

Université de Montréal

**ÉVALUATION ÉCONOMIQUE D'ANTIDOTES POUR LE RENVERSEMENT DES  
NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX EN CONTEXTE DE CHIRURGIE  
D'URGENCE ET DE SAIGNEMENT MAJEUR NON CONTRÔLÉ**

Par

Jean-Nicolas Charron

Médicament et Santé des Populations  
Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté de pharmacie  
En vue de l'obtention du grade de Maîtrise (M.Sc)  
En Science Pharmaceutique  
Option Médicament et Santé des Populations

Janvier 2018

© Jean-Nicolas Charron, 2018

---

## Résumé

---

Il n'existe présentement aucun traitement pour renverser l'effet des anticoagulants oraux directs (AODs) si une hémorragie survient ou si une intervention chirurgicale d'urgence est nécessaire. Trois antidotes aux AODs sont présentement en développement clinique et pourront éventuellement inverser l'effet anticoagulant des AODs.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact économique d'un antidote pour le renversement de l'effet anticoagulant des AODs en situation de saignement majeur non contrôlé et avant une chirurgie et/ou procédure invasive d'urgence.

Deux modèles économiques ont été construits afin d'évaluer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) d'un antidote aux AODs en comparaison à l'approche de gestion d'un saignement majeur standard et la prophylaxie préopératoire standard.

Le RCUI d'un antidote a été déterminé en supposant une variation du coût de l'antidote allant de 1 000 \$ à 10 000 \$. Pour le renversement des AODs lors de saignement majeur, l'antidote est associé à un RCUI variant de 45 187 \$/QALY à 102 767 \$/QALY selon une perspective du système de soins québécois et un RCUI variant de 48 812 \$/QALY à 106 392 \$/QALY selon une perspective sociétale. En comparaison avec la prophylaxie courante, l'antidote est associé à un RCUI variant de dominant à 10 934 \$/QALY selon une perspective du système de soins et un RCUI restant dominant selon une perspective sociétale, pour un prix de 1 000 \$ et 10 000 \$ respectivement.

Cette étude économique démontre qu'un antidote aux AODs serait une stratégie rentable lorsque comparé à la prise en charge d'un saignement majeur standard et la prophylaxie préopératoire standard.

**Mots Clés :** antidote, anticoagulants oraux directs, saignement majeur, chirurgie d'urgence, pharmacoéconomie, évaluation économique, analyse coût-utilité

---

## Summary

---

There is currently no specific treatment to reverse direct oral anticoagulants (AODs) if bleeding occurs or if urgent surgery/procedure is required. Three antidotes to AODs are currently in clinical development and may eventually reverse the anticoagulant effect of AODs.

The purpose of this study was to assess the economic impact of an antidote for the reversal of the anticoagulant effect of AODs in major uncontrolled bleeding and in prophylaxis of emergency surgery/procedures.

Two models were constructed to assess the incremental cost-utility ratio (ICUR) of an antidote to AODs in comparison to the current major bleeding management approach and the current preoperative prophylaxis.

The ICUR of an antidote was determined assuming a variation in the cost of the antidote ranging from \$1,000 to \$10,000. For the reversal of AODs during major bleeding, the antidote is associated with an ICUR ranging from \$45,187/QALY to \$102,767/QALY from a Quebec health care perspective and from \$48,812/QALY to \$106,392/QALY from a societal perspective. In comparison with current prophylaxis, the antidote is associated with an ICUR ranging from dominant to \$10,934/QALY from a health care perspective and an ICUR remaining dominant from a societal perspective for an antidote's price of \$1,000 and \$10,000 respectively.

This economic study demonstrates that an antidote to AODs would be a cost-effective strategy when compared to the current major bleeding management approach and the current preoperative prophylaxis.

**Keywords:** antidote, oral anticoagulants, direct oral anticoagulants, major bleeding, emergency surgery, pharmacoeconomics, economic evaluation, cost-utility analysis

---

## Table des matières

---

<b>Résumé .....</b>	<b>ii</b>
<b>Summary .....</b>	<b>iii</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>iv</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>vii</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>ix</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>xi</b>
<b>1. Introduction et définition de la problématique.....</b>	<b>14</b>
1.1. Saignement incontrôlé chez les patients traités par des anticoagulants oraux.....	14
1.2. Nécessité d'une intervention chirurgicale/procédure invasive d'urgence chez les patients sous anticoagulants oraux.....	14
1.3. Fardeau économique des saignements incontrôlés et des interventions chirurgicales invasives d'urgence chez les sous anticoagulants oraux.....	15
1.4. Aperçu du projet de recherche.....	15
<b>2. État des connaissances sur la prise en charge des saignements majeurs sous anticoagulants.....</b>	<b>16</b>
2.1. Saignement majeur .....	16
2.2. Risque de saignement majeur avec AODs.....	19
2.3. Prise en charge des saignements majeurs sous anticoagulants.....	19
2.4. Les antidotes.....	22
<b>3. Revue de la littérature.....</b>	<b>25</b>
3.1. Méthodologie de la revue de la littérature .....	25
3.2. Résultats de la revue de la littérature.....	26
3.3. Études cliniques évaluant les antidotes.....	29
3.4. Conclusion sur l'état des connaissances.....	32
<b>4. Évaluations économiques – Notions théoriques.....</b>	<b>34</b>
<b>5. Hypothèse.....</b>	<b>39</b>
<b>6. Objectif.....</b>	<b>39</b>
<b>7. Méthodologie : Antidote pour le renversement de l'effet anticoagulant des AODs lors de saignement majeur.....</b>	<b>40</b>
7.1. Question de l'étude.....	40
7.2. Type d'évaluation.....	40

7.3.	Population cible .....	40
7.4.	Comparateur .....	41
7.5.	Perspective.....	43
7.6.	Horizon temporel.....	43
7.7.	Structure du modèle économique .....	43
7.8.	Hypothèses du modèle.....	46
7.9.	Sources de données.....	46
7.10.	Résultats cliniques .....	50
7.11.	Stratégie de gestion de l'utilisation des ressources.....	57
7.12.	Incidences des effets indésirables induits par les traitements.....	59
7.13.	Utilité.....	61
7.14.	Coûts des paramètres.....	62
7.15.	Actualisation.....	68
7.16.	Analyses de sensibilité.....	68
<b>8.</b>	<b>Résultats : Antidote pour le renversement de l'effet anticoagulant des AODs lors de saignement majeur.....</b>	<b>72</b>
8.1.	Analyse du cas de base .....	72
8.2.	Analyse de sensibilité .....	74
<b>9.</b>	<b>Méthodologie : Antidote pour le renversement de l'effet anticoagulant des AODs en prophylaxie d'une chirurgie d'urgence.....</b>	<b>80</b>
9.1.	Question de l'étude.....	80
9.2.	Type d'évaluation .....	80
9.3.	Population cible .....	80
9.4.	Comparateurs.....	81
9.5.	Perspectives .....	82
9.6.	Horizon temporel.....	82
9.7.	Structure du modèle.....	82
9.8.	Hypothèses du modèle.....	84
9.9.	Sources de données.....	84
9.10.	Résultats cliniques .....	85
9.11.	Stratégie de gestion de l'utilisation des ressources.....	87
9.12.	Incidences des effets indésirables induits par les traitements.....	88
9.13.	Utilité.....	89
9.14.	Coûts des paramètres.....	89

9.15.	Actualisation.....	90
9.16.	Analyses de sensibilité.....	90
<b>10.</b>	<b>Résultats : Antidote pour le renversement de l'effet anticoagulant des AODs lors de chirurgie d'urgence.....</b>	<b>93</b>
10.1.	Analyse du cas de base .....	93
10.2.	Analyse de sensibilité .....	95
<b>11.</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>101</b>
11.1.	Résumé et interprétation des résultats .....	101
11.2.	Les forces.....	104
11.3.	Les limites.....	105
<b>12.</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>108</b>
	<b>Références .....</b>	<b>109</b>

---

## Liste des figures

---

Figure 1 : Exemple d'arbre de décision.....	37
Figure 2 : Comparaison des résultats d'incapacité à 90 jours classés selon 4 échelles.....	44
Figure 3 : Structure de l'arbre décisionnel .....	45
Figure 4 : Structure du modèle de Markov .....	45
Figure 5 : Courbe de survie pour un mRS 0.....	51
Figure 6 : Courbe de survie pour un mRS 1.....	51
Figure 7 : Courbe de survie pour un mRS 2.....	52
Figure 8 : Courbe de survie pour un mRS 3.....	52
Figure 9 : Courbe de survie pour un mRS 4.....	53
Figure 10 : Courbe de survie pour un mRS 5.....	53
Figure 11 : Diagramme de Tornado pour les saignements majeurs – Perspective du système des soins de santé.....	75
Figure 12 : Diagramme de Tornado pour les saignements majeurs – Perspective sociétale.....	76
Figure 13 : Plan du rapport coût-utilité pour les saignements majeurs – Perspective du système des soins de santé .....	77
Figure 14 : Plan du rapport coût-utilité pour les saignements majeurs – Perspective sociétale.....	78
Figure 15 : Courbes d'acceptabilité du coût-utilité pour les saignements majeurs – Perspective du système des soins de santé et Perspective sociétale .....	79
Figure 16 : Structure de l'arbre décisionnel du renversement de l'effet anticoagulant des AODs pour la prophylaxie d'une chirurgie d'urgence .....	83
Figure 17 : Structure du modèle de Markov du renversement de l'effet anticoagulant des AODs pour la prophylaxie d'une chirurgie d'urgence .....	83
Figure 18 : Diagramme de Tornado pour les chirurgies d'urgences – Perspective du système des soins de santé.....	96
Figure 19 : Diagramme de Tornado pour les chirurgies d'urgences – Perspective sociétale .....	97
Figure 20 : Plan du rapport coût-utilité pour les chirurgies d'urgences – Perspective du système des soins de santé .....	98
Figure 21 : Plan du rapport coût-utilité pour les chirurgies d'urgences – Perspective sociétale ...	99

Figure 22 : Courbes d'acceptabilité du coût-utilité pour les chirurgies d'urgences – Perspective du système des soins de santé et Perspective sociétale ..... 100

---

## Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Résumé des taux de saignement observé dans les études pivots des AODs .....	19
Tableau 2 : Résumé des tests de coagulation utilisés en pratique clinique .....	20
Tableau 3 : PICO de la revue .....	26
Tableau 4 : Principaux résultats de la revue de la littérature.....	28
Tableau 5 : Principaux résultats d'efficacité de l'étude RE-VERSE AD .....	30
Tableau 6 : Principaux résultats d'efficacité de l'étude ANNEXA-4.....	32
Tableau 7 : Les options actuelles pour la gestion des saignements chez les patients traités avec du dabigatran .....	42
Tableau 8 : Répartition des saignements selon le type d'anticoagulant.....	55
Tableau 9 : Incidence des résultats cliniques avec l'approche standard .....	55
Tableau 10 : Incidence des résultats cliniques avec l'antidote.....	56
Tableau 11 : Test de laboratoire et de diagnostic.....	57
Tableau 12 : Utilisation des ressources pour l'approche standard .....	58
Tableau 13 : Utilisation des ressources après l'utilisation de l'antidote .....	59
Tableau 14 : Incidence des événements thromboemboliques induits par les agents hémostatiques non-spécifiques.....	60
Tableau 15 : Incidence des 6 effets indésirables les plus prévalents associés aux sous-produits sanguins .....	60
Tableau 16 : Valeurs d'utilité et de désutilité associées aux états de santé du modèle et aux événements indésirables induits par les traitements.....	62
Tableau 17 : Coût unitaire des traitements .....	64
Tableau 18 : Coûts des ressources utilisées .....	65
Tableau 19 : Coûts des ressources utilisées après l'antidote.....	65
Tableau 20 : Coûts médicaux mensuels associés aux états d'invalidité – perspective soins de santé.....	66
Tableau 21 : Coûts associés aux événements indésirables par épisode .....	67
Tableau 22 : Coûts médicaux mensuels associés aux états d'invalidité – perspective sociétale ...	68
Tableau 23 : Paramètres utilisés pour l'analyse de sensibilité .....	69
Tableau 24 : Ratio coût-utilité incrémental vs approche standard .....	72

