40 y/o)) Mean age 30 y/o (23-38) Diagnosis of CD and followed at the Crohn-Colitis Care Unit between 2001 and 2004	Observational study Single-center	Assess the impact of CD phenotype on patients HRQoL	EQ-5D-3L (VAS)	EQ-5D-3L VAS Patients <40 y/o 0.72 (0.57-1.00) 0.675 (0.500-0.850) Patients ≥40 y/o 0.72 (0.57-0.87) 0.625 (0.500-0.805)	Patients were classified according to disease severity using the HBI Median (25 th -75 th percentile) utility values are presented Utility values are also presented by disease location and behavior Utility values presented herein are incorporated in the general health state for CD
Casellas, F., et al. (2007)(216)	Europe	49 outpatients in remission Median age 40 y/o (31-49) Diagnosis of CD with a maintained of remission for at least 6 months	Observational study Single-center	Measure HRQoL of CD patients in long-term clinical remission with IFX and AZA	EQ-5D (VAS)	EQ-5D VAS Baseline 1.00 (0.80-1.00) 0.65 (0.60-0.80) 12 months 1.00 (1.00-1.00) 0.70 (0.60-0.80) 24 months 1.00 (1.00-1.00) 0.70 (0.60-0.80) 36 months	Patients were classified according to disease severity using the HBI Median (25 th -75 th percentile) utility values are presented

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
						1.00 (0.90-1.00) 0.70 (0.60-0.82) 48 months 1.00 (0.80-1.00) 0.77 (0.60-0.90)	
Casellas F., et al. (2012)(217)	Europe	48 patients Mean age 39 y/o (32-50) Diagnosis of CD or CU with clinical and endoscopic remission	Observational study Multicenter (N/A centers)	Measure the QoL of patients with IBD in clinical remission and mucosal healing and determine whether these patients achieve normalization in the IBDQ-36 equivalent to that in HRQoL for the normal health reference population	EQ-5D (VAS)	EQ-5D VAS Remission 1.00 (0.85-1.00) 0.80 (0.70-0.90)	Patients were classified according to disease severity using the HBI Median (25 th -75 th percentile) utility values are presented

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Feagan, B. G., et al. (2009)(183)	International	<p>425 patients (215 CZP, 210 placebo)</p> <p>Mean age 37.5 y/o ($\pm 11,2$) CZP and 37.6 y/o ($\pm 12,1$) placebo</p> <p>Diagnosis of moderate to severe CD CDAI (220-450)</p>	<p>Randomized, controlled non-blinded study</p> <p>Multicenter (147 centers)</p>	Assess the effects of CZP maintenance therapy on HRQoL	EQ-5D (VAS)	<p>VAS Baseline General 0.474 (0.172)</p> <p>Semaine 26 CZP 0.746 (0.171)</p> <p>Placebo 0.702 (0.181)</p>	<p>Patients were classified according to disease severity using the CDAI</p> <p>Mean (SD) utility values are presented</p> <p>Only VAS results available; therefore, utility values were classified for VAS not EQ-5D</p>
Gibson P., et al. (2007)(172)	Australia	<p>143 patients (33 fistula, 110 no fistula, (48 remission, 28 mild, 34 moderate to severe)</p> <p>Mean age 38.4 y/o (± 12.2)</p> <p>Diagnosis of CD with or</p>	<p>Cross-sectional study</p> <p>Multicenter (5 centers)</p>	Obtain utility weights as a function of disease severity, with the later described by the CDAI	AQoL	<p>AQoL General 0.637 (0.230)</p> <p>No fistula 0.646 (0.239)</p> <p>Remission 0.766 (0.203)</p> <p>Mild 0.680 (0.176)</p>	<p>Patients were classified according to disease severity using the CDAI</p> <p>Mean (SD) utility values are presented</p>

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
		without fistula > 18 y/o				Moderate to severe 0.450 (0.205) Fistula 0.606 (0.196)	
Greenberg D., et al. (2015)(173)	Israel	425 outpatients (198 remission, 99 mild, 102 moderate, 26 severe) Mean age 39.1 y/o (±14.0) Diagnosis of CD	Observational study Multicenter (5 centers)	Assess HRQoL and utility weights in a large cohort of CD patients in Israel	SF-6D	SF-6D General 0.667 (0.136) Remission 0.744 (0.116) Mild 0.638 (0.100) Moderate 0.587 (0.108) Severe 0.505 (0.117)	Patients were classified according to disease severity using the HBI Mean (SD) utility values are presented
Gregor, J. C., et al. (1997)(174)	Canada	180 patients (52 chronic activity non-responders to therapy (A1), 34 chronic disease responding to therapy (A2), 45 acute disease	Observational study Single-center	Determine the utility of clinically defined subgroups of patients with CD, compare the operating properties of the three measurement techniques and to identify important	TTO SG VAS	TTO SG VAS General 0.92 (0.90-0.94) 0.81 (0.78-0.84) 0.71 (0.68-0.74) A1	Patients were classified according to disease severity using the CDAI Mean (95% CI) utility values are presented

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
		exacerbation (B), 49 remission (C) Mean age 35 y/o (± 10) A1, 31 y/o (± 12) A2, 34 y/o (± 14) B, 37 y/o (± 12) C Diagnosis of CD		predictors of utility		0.88 (0.83-0.93) 0.74 (0.68-0.80) 0.61 (0.55-0.67) A2 0.98 (0.96-1.00) 0.86 (0.82-0.90) 0.82 (0.76-0.88) B 0.89 (0.84-0.94) 0.77 (0.70-0.84) 0.60 (0.53-0.67) C 0.96 (0.94-0.99) 0.88 (0.84-0.92) 0.84 (0.80-0.88)	

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Holko, P., et al. (2016)(176)	Europe	<p>200 patients (93 remission, 105 active disease (57 mild, 44 moderate or severe*, 4 unknown))</p> <p>Mean age 32 y/o (± 10) (remission 31 y/o (± 9) and 33 y/o (± 10) active disease)</p> <p>Diagnosis of CD >18 y/o</p>	<p>Observational study</p> <p>Multicenter (11 centers)</p>	<p>Assess indirect cost and quality of life in the first 200 respondents with CD and the subgroups of patient with disease in remission and active disease</p>	EQ-5D-3L	<p>EQ-5D-3L General 0.839 (0.171)</p> <p>Remission 0.908 (0.084)</p> <p>Active disease 0.777 (0.203)</p> <p>Mild 0.859 (0.094)</p> <p>Moderate 0.754 (0.203)</p> <p>Severe 0.462 (0.353)</p>	<p>Patients were classified according to disease severity using the HBI</p> <p>Mean (SD) utility values are presented</p> <p>*Population was equally divided between health states</p>

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Huaman J., et al. (2010)(175)	Europe	114 patients Mean age 35.21 y/o (±12.13) Diagnosis of IBD confirmed by endoscopy, radiology or histology	Cross-sectional study Single-center	Determine the normality punctuation cut-off in the IBD specific QoL questionnaire IBDQ-36	EQ-5D (VAS)	EQ-5D 0.76 (0.18) VAS 0.668 (0.192)	Mean (SD) utility values are presented
Kennedy, E. et al. (2000)(179)	Canada	91 patients (44 active disease* (22 state B, 22 state C), 42 remission, 5 unknown) A: taking 5-ASA; 25% risk of recurrence; B: no taking 5-ASA 40% 40% risk of recurrence;	Observational study Single-center	Determine whether patients with CD value the absolute reduction in postoperative recurrence risk attributable to therapy with 5-ASA	SG VAS	Health State A Health State A > B (n=50) 0.980 (0.035) Health State B > A (n=41) 0.974 (0.044) SG VAS Health State A 0.977 (0.040) 0.675 (0.184)	Risk was based on a 3y period Mean (SD) utility values are presented Weighted average utility values were classified as A: non-responders to 5-ASA B: Active disease C: Severe disease *Population was equally divided

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
		<p>C: 100% risk of recurrence</p> <p>Mean age 34.7 y/o (\pm11.4)</p> <p>Diagnosis of CD</p>				<p>Health State B 0.972 (0.045) 0.498 (0.213)</p> <p>Health State C 0.910 (0.110) 0.198 (0.147)</p>	between health states
Leidl, R., et al. (2012)(180)	Europe	<p>234 patients (129 S1, 74 S2, 22 S3)</p> <p>Mean age 42 y/o (N/A)</p> <p>Diagnosis of IBD</p>	<p>Observational study</p> <p>Patient selection based on the German Association for IBD</p>	<p>Test the performance of an EHS-based value set in patients with IBD</p>	VAS	<p>VAS</p> <p>S1 0.850 (0.107)</p> <p>S2 0.678 (0.167)</p> <p>S3 0.473 (0.209)</p>	<p>Patients were classified according to disease severity using the CDAI</p> <p>Mean (SD) utility values are presented</p> <p>Patients were questioned twice, other utility values are available in the article</p> <p>Values were extracted from figure 1 *S1 = inactive S2= mild S3= moderate severe</p>