Tableau 25: Répartition des coûts des traitements et de la gestion de la maladie par groupe de traitement – Perspective du système des soins de santé .....	73
Tableau 26 : Répartition des coûts des traitements et de la gestion de la maladie par groupe de traitement– Perspective sociétale .....	74
Tableau 27 : Résultats cliniques avec l’approche prophylactique courante et l’antidote .....	86
Tableau 28 : Incidence d’événements après un saignement majeur peropératoire .....	87
Tableau 29 : Test de diagnostic et traitement prophylactique.....	88
Tableau 30 : Utilisation des traitements après un saignement majeur peropératoire avec antidote .....	88
Tableau 31 : Coût unitaire des traitements prophylactiques .....	89
Tableau 32 : Coûts des ressources utilisées .....	90
Tableau 33 : Paramètres utilisés pour l’analyse de sensibilité .....	91
Tableau 34 : Ratio coût-utilité incrémental vs approche standard .....	93
Tableau 35 : Répartition des coûts des traitements et de la gestion de la maladie par groupe de traitement – Perspective du système des soins de santé .....	94
Tableau 36 : Répartition des coûts des traitements et de la gestion de la maladie par groupe de traitement – Perspective sociétale .....	95

---

## Liste des abréviations

---

3F-PCC	Complexe de prothrombine à trois facteurs
4F-PCC	Complexe de prothrombine à quatre facteurs
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
AHA/ASA	American Heart Association/American Stroke Association
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Anti-Xa	Anti-facteur Xa
aPCC	Complexe de prothrombine activée
AOD	Anticoagulants oraux directs
aPTT ou TCA	Temps de céphaline activé
AQESSS	Association Québécoise des Établissements de Santé et de Services Sociaux
ARDS	Détresse respiratoire aigüe
AUD	Dollar australien
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antagoniste de la vitamine K
BI	Index de Barthel
CAD	Dollar canadien
CGR	Concentré de globules rouges
CPI	Indice des prix à la consommation
dPT	Temps de prothrombine diluée
dTT	Temps de thrombine dilué
ECH	Hémorragie extracrânienne
ECT	Temps de coagulation de l'écarine
EI	Effet indésirable
FAB	Fragment d'anticorps monoclonal humanisé
FANV	Fibrillation auriculaire non valvulaire
FEIBA	Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII

---

FSC	Formule sanguine complète
FXa	Facteur X activé
GOS	Échelle de devenir de Glasgow
HD	Hémorragie digestive
IC	Intervalle de confiance
ICD	International Classification of Diseases
ICH	Hémorragie intracérébrale
ICP	Intervention coronarienne percutanée
ICUR	Ratio coût-utilité incrémental
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IM	Infarctus du myocarde
INR	Rapport international normalisé
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
IU	Unité internationale
IV	Intraveineuse
LOS	Durée d'hospitalisation
mRS	Échelle de Rankin modifié
OAC	Outil d'analyse des coûts
OB	Autres saignements
OCCI	Ontario Case Costing Initiative
OS	Survie globale
PCC	Complexe de prothrombine concentrée
EP	Embolie pulmonaire
PFC	Plasma frais congelé
PTT ou PT	Temps de prothrombine
Q <sub>1</sub> - Q <sub>2</sub>	Écart interquartile
QALY	Année de vie ajustée par sa qualité

QOL	Qualité de vie
RAMQ	Régie de l'Assurance Maladie du Québec
RCUI	Ratio coût-utilité incrémental
RCT	Essais cliniques randomisés
rFVIIa	Facteur VII recombinant activé
RROCS	Réseau régional ontarien de coordination du sang
SD	Écart-Type
SI	Unités des soins intensifs
TACO	Surcharge circulatoire associée à une transfusion
TCA	Temps de céphaline activée
TEV	Thromboembolies veineuses
TPT	Temps partiel de thromboplastine
TRALI	Atteinte pulmonaire aigüe associée à une transfusion
TT	Temps de prothrombine
USD	Dollar américain

---

# 1. Introduction et définition de la problématique

---

## 1.1. Saignement incontrôlé chez les patients traités par des anticoagulants oraux

La warfarine et les anticoagulants oraux directs (AODs), tels que l'apixaban, le rivaroxaban et le dabigatran, ont été approuvés pour : la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV), la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) après un remplacement de hanche ou de genou, ainsi que pour le traitement de la TEV et la prévention de sa récurrence.<sup>1-3</sup> Ces AODs inhibent directement la thrombine (facteur IIa) ou le facteur Xa. Ils ont plusieurs avantages qui les démarquent de la warfarine, comme une posologie fixe, le fait qu'ils ne nécessitent pas de monitoring de la coagulation et qu'ils sont sujets à moins d'interactions médicamenteuses. Le problème actuel est que si une hémorragie sévère survient ou qu'une chirurgie urgente est requise lors de la prise d'AOD, il n'existe aucun traitement pour renverser rapidement l'effet de ces anticoagulants.<sup>4</sup> En revanche, la warfarine peut être renversée à court terme lors d'un saignement actif à l'aide de vitamine K en combinaison avec des concentrés de complexes prothrombiniques (1<sup>re</sup> intention) ou des plasmas frais congelés (2<sup>e</sup> intention).<sup>5</sup>

## 1.2. Nécessité d'une intervention chirurgicale/procédure invasive d'urgence chez les patients sous anticoagulants oraux.

Chaque année, plus de 10 % des patients sous dabigatran doivent interrompre leur traitement anticoagulant afin de subir une chirurgie élective ou urgente, s'exposant du même coup à un risque accru de saignement périopératoire.<sup>6</sup> Ce risque est augmenté lorsque la chirurgie est urgente, c'est-à-dire une chirurgie qui ne peut pas être retardée plus de 8 heures suivant l'admission à l'hôpital ou suivant le transfert de la salle d'urgence à la salle opératoire.<sup>7</sup> L'incapacité à renverser rapidement l'effet des anticoagulants avant une chirurgie urgente peut engendrer une prolongation de la durée d'hospitalisation, une augmentation du risque de complications chirurgicales et d'invalidité à long terme et dans certain cas peut même s'avérer fatale.<sup>6</sup>

### **1.3. Fardeau économique des saignements incontrôlés et des interventions chirurgicales invasives d'urgence chez les sous anticoagulants oraux.**

Les études concernant le fardeau économique au Canada des événements hémorragiques majeurs sont très limitées en raison de la faible incidence de ces événements. Cependant, elles révèlent une utilisation accrue des ressources en soins de santé et des unités de soins intensifs ainsi qu'une augmentation de la durée d'hospitalisation. L'accès à un agent pouvant renverser l'anticoagulant diminuerait le temps de saignement ce qui se traduirait par des avantages économiques indéniables pour le système de soins de santé. Les patients invalides suite à une hémorragie intracérébrale représentent aussi un lourd fardeau, particulièrement pour les aidants naturels et l'ensemble du système de santé. Une étude de cohorte rétrospective, menée en France, a révélé que les coûts moyens associés aux soins de courte durée et à la réadaptation à long terme après un événement hémorragique majeur chez les patients prenant des anticoagulants s'élevaient à 3 601 € par patient pour un saignement gastro-intestinal et à 7 331 € par patient présentant une ICH.<sup>8</sup> Dans une analyse rétrospective de base de données américaine, 1 576 273 patients ayant subi une intervention chirurgicale urgente ou non urgente ont été identifiés. Les auteurs ont conclu à une augmentation des coûts marginaux par hospitalisation lorsqu'un saignement se produit (28 499 \$ USD par patient lors de complication hémorragique vs 11 937 \$ USD par patient qui n'ont eu aucune complication hémorragique).<sup>9</sup> Une autre étude américaine a estimé le coût associé au traitement d'un saignement avec du plasma frais congelé (PFC) et a trouvé que le coût d'hospitalisation pouvait varier entre 36 975 \$ pour les patients ayant reçu une unité de PFC et de 48 908 \$ pour les patients ayant reçu plus de cinq unités de PFC.<sup>10</sup>

### **1.4. Aperçu du projet de recherche**

Récemment, l'idarucizumab est apparu dans l'arsenal thérapeutique des cliniciens. L'andexanet alfa et l'aripazine sont, pour leur part, en développement clinique. Le coût de ces antidotes n'était pas encore connu au moment de la rédaction de ce mémoire. Toutefois, le coût de l'idarucizumab est d'environ 3 500 \$ US aux États-Unis.<sup>11</sup> Malgré ce prix élevé, une économie est envisageable, puisque l'arrêt des hémorragies sera plus rapide avec l'utilisation de l'antidote comparativement aux thérapies non spécifiques actuelles. Afin d'appuyer cette hypothèse, un modèle économique a été développé dans le but de déterminer si la venue d'un antidote spécifique aux AODs est coût-efficace.

---

## 2. État des connaissances sur la prise en charge des saignements majeurs sous anticoagulants

---

### 2.1. Saignement majeur

Dans la littérature, les saignements ont été souvent catégorisés de façon disparate comme étant fatals, majeurs, une menace pour la vie, excessifs, cliniquement significatifs et nuisibles. Dans cette étude, un saignement majeur est défini en accord avec la définition de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH).<sup>12</sup> Afin d'être considéré majeur, un saignement doit correspondre à au moins un des critères suivants :

1. Un saignement qui engendre une baisse de l'hémoglobine d'au moins 20 g/L (1,24 mmol/L) ou qui nécessite une transfusion de deux culots globulaires et/ou ;
2. Un saignement symptomatique d'un organe critique, tel qu'un saignement intracrânien, intraspinal, intraoculaire, rétropéritonéal, intra-articulaire, péricardique, ou intramusculaire avec le syndrome du compartiment.

#### 2.1.1. Hémorragie intracérébrale (ICH)

L'hémorragie intracérébrale (ICH) est le saignement le plus redouté des cliniciens. Ce type de saignement est plutôt rare, mais est dévastateur. Les ICH peuvent être divisées selon la localisation de l'hématome en 4 catégories : extradurale, sous-durale, sous-arachnoïdienne ou intracérébrale. Les complications les plus communes de l'ICH sont l'hypertension intracrânienne, l'engagement et la mort. De plus, l'ICH est associé à un risque accru d'infection.<sup>13</sup> Le pronostic associé à l'ICH dépend de plusieurs facteurs tels que l'emplacement de l'hémorragie, la taille de l'hématome, le niveau de conscience du patient, l'âge du patient et son état de santé.<sup>14,15</sup> Évidemment, la prise d'anticoagulant est associée à une aggravation de l'état clinique du patient.<sup>16</sup> Une gestion rapide de l'ICH est primordiale. Dans les faits, une augmentation de 10 % du volume de l'ICH est associée à une augmentation de la mortalité de 5 % et à une aggravation des issues neurologiques mesurées par le score modifié de Rankin (mRS) de 16 %.<sup>17</sup> Une étude de cohorte rétrospective a permis d'identifier 411 patients atteints d'ICH et a comparé le risque de mortalité à des témoins appariés sains. Suite à une ICH, le

rapport de risque instantané (HR) de mortalité était 4,5 fois plus élevé lors de la première année et 2,2 fois plus élevé entre la 2<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> année.<sup>18</sup>

### *2.1.2. Hémorragie digestive (HD)*

L'hémorragie digestive (HD) fait référence à tout saignement qui provient du tractus gastro-intestinal. C'est le type de saignement le plus fréquent chez les patients anticoagulés.<sup>19</sup> L'hémorragie se classe selon sa localisation dans le tractus gastro-intestinal. Il peut se localiser dans la partie supérieure du tractus (comprenant l'œsophage, l'estomac ainsi que la première partie de l'intestin grêle) ou la partie inférieure du tractus (l'intestin grêle, le gros intestin, le colon, le rectum et l'anus). Une HD peut causer une hématomèse (rejet de sang lors d'un effort de vomissement), un méléna (évacuation par l'anus de sang noir) ou une rectorragie (évacuation de sang rouge par l'anus).<sup>20</sup> Les causes les plus fréquentes de HD sont les ulcères œsophagiens, les ulcères gastroduodénaux, les varices œsophagiennes et les polypes du colon.<sup>20</sup>

### *2.1.3. Autres saignements (OB)*

Plusieurs autres types de saignements (OB) peuvent être rencontrés. Ce mémoire se concentrera sur : le saignement urogénital (hématurie), musculosquelettique (hémarthrose), respiratoire (hémoptysie) et rétropéritonéal.

#### *Saignement urogénital*

L'hématurie est le terme médical de la présence de sang dans les urines. Le sang peut être visible à l'œil nu par l'excrétion d'urine rouge/brune (hématurie macroscopique) ou détectable uniquement au microscope (hématurie microscopique). L'hématurie est rarement une cause d'hémorragie majeure. Les causes varient en fonction de l'âge, mais les plus communes sont : l'inflammation, l'infection de la prostate ou de la vessie, une lithiase urinaire, une hyperplasie bénigne de la prostate et une tumeur rénale ou des voies urinaires.<sup>21</sup> Dans une étude prospective d'une durée de 2 ans où 243 patients anticoagulés à l'aide de la warfarine ont été suivis, on a rapporté une incidence d'hématurie semblable à celle du groupe placebo (3,2 % vs 4,8 %).<sup>22</sup> En effet, 81 % des cas d'hématurie étaient liés à une cause génito-urinaire.<sup>22</sup> Les causes les plus

souvent citées étaient : l'infection, la nécrose papillaire, les kystes rénaux et les tumeurs de la vessie.<sup>22</sup>

### Saignement musculosquelettique

L'hémarthrose est l'accumulation de sang dans une articulation. Le traumatisme est la principale cause. Toutefois, ce type de saignement peut aussi être associé à des causes non traumatiques telles : l'hémophilie, la prise d'anticoagulants, l'arthrose de l'articulation fémororotulienne chez les personnes âgées et la synovite villonodulaire.<sup>23</sup> L'hémarthrose se caractérise habituellement par un gonflement et une douleur de l'articulation atteinte. Elle peut aussi causer de l'arthrose.<sup>23</sup>

### Saignement des voies aériennes

L'hémoptysie correspond à une expectoration de sang provenant des voies aériennes. Principalement émise lors d'une toux, l'hémoptysie est dite massive si plus de 500 ml de sang est expectoré sur une période de 24 heures ou si 100 ml de sang est émis en une heure.<sup>24</sup> Ce type de saignement est particulièrement dangereux quand la fonction cardiopulmonaire du patient est faible. Les facteurs de risque de mortalité hospitalière incluent l'utilisation de ventilation mécanique et des antécédents de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), de cancer ou d'alcoolisme.<sup>25</sup>

### Saignement rétropéritonéal

Un saignement rétropéritonéal est une accumulation de sang dans l'espace rétropéritonéal. Dû à son emplacement, le diagnostic est difficile et augmente donc la morbidité et la mortalité. Ce type de saignement peut se déclencher spontanément suite à un trouble de coagulation, à la prise d'anticoagulant et à une tumeur rétropéritonéale. Il peut aussi être causé par un traumatisme pelvien ou lombaire, le cathétérisme de l'artère fémorale ou la rupture d'un l'anévrisme aortique abdominal.<sup>26</sup> L'incidence de saignement rétropéritonéal chez les patients anticoagulés varie entre 0,6 et 6,6 %.<sup>27-29</sup>

## 2.2. Risque de saignement majeur avec AODs

Par leur mécanisme d'action, les anticoagulants augmentent le risque de saignement. Toutefois, le risque de saignement majeur associé aux AODs est moins important qu'avec les antagonistes de la vitamine K (AVK). Cela a été démontré dans une méta-analyse de 12 études randomisées incluant un total de 102 607 patients anticoagulés pour FA ou TEV.<sup>30</sup> Comparés au AVK, les AODs avaient un risque relatif de saignement majeur de 0,72 (IC95% = 0,62-0,85).<sup>30</sup> Dans cette même étude, le risque d'ICH était moins important (RR=0,43 ; IC95% = 0,37-0,50), mais le risque de HD était similaire entre les deux types d'anticoagulant (RR= 0,94 ; IC95% = 0,75-1,99).<sup>30</sup> Le taux de saignement par année rapporté par les études pivots des AODs était généralement comparable ou inférieur à celui de la warfarine (**Tableau 1**). Cette diminution du risque de saignement majeur a aussi été observée dans une étude en milieu de pratique réelle.<sup>31</sup> Toutefois, cette étude peut être biaisée par le fait qu'en pratique réelle les patients à plus haut risque de saignement sont sous warfarine et les patients à plus faible risque sous AODs.

**Tableau 1 : Résumé des taux de saignement observé dans les études pivots des AODs**

Étude pivot	AODs à l'étude	Taux de saignement majeur avec AOD	Taux de saignement majeur avec warfarine
RE-LY <sup>32</sup>	Dabigatran 110 mg BID	2,71 %*	3,36 %
	Dabigatran 150 mg BID	3,11 %	3,36 %
ROCKET-AF <sup>33</sup>	Rivaroxaban 20 mg QD	3,60 %	3,40 %
ARISTOTLE <sup>34</sup>	Apixaban 5 mg BID	2,13 %	3,09 %

\* Différence statistiquement significative avec la warfarine

## 2.3. Prise en charge des saignements majeurs sous anticoagulants

La prise en charge des saignements majeurs sous anticoagulants se résume à ces quelques étapes cruciales :

- L'évaluation initiale du saignement et du niveau d'anticoagulation à l'aide de l'historique du patient, d'examen physique et de bilans sanguins ;
- Discontinuation de l'anticoagulant ;

- Administration d'agents de remplacement des composantes de la coagulation ;
- Support transfusionnel au besoin

### 2.3.1. Évaluation initiale des saignements majeurs sous AODs

L'évaluation initiale du saignement est primordiale. La stratification de la sévérité de l'hémorragie, l'identification de la localisation du saignement, l'estimation de la durée du saignement et l'évaluation du degré d'anticoagulant sont recommandées.

Afin d'estimer l'ampleur du saignement et sa localisation, des imageries (par exemple, une tomodensitométrie pour une hémorragie intracrânienne ou rétropéritonéale) ou une endoscopie peuvent être nécessaires.

Connaître le degré d'anticoagulation est aussi important. L'AOD pris par le patient et le temps écoulé depuis la dernière dose peuvent aider à qualifier rapidement le degré d'anticoagulation du patient.<sup>35</sup> L'évaluation de la fonction rénale ou hépatique est aussi essentielles, puisqu'une anomalie peut altérer la fonction plaquettaire et influencer l'élimination de l'anticoagulant.<sup>35</sup> Des tests de coagulation peuvent aussi être utile pour quantifier la présence d'anticoagulant.<sup>35</sup> Les principaux tests de coagulations en fonction de l'anticoagulant utilisé sont présentés au **Tableau 2**. Finalement, l'obtention d'une formule sanguine complète (CBC) afin d'évaluer le taux sérique d'hémoglobine et le niveau plaquettaire est aussi indiquée.<sup>35</sup>

**Tableau 2 : Résumé des tests de coagulation utilisés en pratique clinique**

Anticoagulant	Test de préférence	Test alternatif
Warfarine <sup>36</sup>	Rapport international normalisé (INR)	Temps de prothrombine (PT)
Dabigatran <sup>37-40</sup>	Temps d'écarine (ECT) ou Temps de thrombine dilué (dTT)	Temps de céphaline activé (TCA ou aPTT) ou Temps de thrombine (TT)
Rivaroxaban <sup>41,42</sup>	Anti-facteur Xa (anti-Xa)	Temps de prothrombine (PT)
Apixaban <sup>42,43</sup>	Anti-facteur Xa (anti-Xa)	Temps de prothrombine dilué (dPT)

### 2.3.2. Discontinuation de l'anticoagulant et réduction de l'exposition

Chez les patients souffrant d'une hémorragie sévère due à la prise d'AOD, les lignes directrices actuelles recommandent l'arrêt de l'anticoagulant et l'administration de charbon par voie orale si la dernière prise d'AOD remonte à moins de deux heures.<sup>44</sup> L'hémodialyse peut aussi être considérée afin de réduire le niveau de dabigatran dans le sang. En effet, la concentration plasmatique du dabigatran peut être réduite de 50 à 60 % suite à 4 heures de dialyse.<sup>45</sup> L'utilisation d'hémodialyse n'est toutefois pas conseillée pour le rivaroxaban et l'apixaban, puisque ces molécules ont une haute affinité pour les protéines plasmatiques, minimisant ainsi l'excrétion rénale.<sup>5,6</sup>

### 2.3.3. Remplacement des composantes de la coagulation

Jusqu'à tout récemment, aucun antidote spécifique aux AODs n'était disponible. Jusque-là, les lignes directrices pour les AODs recommandaient l'utilisation d'agents de remplacement des composantes de la coagulation pouvant avoir une certaine efficacité en remplaçant les composantes de coagulation (PCC, le PFC et le rFVIIa).

Le concentré de complexe prothrombine non activé (PCC) (*Octaplex* ou *Beriplex*) est un concentré lyophilisé de plasma humain contenant 4 facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K (facteur II, IX, X, et VII). L'utilisation du PCC est indiquée pour contrôler les hémorragies ou avant une intervention chirurgicale chez les patients souffrant d'hémophilie de type A ou B avec inhibiteurs et est aussi recommandé pour la gestion de saignement majeur due à la prise d'AVK.<sup>46</sup> Pour les AODs, le PCC pourrait aider à réduire l'activité des anticoagulants en fournissant une quantité importante de facteurs IIa et X.<sup>46</sup> Le PCC a l'avantage de pouvoir être administré rapidement en raison de son petit volume et ne nécessite pas de décongélation ni de test de compatibilité sanguine. Une formulation contenant les mêmes facteurs que le PCC, mais sous forme activée (aPCC), est aussi disponible (FEIBA, Baxter, USA). Selon l'*European Heart Rhythm Association*, la posologie recommandée pour le PCC est de 50 unités/kg (avec 25 unités supplémentaires par kg si nécessaire). Cette recommandation est toutefois basée sur un niveau de preuves très limitées.<sup>47</sup> Pour les aPCC, il est suggéré de donner une dose de 50 à 100 unités/kg (dose maximale de 200 unité/kg/jour) toutes les 8 à 12 heures jusqu'à ce que l'hémorragie cesse.<sup>48,49</sup>

Traditionnellement, le plasma frais congelé (PFC) est utilisé en combinaison avec la vitamine K pour stopper les saignements chez les patients traités à l'aide de AVK. Le PFC est constitué de tous les facteurs de coagulations et les protéines présents dans le sang d'un donneur. Le PFC e peut aussi être utilisé lors des hémorragies majeures sous AODs, mais, son efficacité n'a toujours pas été clairement établie.<sup>10</sup> La posologie varie grandement en fonction de la taille, l'état clinique et l'état de coagulation du patient.<sup>48,49</sup> Le FPP peut entraîner une surcharge volumique et des réactions transfusionnelles.