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Mozzi, A., et al. (2016)(177)	Europe	500 patients (389 HBI 8-11, 84 HBI 12-16, 27 HBI >16) Mean age 41.18 y/o (±13.77) Diagnosis of moderate to severe CD	SOLE observational study Multicenter (38 centers)	Investigate the impact of recently developed Italian weights in comparison with UK and USA scores on health- related utility calculation using a sample of patients with CD	EQ-5D-3L (VAS)	EQ-5D-3L General 0.760 (0.20) EQ-5D-3L VAS Moderate (HBI 8-11) 0.800 (0.15) 0.585 (0.187) Moderate (HBI 12- 16) 0.680 (0.26) 0.426 (0.214) Severe (HBI >16) 0.520 (0.32) 0.300 (0.219)	Patients were classified according to disease severity using the HBI Mean (SD) utility values are presented
Saro C., et al. (2017)(182)	Europe	132 patients Mean age 39.1 y/o (±13.8) Diagnosis of CD and biological treatment naif	Observational study Multicenter (33 centers)	Assess clinical status, QoL and work productivity of CD patients receiving ADA for one year in usual clinical practice	EQ-5D (VAS)	EQ-5D VAS Baseline 0.680 (0.228) 0.556 (0.198) 12 months 0.815 (0.214) 0.721 (0.218)	Mean (SD) utility values are presented

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Stark,R. et al. (2010)(178)	Europe	<p>225 patients (128 remission EQ-5D UK and Germany, 129 VAS, as well as 97 active disease EQ-5D UK and Germany, 96 VAS)</p> <p>Mean age 41 y/o (± 11)</p> <p>Diagnosis of IBD ≥ 18 y/o</p>	<p>Observational study</p> <p>Selection was based on members from the DCCV</p>	Evaluate the responsiveness of EQ-5D (VAS) scores to patient reported improvement or worsening of health status in terms of meaningful differences	EQ-5D (VAS)	<p>EQ-5D General</p> <p>UK 0.77 (0.24)</p> <p>Germany 0.86 (0.19)</p> <p>Remission</p> <p>UK 0.89 (0.13)</p> <p>Germany 0.95 (0.08)</p> <p>VAS</p> <p>0.848 (0.107)</p> <p>EQ-5D Active Disease</p> <p>UK 0.61 (0.29)</p> <p>Germany 0.75 (0.25)</p> <p>VAS</p> <p>0.634 (0.196)</p>	<p>Patients were classified according to disease severity using the CDAI</p> <p>Mean (SD) utility values are presented</p>

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Tillinger, W., et al. (1999)(218)	Europe	<p>16 patients (12 remission, 4 chronic activity)</p> <p>Median age 31.5 y/o (25-41)</p> <p>Diagnosis of CD with follow-up at external clinic</p>	<p>Observational study</p> <p>Single-center</p>	<p>Assess HRQoL prospectively with standardized quantitative measure instruments and to provide data about the long-term outcome</p>	TTO	<p>TTO</p> <p>DQO</p> <p>All patients</p> <p>Baseline 0.77 (0.56-0.88)</p> <p>24 months 0.93 (0.75-1.00)</p> <p>Remission</p> <p>Baseline 0.77 (0.68-0.86)</p> <p>24 months 0.96 (0.83-1.00)</p> <p>Chronic activity</p> <p>Baseline 0.69 (0.43-0.94)</p> <p>24 months 0.71 (0.48-0.85)</p>	<p>Median (25th-75th percentile) utility values are presented</p> <p>Utility values are also available for months 3 and 6</p>

Tableau 14 : Tableau d'extraction des mesures d'utilité pour la colite ulcéreuse

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Alrubaiy L., et al. (2015)(167)	UK	101 patients Age 18-39 y/o Diagnosis of IBD	Observational study Single-center	Develop a short QoL questionnaire suitable for use with IBD patients	EQ-5D (VAS)	EQ-5D 0.62 (0.20) VAS 0.650 (0.219)	Patients were classified according to disease severity using the SCCAI Mean (SD) utility values are presented
Arseneau,K.O. et al. (2006)(139)	USA	48 patient*s (24 remission, 24 active disease), 21% underwent colectomy Mean age 45 y/o (±16) Diagnosis of UC	Observational study and economic evaluation Single-center	Understand how individual patient preferences for the various treatment outcomes influence the optimal treatment decision for a given patient	TTO VAS	TTO VAS General 0.71 (0.27) 0.77 (0.22) Remission 0.79 (0.24) 0.82 (0.17) Active disease 0.32 (0.31) 0.20 (0.23) Ileostomy 0.57 (0.30) 0.41 (0.31) Surgical complications 0.49 (0.32) 0.41 (0.31)	Health state descriptions were assessed by healthcare professionals and a nominal group process Mean (SD) utility values are presented Other utility values were also available *Patients were divided equally between groups

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
						J-pouch 0.68 (0.29) 0.58 (0.27)	
						Obstruction 0.21 (0.30) 0.11 (0.18)	
Bodger, K., et al. (2014)(168)	UK	139 patients Mean age 46 y/o (±16) Diagnosis of IBD	Observational study Single-center	Develop and validate a novel questionnaire intended to rapidly capture disease control from the patient's perspective (IBD-control)	EQ-5D (VAS)	EQ-5D VAS Baseline 0.70 (0.29) 0.65 (0.24) Follow-up (N=56) 0.62 (0.33) 0.56 (0.25)	Patients were classified according to disease severity using the SCCAI Mean (SD) utility values are presented
Brown, L. K., et al. (2011)(219)	USA	17 physicians (10 Gastroenterologists and 7 surgeons), 150 had colectomy and 69 patients with moderate to severe disease) Mean age 48 y/o (33-62) Gastroenterologists, 50 y/o (40-65) surgeons, 43 y/o (19-76) moderate to severe, 48 y/o (18-86) colectomy	Observational study Single-center	Compare physicians and patients' willingness to trade life years with moderately active UC vs. undergoing colectomy	TTO	TTO Physicians Moderate 0.87 (0.82-0.93) Colectomy 0.95 (0.88-0.98) Gastroenterologists Moderate 0.88 (0.82-0.93) Colectomy 0.90 (0.84-0.98)	Median (25 th -75 th percentile) utility values are presented

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
		Diagnosis of UC or having colectomy				<p>Surgeons Moderate 0.87 (0.76-0.96)</p> <p>Colectomy 0.97 (0.94-0.99)</p> <p>Patients with colectomy Moderate 0.86 (0.70-0.94)</p> <p>Colectomy 0.92 (0.80-0.98)</p> <p>Patients Moderate 0.91 (0.80-0.97)</p> <p>Colectomy 0.91 (0.79-0.97)</p>	
Byrne C., et al. (2014)(220)	International	55 patients, 91 surgeons and 78 gastroenterologists Mean age 47.7 y/o Diagnosis of UC	Prospective study Patients were selected retrospectively in the clinical database	Quantify the preferences of patients and physicians for the treatment options in UC	WTG WTT	<p>WTG WTT J-pouch surgery Patients 0.64 (N/A) 0.54 (N/A)</p> <p>Colorectal surgeons</p>	Utility values were compared between study groups Median utility values are presented

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
						0.49 (N/A)	
						0.41 (N/A)	
						Gastroenterologists	
						0.80 (N/A)	
						0.59 (N/A)	
						Permanent Stoma Surgery	
						Patients	
						0.75 (N/A)	
						0.71 (N/A)	
						Colorectal surgeons	
						0.68 (N/A)	
						0.51 (N/A)	
						Gastroenterologists	
						0.85 (N/A)	
						0.69 (N/A)	
						J pouch surgery to avoid permanent stoma for severe chronic UC	
						Patients (n=26)	
						0.93 (N/A)	
						0.89 (N/A)	
						Colorectal surgeons	
						0.75 (N/A)	