Le facteur VIIa recombinant (rFVIIa) (NovoSeven®, Novo Nordisk, Denmark) active directement la thrombine présente à la surface des plaquettes pour compenser l'absence de facteur tissulaire chez les patients souffrant d'hémophilie. Le rFVIIa a été étudié hors de ses indications officielles (« off-label ») chez des patients sous AODs. Cependant, les résultats obtenus sont peut concluants.<sup>50</sup> La posologie recommandée, lors d'un saignement majeur, est de 90 µg/kg toutes les 2 heures, jusqu'à ce que l'hémostase soit atteinte ou jusqu'à ce que le traitement soit jugé inefficace.<sup>51</sup>

#### *2.3.4. Support transfusionnel*

La transfusion de globules rouges (CGR) peut être nécessaire lors d'une grande perte sanguine dans le but de maintenir la perfusion des organes vitaux. L'objectif est de conserver un niveau d'hémoglobine supérieur à 70 g/L.<sup>19</sup> Toutefois, la transfusion d'une très grande quantité de CGR peut induire une coagulopathie de dilution, puisque le CGR ne contient pas de facteurs de coagulation et de plaquettes.<sup>52</sup> Ainsi, un ratio de 1 unité de PFC pour 2 unités de CGR doit être visé.<sup>52</sup> La transfusion de plaquettes chez les patients thrombopéniques doit aussi être considérée afin de maintenir un niveau plaquettaire au-dessus de  $50 \times 10^9/L$ .<sup>19</sup>

## **2.4. Les antidotes**

### *2.4.1. Andexanet alfa pour le renversement de l'apixaban, du rivaroxaban et de l'edoxaban*

L'andexanet alfa est une molécule modifiée recombinant le facteur Xa (FXa) administré par voie intraveineuse. Contrairement au facteur Xa, elle est modifiée pour la rendre catalytiquement

inactive tout en conservant une forte affinité (1 : 1) pour l'inhibiteur du FXa. Cet antidote agit donc en liant les inhibiteurs de coagulation dans le sang, ce qui bloque l'effet d'anticoagulation des médicaments rétablissant ainsi la coagulation.<sup>53</sup> Deux doses sont actuellement à l'étude dans les essais de phase 3 : un bolus IV de 400 mg, suivi d'une perfusion continue de 4 mg par minute pendant 120 minutes et un bolus IV de 800 mg, suivi d'une perfusion de 8 mg par minute pendant 120 minutes.<sup>53</sup> Les données obtenues sur des sujets âgés, lors de l'étude clinique de phase II, indiquent que l'antidote a bien été toléré par les participants et aucun effet indésirable important ou grave, ni d'incidents thrombotiques ont été rapportés. La normalisation des paramètres de coagulation a été observée en une moyenne de moins de deux minutes suite au bolus IV ; l'effet a duré une à deux heures.<sup>53</sup>

#### *2.4.2. Aripazine pour le renversement de l'apixaban, du rivaroxaban et du edoxaban*

L'aripazine est une petite molécule synthétique neutralisante administrée en une seule dose de bolus IV. Elle se lie aux inhibiteurs oraux de FXa et aux inhibiteurs directs de la thrombine par liaison non covalente et par interactions charge-charge pour neutraliser l'effet anticoagulant. Dans les études de phase 1 et 2, l'aripazine a réduit de 10 % les valeurs de temps de coagulation dans un temps moyen de 10 minutes et cet effet s'est maintenu pendant 24 heures chez tous les patients.<sup>54</sup>

#### *2.4.3. Idarucizumab pour le renversement du dabigatran*

Idarucizumab (Praxbind<sup>MC</sup>) est le premier antidote des anticoagulants disponible au Canada. Plus spécifiquement, l'iraducizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (FAB) qui se lie de façon spécifique au dabigatran à la thrombine, empêchant ainsi ce dernier d'effectuer son effet anticoagulant.<sup>55</sup> L'affinité in vitro de l'idarucizumab envers le dabigatran est 350 fois plus élevée que l'affinité de liaison du dabigatran à la thrombine.<sup>55</sup> L'idarucizumab n'a démontré aucun effet prothrombotique ou antithrombotique et possède un faible potentiel immunogène puisque la région Fc de l'anticorps a été éliminée et que le fragment FAB a été humanisé.<sup>55</sup> Les données obtenues lors de l'étude clinique de phase I et II démontrent que l'idarucizumab renverse l'effet du dabigatran de façon immédiate, complète et durable chez les volontaires sains.<sup>55</sup> Cet effet a été observé dans les 5 minutes suivant l'infusion de l'idarucizumab et

perdurait pendant les 24 heures d'observations.<sup>55</sup> La dose recommandée d'idarucizumab est de 5 g divisée en 2 perfusions IV de 2,5 g.<sup>56</sup>

---

## 3. Revue de la littérature

---

### 3.1. Méthodologie de la revue de la littérature

Une revue exhaustive de la littérature a permis de recenser l'ensemble des études cliniques randomisées évaluant des thérapies utilisées en gestion de saignement majeur chez les patients traités à l'aide d'anticoagulant oral. L'objectif de cette revue est d'identifier toutes les études cliniques pouvant servir de comparateur dans le modèle économique. La question de recherche de cette revue est définie selon la méthode PICO (**Tableau 3**). Les articles retenus se devaient d'être des études cliniques randomisées publiées entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 (année de l'avis de conformité du premier AOD au Canada soit le dabigatran) et le 1<sup>er</sup> septembre 2015 (date de la recherche) dans les moteurs de recherche MEDLINE et Embase. Seulement les articles publiés en français ou en anglais et concernant des sujets adultes humains présentant un saignement majeur ont été retenus. Dû au manque considérable de publications portant exclusivement sur les AODs, cette recherche s'est étendue afin d'inclure les études rapportant des résultats sur la warfarine et les autres AVKs. En premier lieu, les abrégés ont été identifiés afin de sélectionner les publications pertinentes pour ensuite, en deuxième lieu, synthétiser l'information sur le sujet d'intérêt.

**Tableau 3 : PICO de la revue**

<b>Population</b>	Patients traités à l'aide d'AODs présentant un saignement majeur à l'un des sites d'intérêts suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>• Intracrânien</li><li>• Digestif</li><li>• Urogénital</li><li>• Musculosquelettique</li><li>• Respiratoire</li><li>• Ou après une intervention chirurgicale</li></ul>
<b>Intervention</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Idarucizumab</li><li>• Andexanet alfa</li><li>• Aripazine</li><li>• Complexe prothrombine non activé (PCC)</li><li>• Complexe prothrombine activé (aPCC)</li><li>• Plasma frais congelé (PFC)</li><li>• Facteur VIIa recombinant (rFVIIa)</li></ul>
<b>Comparateur</b>	Aucun comparateur n'a été utilisé pour cette revue
<b>Outcome (issue)</b>	Les résultats d'efficacité et d'innocuité d'études cliniques randomisées

### 3.2. Résultats de la revue de la littérature

Un total de 1 320 publications ont été identifiées dans les moteurs de recherche MEDLINE et Embase. Tout d'abord, le survol des titres et des abrégés des études préalablement identifiées a permis de retenir 217 articles pour une lecture complète afin de vérifier si celles-ci respectent les différents critères de sélection. Un total de 3 études cliniques randomisées évaluant des stratégies de gestion de saignement majeur chez les patients traités à l'aide d'anticoagulant oral ont été identifiées. La recherche dans la littérature grise n'a pas permis de trouver des

publications pertinentes supplémentaires. Les principaux résultats de ces 3 études sont rapportés dans le **Tableau 4**.

Deux essais cliniques randomisés ont comparé l'efficacité du 4F-PCC au PFC chez les patients utilisant de la AVK.<sup>57,58</sup> Dans ces deux études, l'efficacité a été mesurée par la proportion de patients atteignant une réduction rapide de l'INR, définie comme une diminution de  $<1,3$  dans un délai de 0,5 heure post perfusion. Dans les deux études, le 4F-PCC était supérieur au plasma.<sup>57,58</sup> La proportion de patients ayant atteint les critères d'hémostase efficace a aussi été évaluée dans les deux études. Dans l'étude de Sarode et al. une hémostase efficace a été définie par une cessation du saignement en moins de 4 heures après la fin de la perfusion et ne nécessitant pas d'intervention supplémentaire.<sup>57</sup> Dans l'étude de Goldstein et al. l'hémostase efficace a été définie comme une perte de sang périopératoire ne dépassant pas le volume sanguin prévu de 30 % ou de 50 ml.<sup>58</sup> La prédiction de perte de sang a été déterminée par le chirurgien avant l'intervention et était basée sur la perte de sang hypothétique d'une intervention similaire, mais chez un patient non-anticoagulé. Les résultats d'efficacité hémostatique des deux études ont seulement démontré une non-infériorité du 4F-PCC face au PFC.<sup>57,58</sup> L'innocuité du 4F-PCC et l'innocuité du PFC a également été comparée dans ces deux études.<sup>57,58</sup> Les auteurs ont observé une proportion similaire de patients rapportant des effets indésirables sans gravité entre le groupe 4F-PCC et le groupe PFC, tandis que l'incidence d'effets indésirables graves (anémie, constipation, hypokaliémie, hypotension, etc) était légèrement plus élevée pour le groupe 4F-PCC. D'autre part, une proportion similaire de patients dans chacun des groupes ont subi des événements thrombotiques. Toutefois, moins de patients ont semblé souffrir de surcharge liquidienne lorsqu'ils ont été traités à l'aide de 4F-PCC.<sup>58</sup> Une mortalité similaire entre les deux groupes de traitement a été observée à 30 et 45 jours.<sup>57,58</sup>

Une étude de comparaison de dose entre le 4F-PCC 20 IU/kg et le 40 IU/kg chez des patients sous AVK a constaté qu'une plus grande proportion de réduction de l'INR chez les patients du groupe 40 IU/kg. Dans cette étude, le seuil de réduction de l'INR était défini comme une diminution de l'INR sous la barre des 1,2 dans un délai 10 minutes suite à la perfusion.<sup>59</sup> De plus, cette étude de Kerebel et al. a observé aucune différence statistiquement significative entre les deux doses concernant les effets indésirables de toute intensité, les effets indésirables sérieux, les événements thrombotiques et la mortalité à 30 jours.<sup>59</sup>

**Tableau 4 : Principaux résultats de la revue de la littérature**

Étude	Population	Taille population	Réduction de l'INR	Retour à l'hémostase	Événement indésirable	Mortalité à 30 jours	Mortalité à 45 jours
Sarode et al. 2013 <sup>57</sup>	Patients adultes nécessitant un renversement d'un AVK suite à un saignement majeur et ayant un INR élevé ( $\geq 2$ pendant plus de 3 heures)	4F-PCC: 103 PFC : 109	4F-PCC: 62,2% (61/98) [IC95% : 52,6 %-71,8 %] PFC : 9,6 % (10/104) [IC95% : 3,9 %-15,3 %]	4F-PCC: 72,4% (71/98) [IC95% : 63,6 %-81,3 %] PFC : 65,4 % (68/104) [IC95% : 56,2 %-74,5 %]	<b>4F-PCC vs PFC (p=n/a)</b> <u>Tout événement indésirable</u> : 64,1 % (66/103) vs 65,1 % (71/109) <u>Événement indésirable grave</u> : 31,0 % (32/103) vs 23,9 % (26/109) <u>Événement de surcharge liquidienne</u> : 4,9 % (5/103) vs 12,8 % (14/109) <u>Événement thrombotique</u> : 7,8 % (8/103) vs 6,4 % (7/109)	4F-PCC: 5,8% (6/103) PFC : 4,6 % (5/109) p=n/a	4F-PCC: 9,7% (10/103) PFC : 4,6 % (5/109) p=n/a
Goldstein et al. 2015 <sup>58</sup>	Patients adultes nécessitant un renversement d'un AVK avant une chirurgie d'urgence	4F-PCC: 87 PFC : 81	4F-PCC 55,2% (48/87) PFC : 9,9 % (8/81) P<0,0001	4F-PCC: 89,7% (78/87) PFC : 75,3 % (61/81) P=0,0142	<b>4F-PCC vs PFC</b> <u>Tout événement indésirable</u> : 55,7 % (49/88) vs 60,2 % (53/88) p=0,54 <u>Événement indésirable grave</u> : 25,0 % (22/88) vs 26,1 % (23/88) p=n/a <u>Événement de surcharge liquidienne</u> : 3,4 % (3/88) vs 12,5 % (11/88) p=0,0478 <u>Événement thrombotique</u> : 6,8 % (6/88) vs 8,0 % (7/88) p=0,77	Non rapporté	4F-PCC: 3,4% (3/88) PFC : 9,1 % (8/88) p=0,21
Kerebel et al. 2013 <sup>59</sup>	Patients adultes présentant diagnostiqués objectivement d'ICH associés à un AVK traité en situation d'urgence	4F-PCC (25 IU/kg) : 29 4F-PCC (40 IU/kg): 30	4F-PCC (25 IU/kg): 44,5% 4F-PCC (40 IU/kg): 76,0% p=0,001	Non évalué	<b>4F-PCC 25 IU/kg vs 40 IU/kg</b> <u>Tout événement indésirable</u> : 82,8 % (24/29) vs 83,3 % (25/30) p=1,00 <u>Événement indésirable grave</u> : 37,9 % (11/29) vs 40,0 % (12/30) p=0,871 <u>Événement thrombotique</u> : 6,9 % (2/29) vs 6,7 % (2/30) p=1,00	4F-PCC (25 IU/kg): 13,8% (4/29) 4F-PCC (40 IU/kg): 20,0% (6/30) p=0,731	Non rapporté

### 3.3. Études cliniques évaluant les antidotes

#### 3.3.1. RE-VERSE AD

L'étude RE-VERSE AD est une étude de cohorte prospective de phase III, multicentrique, non comparative et sans insu évaluant l'idarucizumab 5g.<sup>60</sup> L'étude se divisait en 2 groupes de patients. Le premier groupe (groupe A) était constitué de 51 patients avec un saignement majeur répondant aux critères de l'ISTH. Le deuxième groupe (groupe B) était constitué de 39 patients nécessitant une chirurgie ou une intervention d'urgence ne pouvant pas être retardée plus de 8 heures.