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
						0.55 (N/A)	
						Gastroenterologists 0.84 (N/A) 0.69 (N/A)	
						Yearly colonoscopy to avoid J pouch surgery Patients (n=26) 0.84 (N/A) 0.77 (N/A)	
						Colorectal surgeons 0.784(N/A) 0.66 (N/A)	
						Gastroenterologists 0.87 (N/A) 0.72 (N/A)	
						Yearly colonoscopy to avoid permanent stoma Patients (n=26) 0.87 (N/A) 0.80 (N/A)	
						Colorectal surgeons 0.89 (N/A) 0.73 (N/A)	

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
						Gastroenterologists 0.87 (N/A) 0.77 (N/A)	
Casellas, F. et al. (2005)(214)	Europe	528 patients (316 remission, 111 mild, 101 moderate to severe) Mean age 38 y/o (30-50) Diagnosis of IBD	Observational study Multicenter (9 centers)	Assess HRQoL in a large representative sample of IBD patients	EQ-5D (VAS)	EQ-5D VAS Remission 1.00 (0.80-1.00) 0.80 (0.65-0.90) Mild 0.72 (0.50-0.80) 0.65 (0.50-0.76) Moderate to Severe 0.50 (0.50-0.70) 0.50 (0.40-0.65)	Patients were classified according to disease severity using the Rachmilewitz score Median (25 th -75 th percentile) utility values are presented
Casellas F., et al. (2012)(217)	Europe	67 patients Mean age 50 y/o (40-56) Diagnosis of IBD with clinical and endoscopic remission	Observational study Multicenter (N/A centers)	Measure the QoL of patients with IBD in clinical remission and mucosal healing and determine whether these patients achieve normalization in the IBDQ-36 equivalent to that in HRQoL for the normal health reference population	EQ-5D (VAS)	EQ-5D VAS Remission 1.00 (0.87-1.00) 0.75 (0.60-0.85)	Patients were classified according to disease severity using the Mayo Score Median (25 th -75 th percentile) utility values are presented

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Connolly, M. P., et al. (2009)(193)	International	127 patients (71 MZ, 56 placebo)	Randomized double-blinded trial Multicenter (43 centers)	Investigate patient-reported HRQoL in data collected from a multinational randomized double-blind controlled trial comparing oral MZ (4g) + topical MZ enema (1g) to oral MZ alone (4g)	EQ-5D	EQ-5D Week 0 MZ 0.778 (0.162)	Patients were classified according to disease severity using the UCDAI Mean (SD) utility values are presented Other utility values are also presented for weeks 2 and 4
		Median age 42 y/o (18-76) MZ, 47 y/o (19-79) placebo				Placebo 0.762 (0.181)	
		Diagnosis of UC with active moderate to severe disease				Week 8 MZ 0.914 (0.150)	
						Placebo 0.862 (0.199)	
Feagan B., et al. (2017)(194)	USA	373 patients (122 VDZ (8S), 125 VDZ (4S), 126 placebo)	GEMINI 1 Study Multicenter (211 centers)	Evaluate the effects of VDZ on HRQoL in patients with UC	EQ-5D (VAS)	EQ-5D VAS VDZ (8S) Baseline 0.673 (0.235)	Patients were classified according to disease severity using the Mayo Clinique and the Partial mayo score Mean (SD) utility values are presented
		Mean age 41.0 y/o (±13.0) VDZ (8S), 38.6 y/o (±14.0) VDZ (4S) and 40.3 y/o (±14.0) placebo				0.566 (0.209)	
		Diagnosis of moderate to severe UC not responding or loss of response to at least one immunomodulator, alpha TNF or corticosteroids				Week 6 0.799 (0.214)	
						0.716 (0.199)	
						VDZ (4S) Baseline 0.674 (0.227)	
						0.536 (0.203)	
	Week 6 0.786 (0.200)						
	0.707 (0.172)						

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
						Placebo Baseline 0.677 (0.213) 0.546 (0.202) Week 6 0.798 (0.236) 0.705 (0.184)	
Gibson P., et al. (2014)(190)	Australia	175 patients (94 remission, 29 mild, 52 moderate to severe) Mean age 41.7 y/o (±15.1) Diagnosis of UC	Cross-sectional, non-interventional, observation study Multicenter (13 centers)	Assess the quantitative relationship between disease activity and HRQoL in patients with UC in Australia	AQoL-8D EQ-5D-5L	AQoL-8D EQ-5D-5L Remission 0.80 (0.19) 0.81 (0.18) Mild 0.76 (0.18) 0.78 (0.18) Moderate to severe 0.66 (0.20) 0.68 (0.19) Active Disease 0.70 (0.20) 0.72 (0.19)	Patients were classified according to disease severity using the partial Mayo score Mean (SD) utility values are presented
Huaman J., et al. (2010)(175)	Spain	104 patients (66 remission, 38 relapse) Mean age 41.61 y/o (±13.19)	Cross-sectional study Single-center	Determine the normality punctuation cut-off in the IBD specific QoL	EQ-5D (VAS)	EQ-5D 0.780 (0.200) VAS 0.656 (0.201)	Mean (SD) utility values are presented The patient HRQoL was

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
		Diagnosis of IBD confirmed by endoscopy, radiology and histology		questionnaire IBDQ-36			significantly higher in patients with a greater utility value
Kawalec P., et al. (2017)(185)	Europe	202 patients Mean age 33.14 y/o (±9.90) Diagnosis of UC	Observational study Multicenter (N/A centers)	Assess indirect costs, HRQoL and clinical characteristics of patients with UC in Poland and investigate the association between activity of UC and productivity loss of patients in a Polish setting	EQ-5D-3L	EQ-5D-3L 0.8651 (0.1285)	Patients were classified according to disease severity using the P-SCCAI Mean (SD) utility values are presented

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Kawalec, P. and E. Stawowczyk (2018)(187)	Europe	147 patients (40 remission, 107 active disease (54 mild, 32 moderate, 21 severe)) Mean age 39.0 y/o (\pm 13.4) Diagnosis of UC >18 y/o	Cross-sectional study Multicenter (6 centers)	Evaluate direct and indirect costs of UC as well as to assess disease activity and QoL reported by patients with UC in Polish setting	EQ-5D-3L	EQ-5D-3L General 0.811 (0.237) Remission 0.898 (0.126) Active Disease 0.646 (0.302)	Patients were classified according to disease severity using the CAI Mean (SD) utility values are presented Utility values are also presented by employed and non-employed patients
Kuruvilla K., et al. (2012)(196)	USA	59 patients (35 IPAA, 24 ileostomy) Mean age of 50.7 y/o (\pm 14.5) IPAA and 54.8 y/o (\pm 15.6) for ileostomy Diagnosis of UC with a total proctocolectomy by either ileostomy or IPAA	Cross-sectional study Single-center	Assess the QoL of patients going under colectomy	EQ-5D-3L (VAS)	EQ-5D-3L VAS IPAA 0.900 (0.100) 0.854 (0.117) Ileostomy 0.900 (0.100) 0.825 (0.140)	Mean (SD) utility values are presented Utility values demonstrate that patients with IPAA or ileostomy have a greater utility value than the general IBD population (0.87)

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Leidl, R., et al. (2012)(180)	Europe	201 patients* (137 S1, 58 S2 and 26 S3)	Observational study	Test the performance of an EHS-based value set in patients with IBD	VAS	VAS	Patients were classified according to disease severity using the CAI
		Mean age 42 y/o	Patient selection based on the German Association for IBD			S1 0.870 (0.104)	
		Diagnosis of IBD				S2 0.711 (0.149)	Mean (SD) utility values are presented
						S3 0.565 (0.167)	Results were retrieved in figure #1
							*S1: inactive S2: mild S3: moderate severe
McLeod R., et al. (1991)(166)	Canada	113 patients (20 preoperative, 93 postoperative in the last year (8 mild, 7 moderate, 5 severe, 28 ileostomy, 28 Kock, 37 ileal reservoir)	Prospective observational study	Compare QoL in patients with UC preoperatively with that postoperatively using two instruments, TTO and DQO	TTO	TTO	Patients were classified according to disease severity by their respective surgeon
		Mean age 34.0 y/o (± 10.3) preoperative, 39.0 y/o (± 13.0)	Single-center			Preoperative	
						General 0.58 (0.34)	
						Mild 0.66 (0.35)	Mean (SD) utility values are presented
						Moderate 0.49 (0.31)	

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
		postoperative in the last year				Severe 0.76 (0.30)	
		Diagnosis of UC who underwent surgery for UC between March 1987 and July 1988 at the Toronto General Hospital and were followed up prospectively and patient had undergone surgery at least one year previously				Postoperative General 0.98 (0.07)	
						Mild 0.97 (0.08)	
						Moderate 1.00 (0.00)	
						Severe 0.95 (0.10)	
						Ileostomy 0.97 (0.08)	
						Kock 0.97 (0.06)	
						Ileal reservoir 0,95 (0,15)	

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Muir, A. et al. (2001)(197)	USA	17 patients Median age 38.0 y/o (33.0-45.5) Diagnosis of UC have undergone surgery for IPAA	Prospective, observational study Multicenter (3 centers)	Evaluate the HRQoL in patients with UC undergoing IPAA by comparing their preoperative and postoperative states using both generic and disease-specific HRQoL measures	TTO	TTO Preoperative 0.59 (0.28) Postoperative (12 mois) 0.93 (0.09)	Utility values are also available for months 1 and 6 postoperative Mean (SD) utility values are presented
Panes J., et al. (2017)(186)	Europe	199 patients (127 remission, 72 active disease) and 97 physicians Mean age 39 y/o (± 11) Diagnosis of UC	Prospective, observational study Multicenter (37 centers)	Explore the relationship between disease activity (SCCAI) completed online by patients and in the clinic by physicians and HRQoL and the extent to which changes in disease activity impact on HRQoL	EQ-5D-5L	EQ-5D-5L General Patients 0.90 (0.13) Remission Patients and physicians 0.94 (0.10) Active Disease Patients 0.84 (N/A) Physicians 0.82 (N/A)	Patients were classified according to disease severity using the SCCAI Mean (SD) utility values are presented

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Poole,C. et al. (2010)(188)	Europe	<p>PINCE 126 patients (64% remission, 34% mild to moderate and 2% severe)</p> <p>Median age 43.5 y/o (30-54)</p> <p>Diagnosis of UC</p>	Randomized controlled PINCE and PODIUM studies	Derive health state utility values for UC severity categories by statistically mapping UCDAI to the EQ-5D using data from a randomized controlled clinical trial	EQ-5D	<p>EQ-5D PINCE General 0.852 (0.175)</p> <p>Remission 0.944 (0.926-0.964))</p> <p>Mild to moderate 0.811 (0.786-0.837)</p> <p>Severe 0.700 (0.593-0.809)</p>	<p>Patients were classified according to disease severity using the UCDAI</p> <p>Mean (SD) utility values are presented</p>
		<p>PODIUM 359 patients (74% remission, 23% mild to moderate and 4% severe)</p> <p>Median age 48 y/o (37-58)</p> <p>Diagnosis of UC</p>				<p>PODIUM Remission 0.940 (0.937-0.943)</p> <p>Mild to moderate 0.775 (0.751-0.800)</p> <p>Severe 0.660 (0.595-0.725)</p>	

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Richards, D. M., et al. (2001)(221)	UK	56 patients Median age 34 y/o (13-64) Diagnosis of UC with IPAA	Observational study Single-center	Measure the self-rated QoL of patients who have a functioning IPAA for Chronic UC using validated health status instruments	EQ-5D	EQ-5D IPAA 0.85 (-0.07-1.00)	Median (range) utility values are presented
Stark,R. et al. (2010)(178)	Europe	232 patients (138 remission EQ-5D UK and Germany, 137 VAS) and (81 active disease EQ-5D UK and Germany, 84 VAS) Mean age 44 y/o (±12) Diagnosis of IBD >18 y/o	Observational study Selection was based on members from the DCCV	Evaluate the responsiveness of EQ-5D (VAS) scores to patient reported improvement or worsening of health status in terms of meaningful differences	EQ-5D (VAS)	EQ-5D General UK 0.84 (0.18) Germany 0.92 (0.12) Remission UK 0.91 (0.14) Germany 0.96 (0.08) VAS 0.869 (0.104) EQ-5D Active Disease UK 0.71 (0.18) Germany 0.84 (0.15) VAS	Patients were classified according to disease severity using the CAI Mean (SD) utility values are presented

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
						0.667 (0.169)	
Tolkien, Z., et al. (2013)(192)	UK	48 patients (42 remission, 6 relapse) and 53 control Mean age 51 y/o (46-55) remission, 44 y/o (35-52) relapse and 41 (20-76) control Diagnosis of UC confirmed by histology or radiology	Observational study Multicenter (3 centers)	Determine the effect of dietary iron intakes on the QoL of UC patients with inactive disease for at least 1 month	EQ-5D-5L (VAS)	EQ-5D-5L VAS Remission 0.90 (0.86-0.93) 0.82 (0.79-0.86) Relapse 0.76 (0.63-0.89) 0.58 (0.36-0.79)	Patients were classified according to disease severity using the SCCAI Mean (95% CI) utility values are presented
Travis S., et al. (2016)(195)	International	463 patients (454 EQ-5D-5L, 451 VAS) Mean age 41.8 y/o (±13.8) Diagnosis of moderate to severe UC	Prospective open label 26-week trial Multicenter (92 centers)	Evaluate the benefits of ADA for UC	EQ-5D-5L (VAS)	EQ-5D-5L VAS Week 0 0.60 (0.20) 0.509 (0.194) Week 26 0.70 (N/A) 0.704 (N/A)	Patients showed a greater improvement at week 26 from baseline values; 0.1 (0.2) EQ-5D-5L and 0.195 (0.258) VAS, respectively Mean (SD) utility values are presented Utility values for week 26 were calculated by adding to week 0 values

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Vaizey C., et al. (2014)(191)	UK	173 patients (97 remission, 31 mild, 42 moderate to severe and 73 active disease) Median age 47 y/o (± 29) Diagnosis of UC	Cross-sectional observational study Multicenter (9 centers)	Assess the relationship between UC disease status and patient QoL and to determine the impact of UC on healthcare costs and work productivity in the UK	EQ-5D-5L	EQ-5D-5L Remission 0.86 (0.15) Mild 0.77 (0.11) Moderate to severe 0.66 (0.24) Active Disease 0.71 (0.20)	Patients were classified according to disease severity using the partial Mayo score Mean (SD) utility values are presented
Van Der Valk M., et al. (2015)(222)	Europe	163 patients (81 IPAA, 48 ileostomy, 34 anti-TNF) Mean age 46.7 y/o (± 12.1) IPAA, 53.4 y/o (± 11.6) ileostomy, 45.4 y/o (± 10.8) anti-TNF Diagnosis of UC with IPAA, ileostomy or treated under anti-TNF therapy	Cross-sectional Observational study Multicenter (14 centers)	Evaluate the costs and QoL of UC patients with a pouch, ileostomy or anti-TNF treatment using a prospectively followed cohort	EQ-5D-3L	EQ-5D-3L IPAA 0.90 (0.78-1.00) Ileostomy 0.84 (0.78-1.00) Anti-TNF : 0.84 (0.69-1.00)	Median (IQR) utility values are presented
Van Gennep S., et al. (2017)(223)	International	118 patients (59 surgery, 59 anti-TNF) Mean age 45.8 y/o (± 12.4) surgery and 40.9 y/o (± 14.8) anti-TNF	Retrospective cohort study Multicenter (2 centers)	Evaluate HRQoL and disability in a larger cohort of patients with moderate to severe UC who received anti-TNF treatment	EQ-5D-3L	EQ-5D-3L Surgery 0.75 (0.70-0.85) Anti-TNF 0.75 (0.70-0.80)	Patients were classified according to disease severity using the Montréal classification and the Mayo Score

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
		Diagnosis of moderate to severe UC confirmed by endoscopic or histology					Median (IQR) utility values are presented
Waljee,A. K. et al. (2011)(224)	USA	<p>450 patients (150 CU no colectomy (55 mild, 47 moderate, 48 severe), 150 post-colectomy (113 chronic, 25 exacerbation, 10 dysplasia/cancer, 2 unknown) and 150 controls</p> <p>Mean age 45 y/o (18-86)</p> <p>Diagnosis of UC with or without colectomy >18 y/o</p>	<p>Observational study</p> <p>Single-center</p>	<p>Compare the perceived utility assigned by non-UC patients and UC patient with or without colectomy to standardize chronic UC and post-colectomy scenarios as well as to compare the utility of actual health state among the studied groups</p>	TTO	<p>TTO</p> <p>No colectomy</p> <p>General 0.96 (0.89-0.99)</p> <p>Mild 0.98 (0.91-1.00)</p> <p>Moderate 0.94 (0.86-0.98)</p> <p>Severe 0.96 (0.88-0.99)</p> <p>Post colectomy</p> <p>General (n=150) 0.92 (0.84-0.99)</p> <p>Chronic activity 0.92 (0.82-0.98)</p> <p>Exacerbation 0.98 (0.89-1.00)</p> <p>Unknown 0.86 (0.82-0.89)</p>	<p>Patients were classified according to disease severity using the SCCAI</p> <p>Median (25%-75%) utility values are presented</p>