L'âge moyen de la population à l'étude était de 76,5 ans, la clairance de la créatine moyenne était de 52 % ( $\pm$  35). La plupart des patients (96 %) étaient anticoagulés à l'aide de dabigatran suite à une fibrillation auriculaire, mais seulement 32 % des patients prenaient la dose de 150 mg BID. Le temps moyen depuis la dernière dose de dabigatran était de 15,4 heures. 20 % des patients du groupe A ont été admis dans l'étude avec un ICH, 22 % avec une HD et 22 % avec des saignements d'autres causes.

Le paramètre d'évaluation principal était le pourcentage de neutralisation maximale de l'effet anticoagulant du dabigatran mesuré 4 heures après l'administration de l'idarucizumab par le temps de thrombine dilué (dTT) ou le temps d'écarine (ECT). La proportion de patients atteignant une normalisation complète du dTT et du ECT était aussi rapportée par l'étude. Les objectifs cliniques secondaires étaient, pour les saignements visibles du groupe A, le temps de retour à l'hémostase et, pour le groupe B, l'hémostase périopératoire selon le jugement de l'évaluateur. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés au **Tableau 5**. Les paramètres d'évaluations principales (dTT et ECT) sont des paramètres intermédiaires qui ne permettent pas d'apprécier les issues cliniques d'une neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran par l'antidote. Les auteurs ont toutefois rapporté une diminution de la concentration plasmatique du dabigatran non lié. Au départ, les concentrations médianes étaient de 84 ng/ml dans le groupe A et de 76 ng/ml dans le groupe B. Après l'administration de l'idarucizumab, la concentration médiane est descendue sous la valeur seuil de 20 ng/ml (considérée comme n'ayant que peu ou pas d'activité anticoagulante) chez tous les patients sauf un. La concentration plasmatique de

dabigatran non lié est restée sous le seuil de 20 ng/ml chez 93 % des patients 12 heures après l'infusion et chez 79 % des patients 24 heures après l'infusion. Les résultats fondés sur une hémostase normale chez les sujets du groupe A et B sont difficilement interprétables puisque la détermination de l'hémostase normale était évaluée de façon subjective dans l'étude.

**Tableau 5 : Principaux résultats d'efficacité de l'étude RE-VERSE AD<sup>60</sup>**

<b>Paramètres</b>	<b>Groupe A (n=51)</b>	<b>Groupe B (n=39)</b>
Neutralisation mesurée par dTT	100 % (IC95% 100-100) (40/40)	100 % (IC95% 100-100) (28/28)
Neutralisation mesurée par ECT	100 % (IC95% 100-100) (47/47)	100 % (IC95% 100-100) (34/34)
Normalisation dTT	97,5 % (39/40)	92,8 % (26/28)
Normalisation ECT	89.3% (42/47)	88.2% (30/34)
Temps médian de retour à l'hémostase	11,4 heures (n=38)	N/A
Hémostase normale périopératoire	N/A	91,6 % (33/36)
Mortalité	17,6 % (9/51)	23,1 % (9/39)

L'innocuité de l'idarucizumab a aussi été évaluée. Au total, 21 effets indésirables graves ont été rapportés, dont 18 décès et cinq événements thrombotiques. Cinq des 18 décès rapportés dans les deux groupes étaient dus à un événement hémorragique. Les 5 événements thrombotiques ont été rapportés dans les jours suivant l'administration de l'idarucizumab. Toutefois, le dabigatran n'avait pas encore été repris au moment de ces événements.

### 3.3.2. ANNEXA-4

À la fin de la rédaction de ce mémoire, les résultats préliminaires de l'andexanet alfa ont été publiés.<sup>61</sup> Cette étude de cohorte observationnelle prospective, ouverte, multicentrique et à un bras, évaluait 67 patients souffrant d'un saignement majeur suivant l'administration d'un inhibiteur de facteur Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Dans cette étude, aucun sous-groupe n'incluait des patients anticoagulés nécessitant une chirurgie d'urgence.

L'âge moyen de la population à l'étude était de 77 ans. Des 67 patients évalués, 32 (48 %) étaient anticoagulés à l'aide du rivaroxaban 20 mg QD, 31 (46 %) à l'aide de l'apixaban 5 mg BID et 4 (6 %) à l'aide de l'énoxaparin 40 mg QD. Le site du saignement était digestif chez 49 %, intracrânien chez 42 % et autre chez 9 % des patients. L'étude a utilisé des critères d'exclusion tels qu'un score inférieur à 7 sur l'échelle de coma de Glasgow (GCS), un volume estimé d'hématome intracérébral supérieur à 60 ml, ou une survie attendue inférieure à 1 mois. Ces critères d'exclusion sont plutôt restrictifs et ne permettent pas de comparer sur une base équivalente la population de cette étude avec celle de l'étude REVERSE-AD.<sup>60,61</sup> L'invalidité moyenne initial chez les ICH, mesurée à l'aide du score de Rankin modifié (mRS), était de 2,2 ±1,9.

Les paramètres d'évaluations principaux de cette étude étaient le pourcentage de diminution de l'activité de l'anti facteur-Xa (anti-Xa) et le taux l'efficacité hémostatique jugée excellente ou bonne 12 heures après la perfusion d'andexanet alfa. L'efficacité hémostatique pour ICH a été évaluée au moyen d'une série de tomодensitométrie ou d'IRM. Une hémostase excellente a été considérée comme une augmentation de 20 % ou moins du volume initial du saignement 12 heures après la perfusion, tandis qu'une bonne hémostase a été considérée comme une augmentation de 35 %. Pour les événements hémorragiques non visibles, telles les HD, l'efficacité hémostatique était évaluée à l'aide d'une comparaison du taux d'hémoglobine corrigé et de l'hématocrite initial avec celle obtenue à 12 heures. Une diminution inférieure à 10 % dans les 2 valeurs était considérée comme une excellente hémostase et une diminution de 20 % jumelée à l'administration de moins de deux unités de PFC ou PCC était considérée comme une bonne hémostase. Une cessation de l'hémorragie visible 1 heure après la perfusion était considérée comme une excellente hémostase. L'efficacité hémostatique était considérée bonne si

le saignement visible cesse 4 heures après la perfusion et qu'aucune intervention de coagulation supplémentaire n'a été nécessaire. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés au **Tableau 6**.

**Tableau 6 : Principaux résultats d'efficacité de l'étude ANNEXA-4<sup>61</sup>**

Paramètres	Résultats (n=67)
Diminution de l'activité de l'anti facteur-Xa avec rivaroxaban, après bolus	89 % (IC95% 58-94) (47/47)
Diminution de l'activité de l'anti facteur-Xa avec apixaban, après bolus	93 % (IC95% 87-94) (47/47)
Diminution de l'activité de l'anti facteur-Xa avec rivaroxaban, à 4 heures	39 % (IC95% 27-45) (47/47)
Diminution de l'activité de l'anti facteur-Xa avec apixaban, à 4 heures	30 % (IC95% 23-46) (47/47)
Hémostase jugée excellente à 12 heures	66,0 % (31/47)
Hémostase jugée bonne à 12 heures	12,8 % (6/47)
Hémostase jugée mauvaise à 12 heures	19,1 % (9/47)
Score de Rankin modifié à 30 jours	2,0 ±2,0
Mortalité	14,9 % (10/67)

L'innocuité de l'andexanet alfa a aussi été évaluée. Des 67 patients évalués, aucune réaction d'infusion et réaction auto-immune n'a été observée. Au total, 12 événements thrombotiques ont été rapportés (18 %), dont : 1 infarctus du myocarde, 5 AVC, 7 thromboembolies veineuses et 1 embolie pulmonaire. Toutefois, seulement 4 de ces événements sont survenus dans un délai de moins de 3 jours suite à l'utilisation d'andexanet alfa et l'anticoagulant a été repris avant l'événement thrombotique pour seulement l'un de ces 12 événements. Un total de 10 patients sont décédés durant le suivi. Seulement 6 de ces patients sont décédés suite à des événements cardiovasculaires.

### 3.4. Conclusion sur l'état des connaissances

En conclusion, cette revue de la littérature a permis de constater la rareté des études évaluant les thérapies utilisées en gestion de saignement majeur chez les patients traités à l'aide d'anticoagulant oral. Lorsque de telles études sont menées, aucun comparateur n'est utilisé pour

des raisons des questions éthiques, limitant ainsi l'appréciation des résultats de l'étude. De plus, ces études sont difficilement comparables puisqu'elles utilisent des critères d'évaluation clinique hétéroclites. Quelques études évaluant les thérapies utilisées en gestion de saignement majeur ont utilisé des patients sains.<sup>62,63</sup> Il est donc impossible de conclure sur l'efficacité thérapeutique de ces études en situation de saignements majeurs. La revue a toutefois permis d'identifier des études observationnelles rétrospectives évaluant le pronostic des saignements majeurs chez les patients traités à l'aide des AOD.<sup>64-67</sup> Ces études rapportent des données concernant le nombre d'unités de produit sanguin administré et la proportion de saignements majeurs traités à l'aide de PFC, PCC, aPCC et rFVIIa, la proportion d'événements nécessitant une hospitalisation, la durée du séjour en centre hospitalier ou en unité de soins intensifs (SI).

---

## 4. Évaluations économiques – Notions théoriques

---

Une évaluation économique est un outil d'aide à la décision permettant de déterminer l'alternative la plus efficiente, c'est-à-dire l'alternative qui apporte le plus de bénéfice pour la santé selon les ressources investies. Ce type d'évaluation permet donc une meilleure allocation des ressources en santé.

### 4.1.1. Type d'évaluations économiques

Au total, il existe 5 types d'évaluations économiques :

- L'analyse de minimisation de coûts est l'analyse à privilégier lorsqu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre les 2 traitements à l'étude. Il s'agit donc d'identifier l'option la moins coûteuse.
- L'analyse coût-conséquence consiste à une énumération des coûts et des conséquences de la thérapie à l'étude. Elle est généralement utilisée lorsque la thérapie est associée à plusieurs conséquences sur la santé.
- L'analyse coût-efficacité évalue les coûts des interventions à l'étude en fonction d'un dénominateur d'efficacité commun mesuré en termes d'unités naturelles (p.ex. année de vie gagnée, cas évité, diminution d'une unité biologique, etc.)
- L'analyse coût-utilité est une analyse coût-efficacité, mais où le dénominateur d'efficacité est « l'année de vie pondérée par la qualité » (QALY). Cette dernière est utile lorsque la qualité de vie est un élément important de la maladie. Cette analyse est la plus utilisée en pharmacoeconomie et permet au décideur de comparer différentes thérapies entre elles puisqu'elle utilise un dénominateur commun.
- Finalement, l'analyse coût-avantage évalue les coûts et les conséquences en valeur monétaire. Cette technique est utilisée lorsque les conséquences de l'intervention sont difficilement mesurables en termes d'unités naturelles ou de QALY (p.ex. satisfaction d'un soin, facilitation de l'accès aux soins).