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
						Dysplasia/Cancer 0.95 (0.91-0.98)	
Williams, J. G., et al. (2016)(189)	UK	<p>135 IFX (128 baseline, 4 months 36 [SF-6D], 132 baseline, 4 months 36 [EQ-5D])</p> <p>135 cyclosporine (127 baseline, 3 months 36 [SF-6D], 133 baseline, 3 months 36 [EQ-5D])</p> <p>Mean age 39.3 y/o (15.5) IFX and 39.8 y/o (15.0) cyclosporine</p> <p>Diagnosis of acute severe UC resistant to steroids and >18 y/o</p>	Randomized controlled trial Multicenter (52 centers)	Comparing clinical effectiveness and the objectives of comparing QoL and investigating participant views of the two treatments	EQ-5D SF-6D	<p>EQ-5D SF-6D General (N=270) 0.51 (0.30) 0.56 (0.11)</p> <p>IFX Baseline 0.5185 (0.2961) 0.5632 (0.1066)</p> <p>36 months 0.8430 (0.1361) 0.7413 (0.1159)</p> <p>Cyclosporine Baseline 0.4958 (0.3142) 0.5517 (0.1047)</p> <p>36 months 0.8203 (0.1300) 0.7603 (0.1334)</p>	<p>Patients were classified according to disease severity using the Montréal classification of IBD and mayo score</p> <p>Mean (SD) utility values are presented</p>

Tableau 15 : Tableau d'extraction des mesures d'utilité pour les maladies inflammatoires de l'intestin en général

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Alrubaiy L., et al. (2015)(167)	UK	205 patients Age 18-39 y/o Diagnosis of IBD	Observational study Single-center	Develop a short QoL questionnaire suitable for use with IBD patients	EQ-5D (VAS)	EQ-5D VAS 0.61 (0.29) 0.62 (0.22)	Mean (SD) utility values are presented
Bodger, K., et al. (2014)(168)	UK	299 patients at baseline and 138 at follow-up visit Mean age 41 y/o (±15) CD, 46 y/o (±16) UC Diagnosis of IBD	Observational study Single-center	Develop and validate a novel questionnaire intended to rapidly capture disease control from the patient's perspective (IBD-control)	EQ-5D (VAS)	EQ-5D VAS Baseline 0.68 (0.30) 0.65 (0.23) Follow-up 0.61 (0.34) 0.61 (0.23)	Mean (SD) utility values are presented
Casellas, F. et al. (2005)(214)	Spain	1,156 patients Men age 34 y/o (26-44) CD and 38 y/o (30-50) UC Diagnosis of IBD	Observational study Multicenter (9 centers)	Assess HRQoL in a large representative sample of IBD patients	EQ-5D (VAS)	EQ-5D 0.85 (0.70-1.00)	Median (25 th -75 th percentile) utility values are presented
Engelmann, G., et al. (2015)(225)	Europe	47 patients (21 CD (12 remission, 6 mild, 3 moderate to severe) and 26 UC (11 remission, 8 mild, 7 moderate to severe)) Mean age 15.0 y/o CD and 15.4 y/o UC	Observational, prospective study Single-center	Compare the influence of psychiatric comorbidity and disease activity on the HRQoL in a representative sample of adolescent patients with IBD	EQ-5D	EQ-5D Remission 0.905 (0.798-0.980) Mild 0.900 (0.874-0.900)	Median (IQR) utility values are presented Other utility values are also available for psychiatric comorbidities Utility data were extracted from figure 2

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
		Diagnosis of IBD aged between 10 and 18 y/o, and treated at the Department of pediatric gastroenterology at the University Children's Hospital Heidelberg				Moderate to severe 0.600 (0.350-0.751)	
Holko, P., et al. (2018)(201)	Europe	127 patients (121 PO, 120 SC, 121 IV) Mean age 34.4 y/o Diagnosis of IBD ≥18 y/o	Prospective study Single-center	Investigated the process utility associated with subcutaneous and intravenous biological treatments compared with a hypothetical oral biological treatment of IBD	TTO	TTO 0.664 (0.151) SC 0.522 (0.157) IV 0.505 (0.164) Anchor State 0.547 (0.179)	Mean (SD) utility values are presented Non-responders to conventional therapy (Biologics) is defined as the anchor state
Huaman J., et al. (2010)(175)	Europe	218 patients Mean age 35.21 y/o (±12.13) CD and 41.61 y/o (±13.19) UC Diagnosis of IBD confirmed by endoscopic, radiology or histology	Cross-sectional study Single-center	Determine the normality punctuation cut-off in the IBD specific QoL questionnaire IBDQ-36	EQ-5D (VAS)	EQ-5D 0.77 (0.19) VAS 0.662 (0.196)	Mean (SD) utility values are presented

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
Priest, V. L., et al. (2006)(226)	NZ	4 physicians (2 gastroenterologists, 1 hematologist, 1 lung specialist) Age N/A Professional clinicians	Decision-analytic model with prospectively measured utility values Local data collection	Compare the cost effectiveness of AZA, MTX and no immunosuppression for maintaining remission of moderate to severe IBD in NZ Caucasians and to determine whether a prospective testing for poor metabolizers of AZA by genotype or phenotype is cost-effective	EQ-5D	EQ-5D Full Health 1.000 (N/A) Uncontrolled IBD 0.158 (N/A) Moderate neutropenia 0.782 (N/A) Severe neutropenia 0.619 (N/A)	Physicians given value, not specified if mean or median value therefore not considered in for weighted average
Richardson G., et al. (2006)(199)	UK	651 patients (285 intervention, 366 control) Mean age (N/A) Diagnosis of IBD	Randomized controlled trial Multicenter (19 centers)	Determine if a whole-system approach to self-management in IBD, using a guidebook developed with patients and physicians trained in patient-centered care, leads to cost-effective use of health system resources	EQ-5D	EQ-5D Baseline Intervention 0.7453 (0.0158) Control 0.7288 (0.0151) 1y follow-up Intervention 0.7071 (0.0181) Control 0.6909 (0.0186)	Mean (SE) utility values are presented
Sherman, M., et al. (2014)(200)	USA	41 patients (11 anti-TNF < 1y 30 anti-TNF ≥1y)	Cross-sectional survey	Determine whether the effects of prolonged therapy ≥1y with anti-TNF	EQ-5D (VAS)	EQ-5D VAS Anti-TNF <1y	Mean (SD) utility values are presented

Reference	Country	Study Population	Study design	Objectives	Administrated Questionnaires	Utility Scores	Comments
		Median age 48.2 y/o (20.2) anti-TNF < 1 y and 37.4 y/o (15.8) anti-TNF ≥1y	Single-center	agents were sustained on HRQoL in patients with IBD		0.792 (0.197) 0.707 (0.145) Anti-TNF ≥1y 0.828 (0.164) 0.725 (0.158)	
		Diagnosis of UC, CD or Diagnostic of CU, MC or indeterminate colitis who were actively being treated with anti-TNF agents (IFX, ADA, CZP)					

Abbreviations: ADA: Adalimumab, Anti-TNF: Tumor Necrosis Factor Inhibitor, AQoL: Assessment of Quality of Life, 5-ASA: 5-Aminosalicylic acid, AZA: Azathioprine, CAI: Clinical Activity Index, CD: Crohn's disease, CDAI: Crohn's Disease Activity Index, CI: Confidence interval, CZP: Certolizumab pegol, DQO: Dynamic Questionnaire Ordering, EQ-5D: EuroQol 5 Dimension, HBI: Harvey Bradshaw Index, HRQoL: Health-Related Quality of Life, IBD: Inflammatory bowel disease, IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, ICU: Incremental Cost-Utility, IFX: Infliximab, IPAA: Ileal pouch-anal anastomosis, IQR: Interquartile range, IV: Intravenous, 6-MP: 6-mercaptopurine, MTX: Methotrexate, MZ: Mesalazine, N/A: Non applicable, NZ: New Zealand, PCDAI: Pediatric Crohn Disease Activity Index, P-SCCAI: Patient Simple Clinical Colitis Activity Index, PUCAI: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index, QoL: Quality of Life, SCCAI: Simple Clinical Colitis Activity Index, SD: Standard deviation, SE: Standard error, SF-6D: Short-Form 6-Dimension, SG: Standard Gamble, TTO: Time Trade Off, UC: Ulcerative colitis, UCDAI: Ulcerative colitis disease activity index, UK: United Kingdom, USA: United States of America, VAS: Visual Analogue Scale, VDZ: Vedolizumab, WTG: Willing to gamble, WTT: Willing to trade and y/o: Years old.