#### *4.1.2. Utilité/QALY*

L'utilité est une mesure de préférence associée à un état de santé particulier. Selon cette échelle, un état de santé parfaite est représenté par 1 et la mort par 0. L'utilité est employée pour pondérer les années de vie gagnées par la qualité de vie de ces années gagnées afin d'établir le nombre « d'années de vie pondérée par la qualité » (ou de l'anglais « quality-adjusted life years ») (QALY). Celle-ci peut être mesurée de façon directe ou de façon indirecte. Les principaux outils de mesures de préférence directes sont : la méthode d'arbitrage temporel, l'échelle analogue visuelle et le pari standard. La mesure de préférence indirecte se fait à l'aide de questionnaires standardisés et validés tels que : l'EQ-5D, le SF-6D et le HUI. Les lignes directrices canadiennes privilégient le EQ-5D.<sup>68</sup>

#### *4.1.3. Perspective*

La perspective d'une évaluation économique peut se traduire par le point de vue utilisé afin de rapporter les coûts de l'étude. Selon les lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada (ACMTS), une perspective du système de soins devrait être utilisée.<sup>69</sup> Pour cette dernière, seuls les coûts directs pertinents au système de soins de santé publique sont considérés tels que : les honoraires des médecins, l'hospitalisation, les infirmières, etc. Par ailleurs, au Québec, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande l'adoption d'une perspective sociétale. Cette perspective prend également en considération les pertes de productivité pour les patients et leurs aidants naturels.

#### *4.1.4. Traitement comparateur*

Le traitement comparateur est l'option la plus susceptible d'être remplacée dans la pratique clinique par l'intervention d'intérêt.<sup>69</sup> Parfois, le comparateur peut être une absence de traitement, particulièrement dans des situations où l'intervention d'intérêt est la première thérapie à cibler cette pathologie ou encore, dans des situations où la prise en charge se limite à la temporisation « watchful waiting ». De plus, le comparateur ne doit pas être nécessairement une intervention de même type (Ex. antidiabétique vs diète).

#### 4.1.5. Horizon temporel

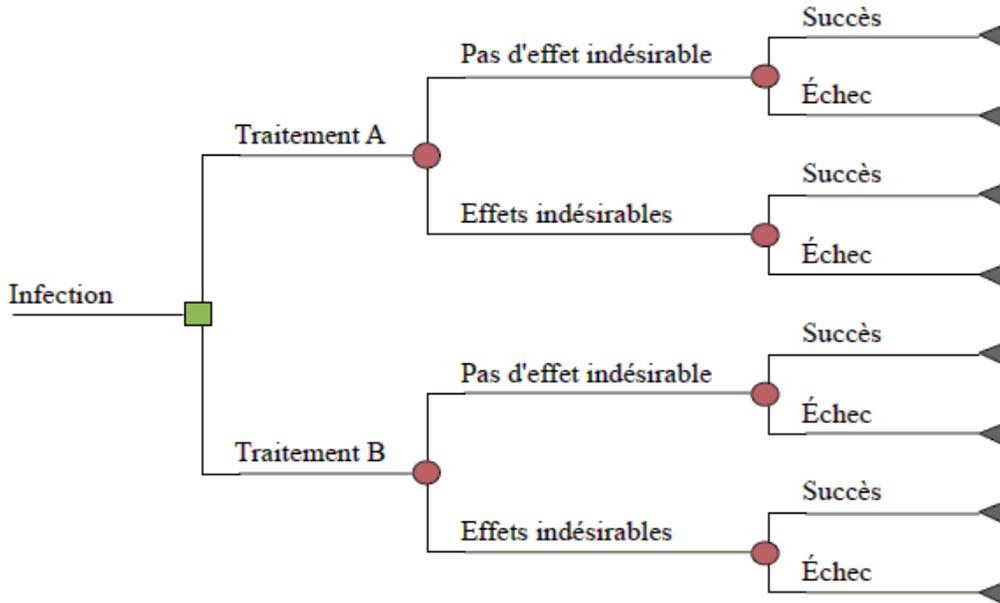
L'horizon temporel correspond à la période pour laquelle les coûts et les résultats sont colligés. L'horizon temporel doit être suffisamment long afin de capter tous les coûts et les événements cliniques associés à l'intervention d'intérêt. Pour les maladies chroniques, un horizon temporel couvrant la vie entière (lifetime) est souvent de mise.

#### 4.1.6. Modélisation

Afin de créer cet outil d'aide à la décision, qu'est l'évaluation économique, des techniques de modélisation avancées doivent être mis de l'avant. Le cours naturel d'une maladie comporte beaucoup d'incertitudes, la modélisation permet donc de simuler le plus réalistement possible la multitude de scénarios. Les arbres décisionnels et les modèles de Markov sont les techniques de modélisation les plus fréquemment utilisés.

La modélisation à l'aide d'un arbre de décision permet de représenter de façon visuelle un processus complexe comportant plusieurs options possibles ainsi que les conséquences qui peuvent découler de chaque option. La schématisation se fait à l'aide de nœuds de décision et de nœuds de chance. Les nœuds de décision, représentés par un carré, illustrent un point où seulement une des alternatives doit être choisie (p.ex. le choix de traitement). Au nœud de décision, le décideur est en contrôle. Les nœuds de chance, représentés par un cercle, identifient les points où différents événements peuvent survenir. La survenue de ces événements est associée à des probabilités. Un exemple d'arbre de décision est illustré à la **Figure 1**.

**Figure 1 : Exemple d'arbre de décision**



Le modèle de Markov est utilisé lorsque le cours naturel de la maladie implique des transitions entre différents états de santé ou événements cliniques à travers le temps.<sup>70</sup> Ce type de modélisation diffère de l'arbre de décision parce qu'on utilise des probabilités de transition entre les états de santé au lieu des nœuds de chance pour représenter les événements incertains. Les probabilités de transition d'un état de santé à un autre sont évaluées à chaque cycle de durée prédéfinie (p.ex. annuel, mensuel ou hebdomadaire). Les patients peuvent transiter d'un état à l'autre jusqu'à ce qu'il atteigne l'état absorbant, souvent défini comme étant la mort. Les probabilités de transition peuvent être constantes ou peuvent varier en fonction du temps. Puisque les états sont mutuellement exclusifs, c'est-à-dire que les patients peuvent se retrouver que dans un seul des états à la fois, la somme des probabilités de transition doit donc égaler 1. La faiblesse principale d'un modèle de Markov est que la probabilité de transition ne dépend que du dernier état que l'individu se trouve, on dira alors que ce type de modèle manque de mémoire, empêchant ainsi de pouvoir tenir compte de l'interdépendance entre les maladies. Ce problème peut partiellement se résoudre en incluant plusieurs états de santé afin de capturer toutes les combinaisons possibles. Cependant, l'inclusion d'un trop grand nombre d'états peut complexifier la modélisation et augmente aussi l'incertitude structurelle du modèle.<sup>71</sup>

#### 4.1.7. Actualisation

L'actualisation permet de tenir compte de la préférence temporelle. Ce concept est plutôt abstrait, mais pourrait se traduire par la préférence de posséder 1000 \$ aujourd'hui contrairement à 1000 \$ dans 10 ans. Les coûts et les effets survenus après la première année sont donc actualisés. Au Canada, le taux d'actualisation standard est de 1,5 % par année.<sup>69</sup> L'incertitude concernant le taux d'actualisation devrait être évaluée en comparant les résultats du cas de référence (1,5 %) avec un taux d'actualisation alternatif de 0 % et 5 % par an.

#### 4.1.8. Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité sont effectuées afin d'estimer la robustesse des résultats de l'analyse principale. Ceci est fait à l'aide de la variabilité et de l'incertitude des paramètres inclus dans le modèle. Les analyses de sensibilité peuvent être de type déterministe ou probabiliste.

Premièrement, l'analyse de sensibilité déterministe est effectuée en faisant varier entre leurs bornes inférieures et supérieures les valeurs des paramètres clés du modèle de façon individuelle. Ce type d'analyse permet de déterminer quels paramètres ont le plus d'impacts sur les résultats du modèle. Généralement, les intervalles de confiance (95 % IC) sont utilisés lorsqu'ils sont disponibles afin de définir les bornes inférieures et supérieures. Dans le cas contraire, une variation de  $\pm 25\%$  peut être appliquée aux paramètres. Les résultats des analyses déterministes sont souvent illustrés à l'aide d'un diagramme de Tornado.

Deuxièmement, l'analyse de sensibilité probabiliste fait appel aux théories stochastiques. C'est-à-dire que l'ensemble des paramètres incertains est inclus dans le modèle comme des distributions de probabilités plutôt que des valeurs fixes. Pour ce faire, des distributions (gamma, log-normal, beta) sont appliquées à chacun des paramètres. Une variation simultanée de tous les paramètres est ensuite possible à l'aide de simulation de Monte Carlo, permettant de définir une valeur aléatoire sous les distributions prédéfinies pour chacun des paramètres. Les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste sont généralement représentés graphiquement par une courbe d'acceptabilité. La courbe d'acceptabilité illustre la probabilité (bayésien) que la vraie valeur du ratio se situe sous un ratio plafond spécifique ( $\lambda$ ). Puisque la propension à payer ( $\lambda$ ) n'est connue que par les décideurs, la courbe d'acceptabilité est donc créée en variant le  $\lambda$  de 0 à l'infini.

---

## 5. Hypothèse

---

Lorsqu'une hémorragie sévère survient ou qu'une chirurgie urgente est requise chez des patients recevant un AOD, un des nouveaux antidotes pourra bientôt être utilisé pour renverser rapidement l'effet des anticoagulants. Les coûts reliés à l'utilisation de tels antidotes peuvent être importants. Toutefois, puisque l'arrêt de l'hémorragie serait en théorie plus rapide comparativement aux thérapies non spécifiques actuelles, une diminution des hospitalisations ou encore de l'utilisation des ressources pour ces patients pourrait être observée, ce qui se traduirait en une économie potentielle.

---

## 6. Objectif

---

L'objectif de cette étude est d'évaluer, selon une perspective québécoise, l'impact économique de l'utilisation d'un antidote pour le renversement rapide de l'effet des AODs. De manière plus spécifique, cette évaluation économique vise à évaluer, d'une part, l'impact économique de l'antidote en situation de saignement majeur non contrôlé mettant la vie du patient en danger et, d'autre part, l'impact économique de l'antidote en situation de chirurgie et/ou procédure invasive d'urgence.

**Puisque plusieurs différences méthodologiques singularisent l'utilisation d'antidotes en contexte de reversement de saignement majeur et en contexte préventif avant une chirurgie d'urgence, deux évaluations distinctes ont été effectuées. Les sections 6 et 7 portent sur l'utilisation de l'antidote pour le renversement de l'effet anticoagulant des AODs lors de saignement majeur alors que les sections 8 et 9 portent sur l'utilisation de l'antidote pour le renversement de l'effet anticoagulant des AODs en prophylaxie d'une chirurgie d'urgence.**

---

## 7. Méthodologie : Antidote pour le renversement de l'effet anticoagulant des AODs lors de saignement majeur

---

### 7.1. Question de l'étude

Un antidote aux AODs serait-il coût-efficace lors de saignement majeur non contrôlé selon la perspective du système de soins de santé québécois ?

### 7.2. Type d'évaluation

En accord avec les lignes directrices de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS),<sup>68</sup> une analyse coût-utilité a été effectuée afin d'évaluer l'impact économique d'un antidote pour le renversement d'un anticoagulant lorsqu'un saignement majeur incontrôlé survient. Selon les lignes directrices canadiennes, l'analyse coût-utilité est « utile lorsque les interventions étudiées ont un impact sur la qualité de vie ainsi que sur la durée de vie ».<sup>68</sup> Dès lors, une analyse coût-utilité fut considérée comme la méthode la plus appropriée puisque les interventions comparées dans cette étude affectent la survie et l'invalidité, et par conséquent, la durée et la qualité de vie des patients affectés.

### 7.3. Population cible

Les patients considérés dans le modèle sont des patients se présentant à un centre hospitalier du Québec, avec un saignement majeur déclaré. Ce saignement majeur peut être une hémorragie intracrânienne (ICH), une hémorragie digestive (HD) ou un saignement majeur à un autre site d'intérêt (OB). Dans la littérature, les saignements ont été souvent catégorisés de façon disparate comme étant « fatals », « majeurs », « une menace pour la vie », « excessifs », « cliniquement significatif » et « nuisibles ». Dans cette étude, un saignement majeur est défini selon les critères de l'ISTH<sup>12</sup> et doit correspondre à au moins un des critères suivants :

3. Un saignement déclaré associé à une réduction de l'hémoglobine d'au moins 20 g/L (1,24 mmol/L) ou qui mène à une transfusion de deux unités de sang complet ou de globules rouges, et/ou ;

4. Un saignement symptomatique d'une zone ou d'un organe critique, tel que la zone intracrânienne, intraspinale, intraoculaire, rétropéritonéale, intra-articulaire, péricardique, ou intramusculaire avec le syndrome du compartiment.

Les caractéristiques de la population du modèle ont été directement inspirées par la moyenne des caractéristiques des patients inclus dans les diverses études pivots des anticoagulants (RE-LY<sup>32</sup>, ROCKET-AF<sup>33</sup>, ARISTOTLE<sup>34</sup> et ENGAGE AF-TIMI<sup>72</sup>). L'âge moyen d'entrée dans le modèle est de 71,6 ans et 62 % des patients sont des hommes. Ces caractéristiques ont été validées par une étude en pratique clinique réelle évaluant plus de 64 935 patients utilisant un AOD. L'âge moyen rapporté par cette étude était légèrement plus bas ( $67,5 \pm 12,4$ ) et une proportion d'hommes semblable (63,4 %) a été rapporté.<sup>73</sup>

#### 7.4. Comparateur

En l'absence d'un agent de renversement pour les nouveaux anticoagulants, la gestion d'événements hémorragiques chez les patients utilisant les AODs se trouve à être une intervention complexe combinant plusieurs traitements afin de tenter de normaliser la coagulation et ainsi favoriser un arrêt du saignement. Les lignes directrices de pratique clinique ainsi que l'opinion d'expert dans le domaine ont été recueillies afin d'identifier les stratégies couramment utilisées pour normaliser la coagulation en situation de saignement majeur. Les candidats pouvant potentiellement contrebalancer l'effet des AODs sont : le complexe de prothrombine (PCC), le complexe de prothrombine activé (aPCC), le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) et le plasma frais congelé (PFC). Par contre, l'efficacité de ces options de traitements lors de saignement majeur a seulement été étudiée chez les animaux et dans un petit nombre de rapports de cas et de volontaire sains.<sup>62,74-77</sup> Les résultats de ces études ont reconnu que ces agents de remplacement des composantes de la coagulation ne sont pas des antidotes et n'affectent pas l'effet inhibiteur des anticoagulants.<sup>57,59,78-81</sup>

Selon les lignes directrices de l'ACMTS, le traitement comparateur doit être l'option qui est la plus susceptible d'être remplacée dans la pratique clinique par l'intervention d'intérêt.<sup>68</sup> Donc, une utilisation moyenne des options actuelles pour la gestion de saignement majeur a été définie comme le comparateur le plus probant. Afin d'être le plus proche de la pratique clinique au

Québec, le guide d'usage optimal du dabigatran, développé par L'INESSS, a été utilisé afin de bâtir le protocole clinique du comparateur.<sup>82</sup> Le **Tableau 7** est tiré de cette publication et résume sommairement les fondements de la gestion d'un saignement.

**Tableau 7 : Les options actuelles pour la gestion des saignements chez les patients traités avec du dabigatran**

<b>Correction de l'hémostase</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Réduction de l'exposition au dabigatran</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Interruption du traitement du dabigatran</li> <li>○ Absorption de charbon de bois (si le dabigatran a été pris dans les 2 heures)</li> <li>○ Hémodialyse</li> <li>○ Hémodiafiltration</li> </ul> </li> <li>• <b>Remplacement des composantes de la coagulation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Plasma frais congelé (PFC)</li> <li>○ Complexe concentré de prothrombine non activée (PCC)</li> <li>○ Complexe concentré de prothrombine activée (aPCC)</li> <li>○ Facteur VII recombinant activé (rFVIIa)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Remplacement des composantes sanguines perdues</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Remplacement du plasma</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PFC</li> </ul> </li> <li>• <b>Remplacement des cellules sanguines</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Concentré de globules rouges (CGR)</li> <li>○ Plaquettes</li> </ul> </li> </ul>
<b>Arrêt du saignement continu déclaré</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hémostase chirurgicale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Compression mécanique</li> <li>○ Embolisation vasculaire</li> <li>○ Résection de l'organe</li> </ul> </li> </ul>
<b>Soins de soutien médical et réanimation</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Correction de la condition médicale sous-jacente qui pourrait avoir un effet indésirable sur la coagulation</b></li> <li>• <b>Remplacement du volume</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cristalloïde et colloïde</li> </ul> </li> </ul>

## 7.5. Perspective

Les coûts et conséquences des alternatives étudiées peuvent différer selon la perspective envisagée. Dans le cadre de cette étude, deux perspectives ont été utilisées : la perspective sociétale et la perspective du système public de soins de santé. Pour cette dernière, seulement les coûts directs pertinents au système de soins de santé seront considérés. La perspective sociétale prend également en considération les pertes de productivité pour les patients et leurs aidants naturels ainsi que les coûts liés à la perte de productivité.

## 7.6. Horizon temporel

Étant donné que les interventions comparées dans cette étude affectent la survie des patients et conduisent à des effets de santé durables associés à la qualité de vie, l'évaluation économique est conduite sur une période de 10 ans. De plus, d'autres horizons temporels (2 et 20 ans) ont été testés lors des analyses de sensibilité.

## 7.7. Structure du modèle économique

Pour cette étude, un modèle à deux étapes (« two-step model ») a été construit afin d'évaluer le rapport coût-utilité d'un antidote en comparaison à l'approche standard dans le renversement de l'effet anticoagulant des AODs lors d'un saignement majeur. Premièrement, l'arbre de décision permet de modéliser tous les événements résultants du saignement, les traitements employés, les coûts, les ressources utilisées les coûts associés aux effets indésirables jusqu'au retour de l'hémostase normale (**Figure 3**). Deuxièmement, un modèle de Markov utilisant des cycles mensuels a permis de simuler les 10 années suivant le retour de l'hémostase normale (**Figure 4**). Ce modèle de Markov capte la transition entre quatre états de santé : indépendant, invalidité modérée, invalidité majeure et le décès. L'invalidité peut être mesurée à l'aide de plusieurs échelles validées, telles : l'échelle « National Institute of Health Stroke Score » (NIHSS), le score de Rankin modifié (mRS), l'index de Barthel (BI) et l'échelle de devenir de Glasgow (GOS). Le score d'invalidité le plus souvent rapporté suite à un saignement est le mRS. Il est d'ailleurs utilisé dans cinq études cliniques de grande échelle portant sur les ICH.<sup>83-87</sup> Une de ces études a évalué la différence dans la répartition des patients selon les 4 scores d'invalidité cités

préalablement.<sup>87</sup> On peut observer à la **Figure 2** que l'échelle de devenir de Glasgow semble surestimer les résultats défavorables (score de 2-4), lorsqu'on la compare aux 3 autres échelles.<sup>87</sup> Pour toutes ces raisons, l'invalidité a été classée selon le Score de Rankin modifié (mRS). Les patients avec un score de 0 ou 1 ont été classés comme indépendants dans la mesure où ils éprouvent des séquelles résiduelles qui ne les empêchaient pas d'être autonomes (proche d'une indépendance complète et fonctionnelle). Les patients avec un score de 2 ou 3 ont été classés à titre d'invalidité modérée puisqu'ils présentaient des séquelles résiduelles qui les empêchaient d'être complètement autonomes. Les patients avec un score de 4 et 5 ont été classés comme dépendant puisqu'ils sont incapables de s'occuper de leurs propres besoins sans assistance d'un aidant naturel ou d'une infirmière.

Les données de survie à long terme proviennent de patients souffrants d'un AVC ischémique et hémorragique.<sup>88</sup> Toutefois, seulement 16 % des AVC de cette étude étaient d'origine hémorragique.<sup>88</sup> La durée de chaque cycle du modèle de Markov est d'un mois. Tous les patients commencent dans l'état de santé attribué à la fin du modèle de l'arbre de décision. À partir de ce point, les patients ne peuvent pas se remettre de leur invalidité ni expérimenter une détérioration de leur condition. Les patients peuvent donc seulement se déplacer vers l'état absorbant, soit la mort.