Annexe 3 : Données supplémentaires de l'article 2

Figure 11 : Analyse de sensibilité probabiliste selon la perspective sociale

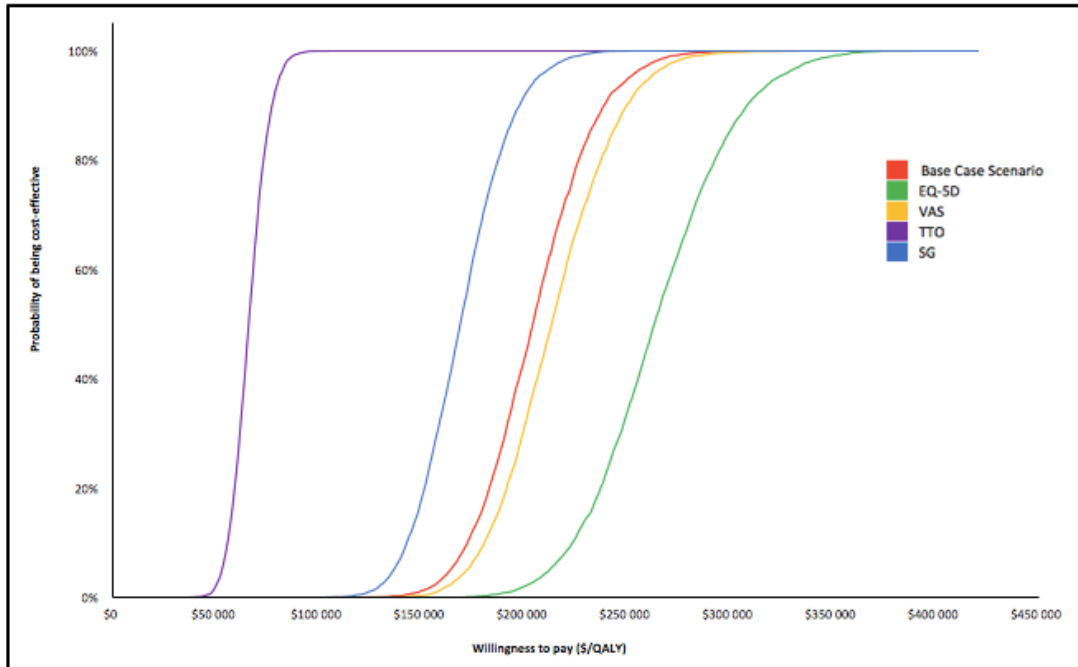


Figure 12 : Analyse de sensibilité déterministe du scénario de base selon la perspective sociétale

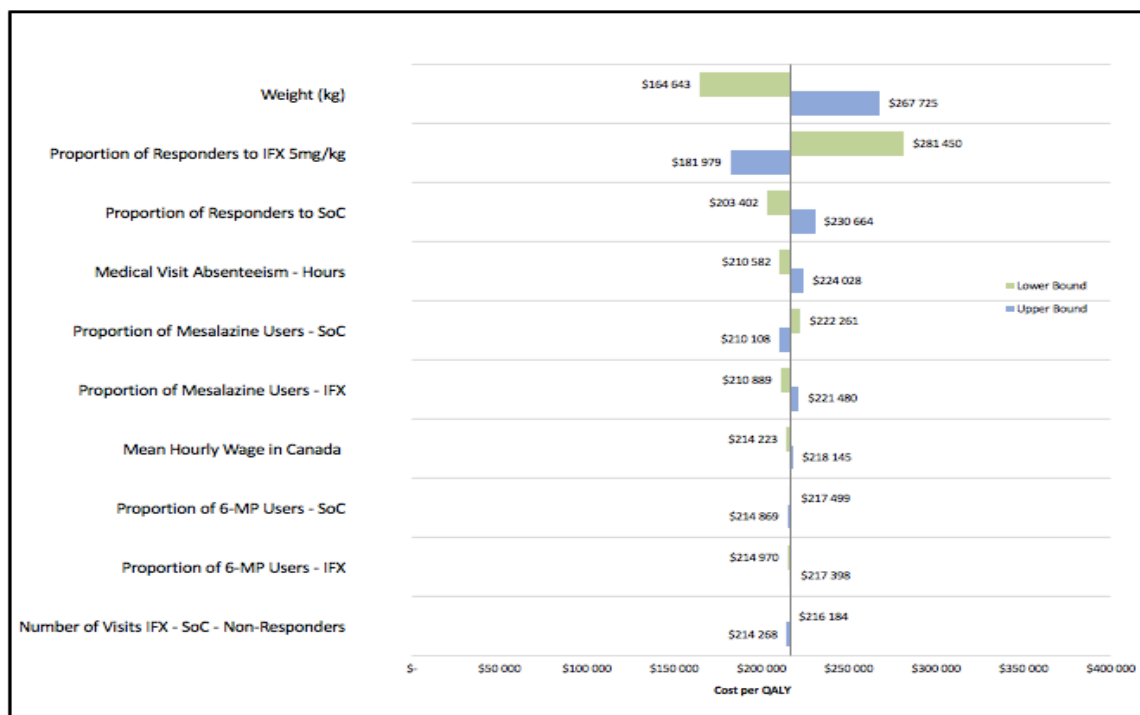


Figure 13 : Analyse de sensibilité déterministe du EQ-5D selon la perspective du système de soins de santé

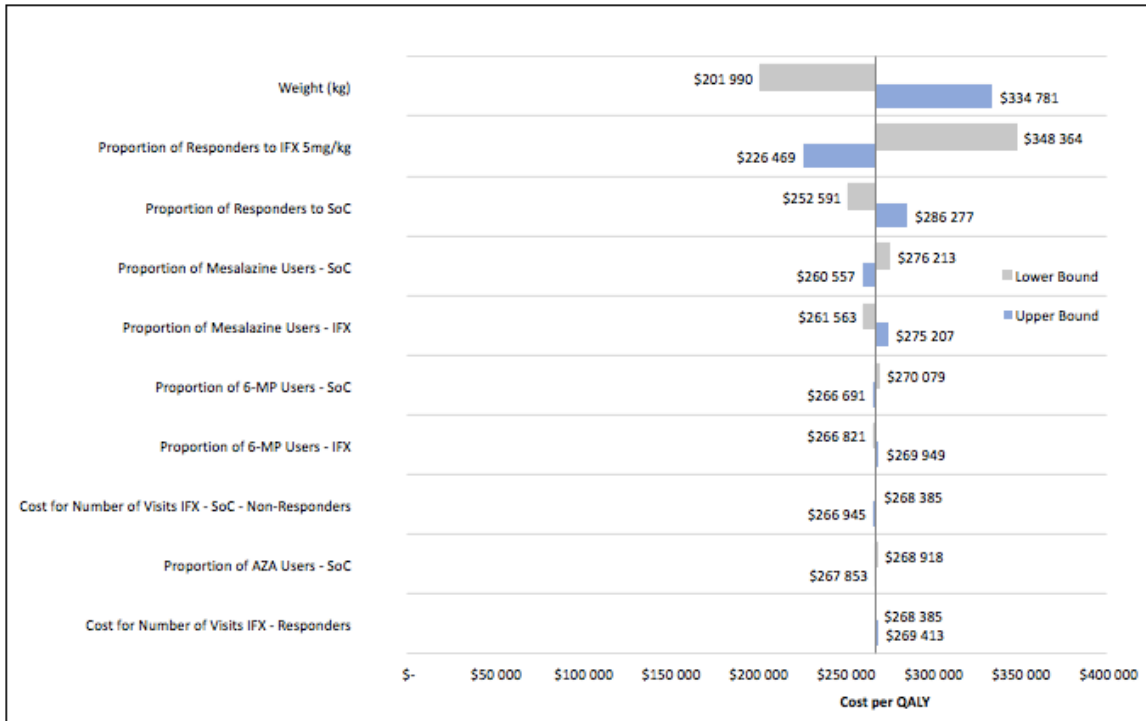


Figure 14 : Analyse de sensibilité déterministe du EQ-5D selon la perspective sociétale

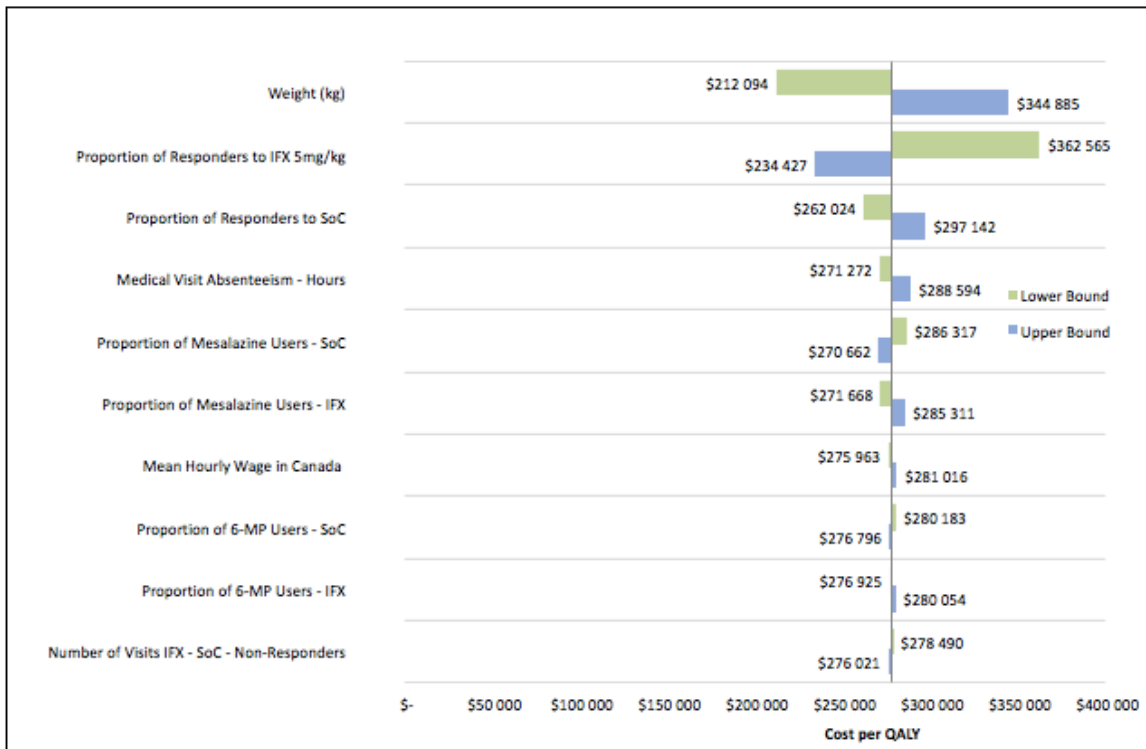


Figure 15 : Analyse de sensibilité déterministe de VAS selon la perspective du système de soins de santé

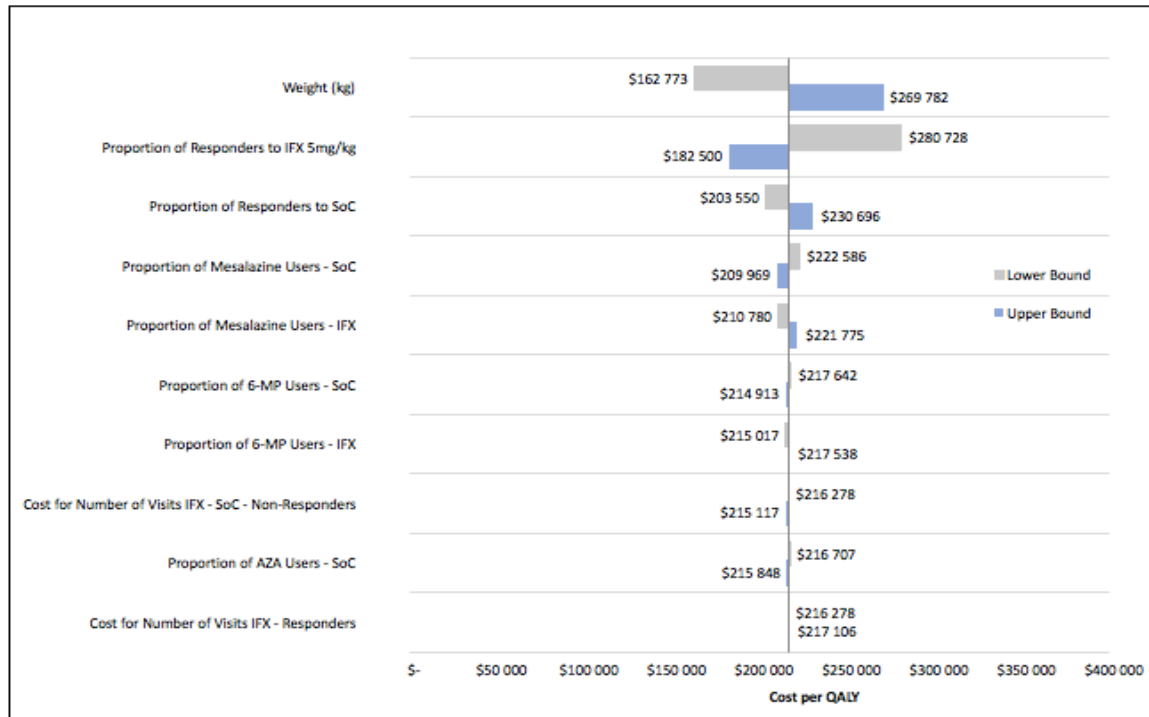


Figure 16 : Analyse de sensibilité déterministe de VAS selon la perspective sociétale

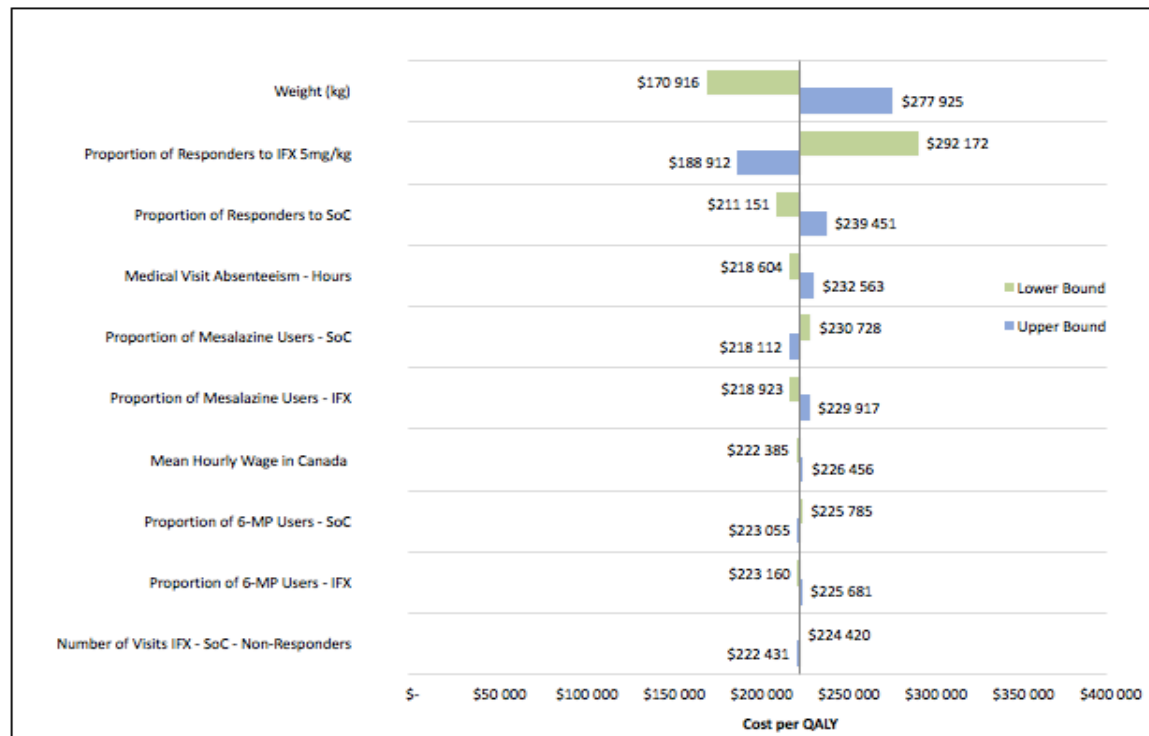


Figure 17 : Analyse de sensibilité déterministe de TTO selon la perspective du système de soins de santé

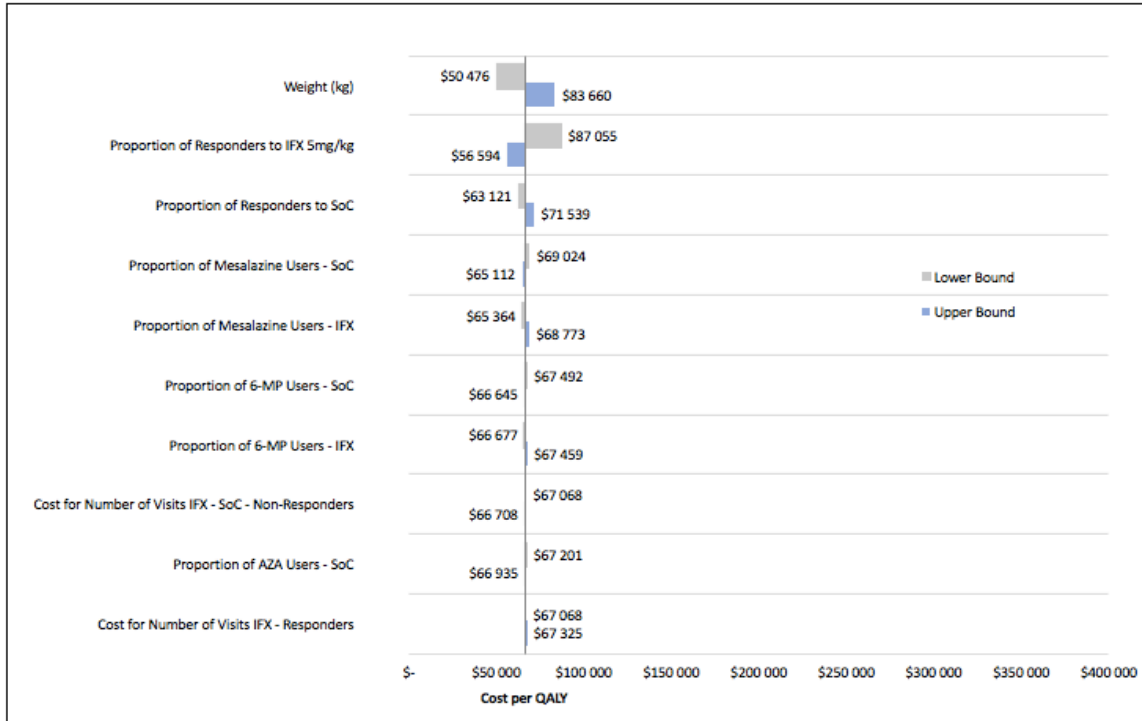


Figure 18 : Analyse de sensibilité déterministe de TTO selon la perspective sociétale

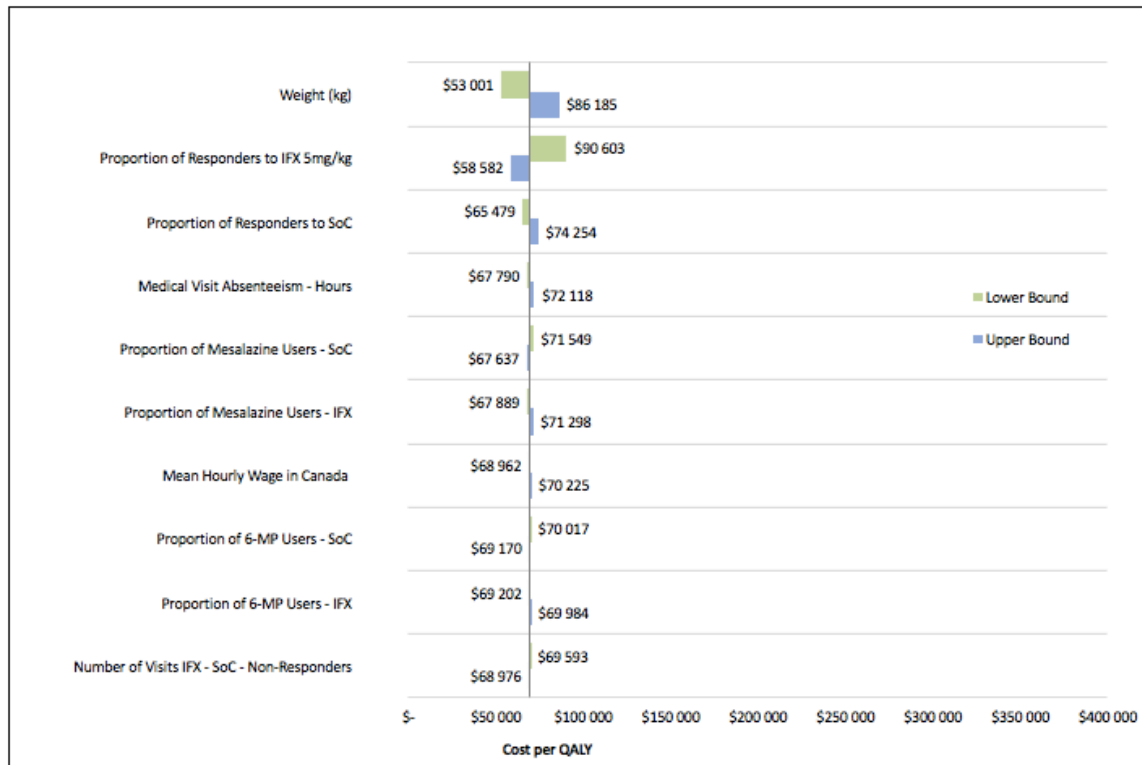


Figure 19 : Analyse de sensibilité déterministe du SG selon la perspective du système de soins de santé

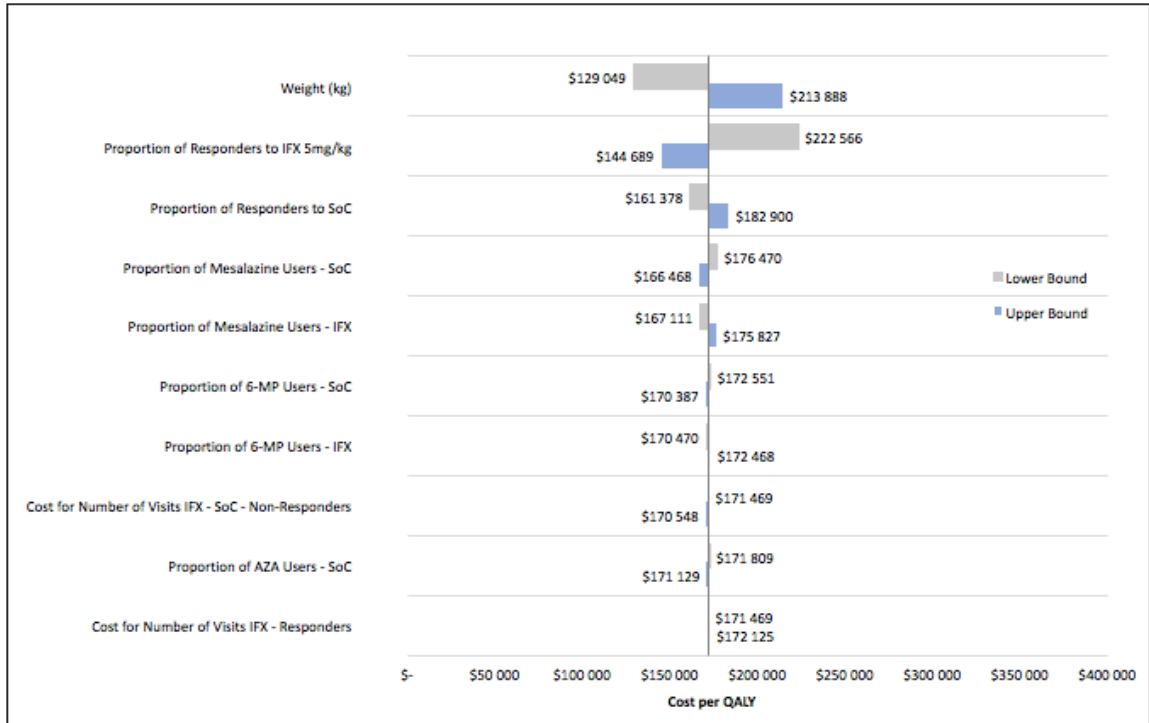


Figure 20 : Analyse de sensibilité déterministe du SG selon la perspective sociétale