**Figure 2 : Comparaison des résultats d'incapacité à 90 jours classés selon 4 échelles<sup>87</sup>**

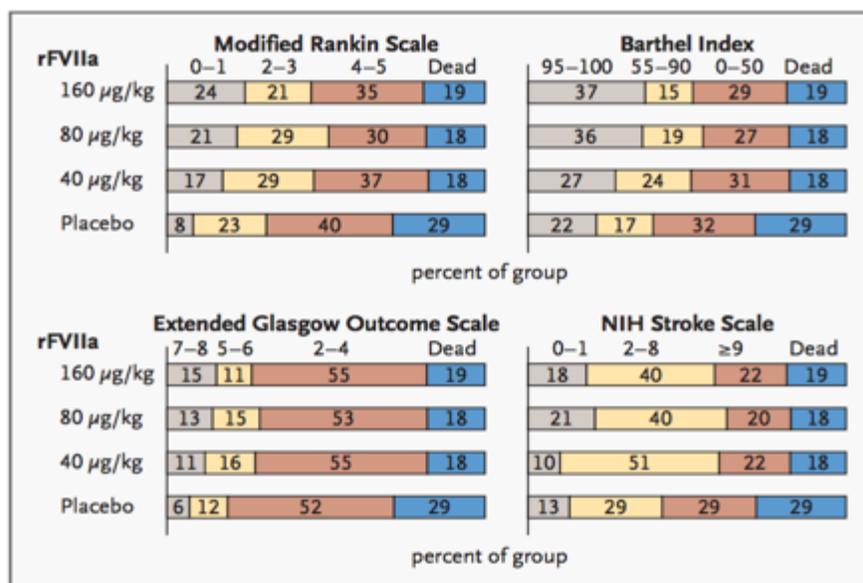


Figure 3 : Structure de l'arbre décisionnel

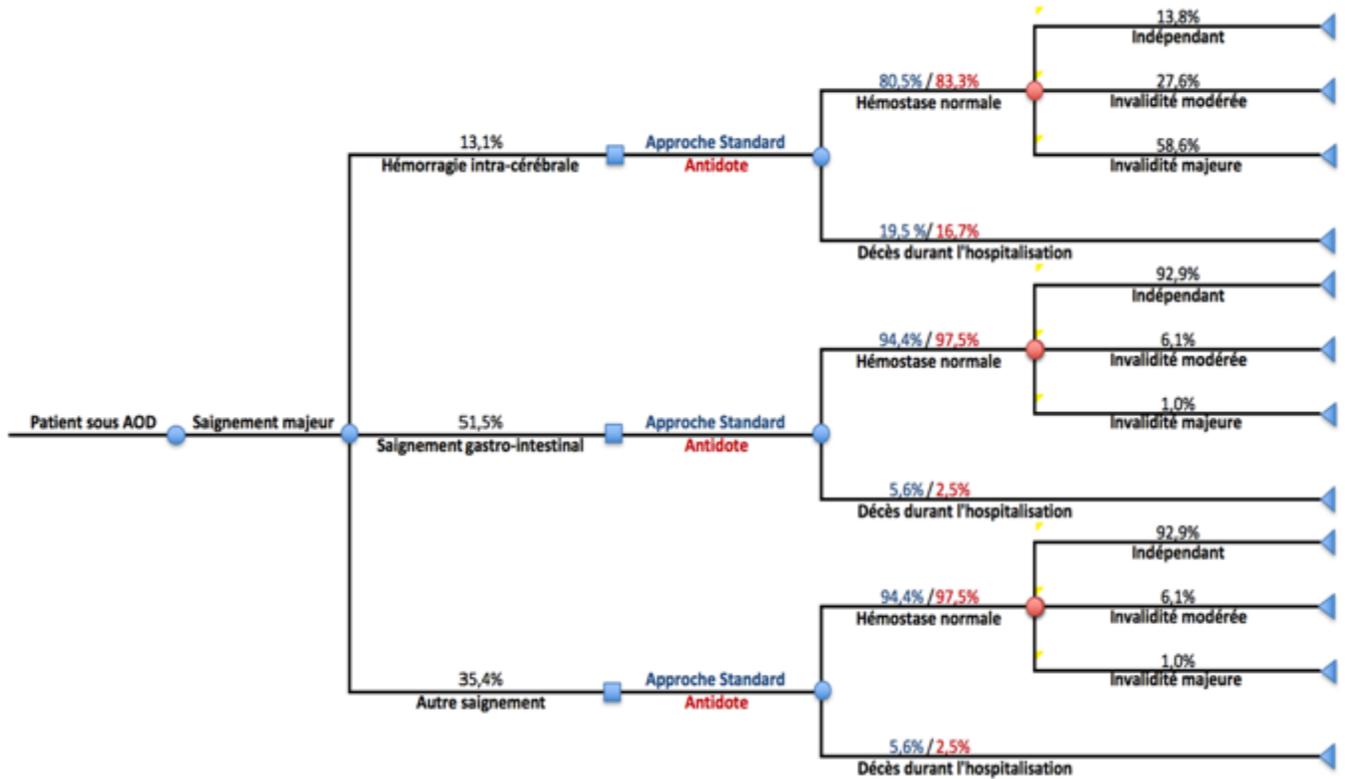
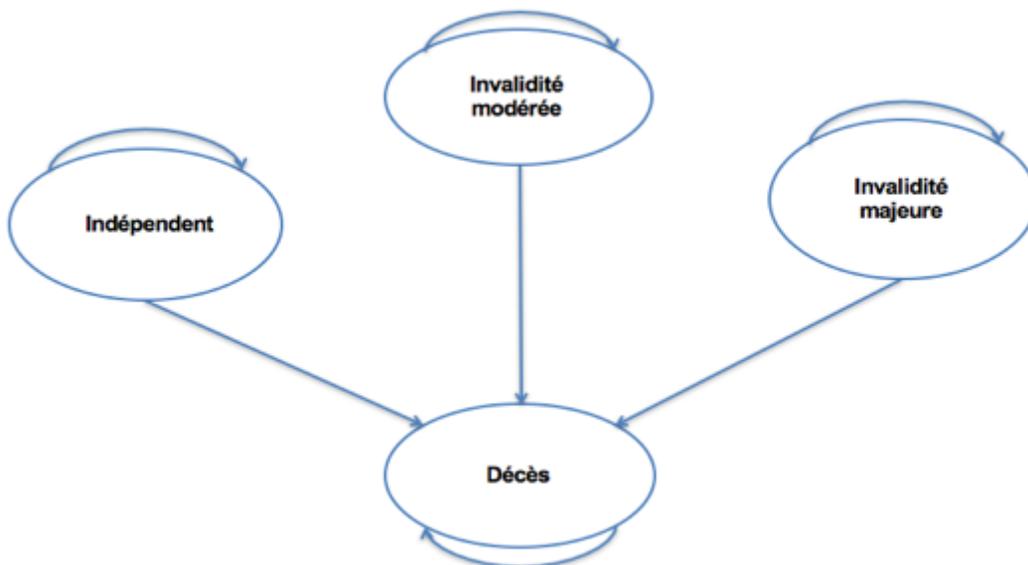


Figure 4 : Structure du modèle de Markov



## 7.8. Hypothèses du modèle

- La même répartition de la localisation du saignement est appliquée pour le groupe traité avec l'approche standard et avec l'antidote.<sup>64,65,67</sup> Ceci se justifie par le fait que les patients se présentant avec un saignement majeur sont dans les deux cas des utilisateurs de AOD.
- Lorsque l'hémostase normale est atteinte, la distribution des patients dans chaque état d'invalidité est identique pour les deux groupes. En absence de données spécifiques aux antidotes, cette hypothèse est jugée conservatrice. Puisque l'utilisation d'antidote diminuerait le temps avant le retour à une hémostase normale, il est possible de croire qu'une plus petite proportion des patients souffrirait d'invalidité.
- Il n'y a qu'un risque unique de développer des effets indésirables induits par le traitement. Ce risque est appliqué lors de l'hospitalisation (correspondant à la partie de l'arbre décisionnel).
- Les patients ne peuvent pas améliorer ou empirer leur état d'invalidité. Un statu quo est appliqué pour chaque événement.
- Aucune perte d'antidote n'est considérée dans le modèle.

## 7.9. Sources de données

Les sources principales de données cliniques concernant l'approche actuelle sont tirées de sous-analyses des études pivot du dabigatran, rivaroxaban, et l'apixaban.<sup>64,65,67</sup>

L'étude de Majeed, *et al.* évalue le pronostic des saignements majeurs chez les patients traités à l'aide de dabigatran dans les études : RE-LY, RE-COVER, RE-VOCER II, RE-MEDY et RE-SONATE.<sup>64</sup> Les patients inclus dans la sous-analyse ont subi un saignement majeur lorsque anticoagulé ou dans les 3 jours suivant l'interruption du traitement (limite permettant de s'assurer que l'anticoagulant était toujours actif). Deux investigateurs indépendants ont passé en revue les rapports des 1121 saignements observés chez les 27 419 patients couverts par les 5 études. Un total de 627 patients sous dabigatran ont subi un saignement majeur correspondant aux critères de l'ISTH.<sup>12</sup> Les données concernant le nombre d'unités de produit sanguin administré et la proportion de saignements majeurs traités à l'aide de PFC, PCC, aPCC et rFVIIa

ont été rapportés pour ces patients. Dans cette sous-analyse, on a quantifié : le type de saignement majeur, la proportion d'événements nécessitant une hospitalisation, la durée du séjour en centre hospitalier ou en unité de soins intensifs (SI) et la mortalité à 30 jours. Les saignements majeurs sous dabigatran étaient plus souvent traités à l'aide de CGR (59,2 % vs 49,9 % sous warfarine). Le nombre médian d'unités de CGR utilisées par patients était de trois. Toutefois, les patients sous dabigatran étaient moins souvent traités à l'aide de PFC (19,8 % vs 30,2 % sous warfarine), avec un nombre médian de quatre unités utilisées par patients. Peu de patients ont reçu du PCC (0,7 %) et du rFVIIa (1,1 %). La durée médiane d'hospitalisation suite à un saignement majeur sous dabigatran était de 9,1 jours, dont 1,6 jour au SI. Selon l'évaluation, 12,1 % des patients ont eu recours à une chirurgie afin d'aider à rétablir l'hémostase.<sup>64</sup>

L'étude de Piccini, *et al.* fait écho aux données de ROCKET-AF<sup>33</sup>, une étude pivot comprenant 395 patients sous rivaroxaban ayant subi un saignement majeur correspondant aux critères de l'ISTH.<sup>12</sup> Les résultats de la sous-analyse comprennent : la durée de l'hospitalisation, le nombre d'unités de produits sanguins administrés et la proportion de saignements majeurs traitée à l'aide de PFC, PCC, aPCC ou de rFVIIa. La durée médiane d'hospitalisation de l'étude était de 5 jours (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> : 4-10) pour le groupe traité à l'aide de rivaroxaban. On rapporte que 176 patients (40,8 %) ont eu recours à au moins une transfusion de CGR. Le nombre médian de transfusions de CGR par épisode de saignement majeur était de deux (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> : 2-4). De plus, 45 patients (10,4 %) ont eu recours à une transfusion de PFC. Le nombre médian d'unités de PFC utilisées était aussi de deux (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> : 1-2). Peu de patients ont reçu du PCC (0,9 %) et du rFVIIa (0,2 %). Le taux de mortalité suite au saignement majeur était de 20,4 % et le temps médian de mortalité était de 60 jours (intervalle : 8-246 jours).

L'étude de Hylek, *et al.*<sup>65</sup> utilise les données de ARISTOTLE<sup>34</sup>, une étude pivot évaluant l'efficacité de l'apixaban en contexte de FANV chez 18 201 patients. Les 327 patients inclus dans la sous-analyse ont subi un saignement majeur lorsque anticoagulé ou dans les 2 jours suivant l'interruption du traitement. Les saignements majeurs ont été définis selon les critères de l'ISTH.<sup>12</sup> L'emplacement du saignement fut extrait du formulaire de rapport de cas. Les auteurs ont par la suite déterminé le taux de mortalité 30 jours suivant l'événement de saignement majeur. En comparaison à la warfarine, les saignements majeurs associés à l'apixaban sont

associés à une durée plus courte d'hospitalisation, requièrent moins d'interventions médicales et chirurgicales, ont un nombre moins élevé de transfusions. Toutefois, ces résultats ont été seulement rapportés sous forme de rapport de risque.

La localisation des saignements rapportés dans ces trois études se retrouve dans le **Tableau 8**.

Aucune de ces études ne rapportait de taux de mortalité spécifique à la localisation du saignement, toutefois, dans la revue de la littérature, l'étude de Halbritter, *et al.* fournissait une telle information. Dans cette dernière étude, les auteurs ont collecté les données et les résultats cliniques à partir d'hospitalisation associée à un saignement lors d'utilisation d'antagonistes de la vitamine K (AVK) en contexte de pratique réelle en Allemagne.<sup>66</sup> Les caractéristiques des patients à leur admission, la prise en charge des saignements, l'utilisation des ressources ainsi que la mortalité lors de l'hospitalisation et à 90 jours suivants l'hospitalisation, ont été recueillis de façons prospectives. Durant l'hospitalisation, d'une durée moyenne de  $13 \pm 10$  jours, 22 des 290 patients (7,6 %) sont décédés. Lors du suivi à 90 jours, 19 autres patients avaient perdu la vie. Par conséquent, la mortalité totale était de 14,1 %. Sans surprise, les ICH étaient associés au taux de mortalité le plus élevé lors de l'hospitalisation ( $n=8$  ; 19,5 %). De plus, lors du suivi à 90 jours, l'ampleur de l'invalidité a été comptabilisée chez les patients survivants. Toutefois, l'échelle de mRS n'a pas été utilisée pour catégoriser ces patients. Au suivi à 90 jours, 38 des 249 patients survivants (15,3 %) étaient aide-dépendants ou handicapés et 8 (3,2 %) étaient indépendants avec séquelles.<sup>66</sup> Une seule autre étude a rapporté des résultats concernant l'incapacité fonctionnelle à la sortie de l'hôpital selon l'échelle mRS. Ces résultats étaient toutefois associés à une complication hémorragique liée à la warfarine.<sup>84</sup> Les auteurs ont utilisé une base de données comprenant 13 559 patients souffrant de FANV et ont divisé les patients en deux groupes, hémorragie intracrânienne (ICH) et hémorragie extracrânienne (ECH) en mentionnant que (89 %) des ECH étaient des HD. Dans la cohorte, un total de 72 ICH et de 98 ECH ont été identifiés. Lorsque l'on exclut les 13 patients dont le score d'invalidité était non disponible suite au congé de l'hôpital, 26 patients (42 %) souffrant d'un ICH et 2 patients (2 %) souffrant d'ECH étaient décédés lors de l'hospitalisation. Parmi les 129 survivants de l'hospitalisation, 21 patients (59 %) avec un ICH et 1 patient (1 %) souffrant d'ECH avaient une

incapacité fonctionnelle majeure. De plus, 10 patients (28 %) souffrant d'un ICH et 6 patients (6 %) souffrant d'ECH avaient une incapacité mineure.

La source principale de données cliniques concernant un antidote à un anticoagulant provient des résultats préliminaires de l'étude de phase III de l'idarucizumab (étude RE-VERSE AD). Plus précisément, cette étude évalue le renversement de l'effet anticoagulant chez les patients traités à l'aide du dabigatran.<sup>60</sup> RE-VERSE AD est une étude de cohorte observationnelle prospective, ouverte, multicentrique, à un bras, évaluant des patients adultes ( $\geq 18$  ans) répartis en deux groupes. Seulement le premier groupe (groupe A) sera abordé pour l'indication de saignement majeur. Le groupe A comprenait des patients traités à l'aide du dabigatran, se présentant aux urgences avec des saignements incontrôlés potentiellement mortels et nécessitant un renversement rapide de l'effet anticoagulant. La totalité des patients inclus dans le groupe A ont reçu 5 g d'idarucizumab IV sous forme de deux bolus de 2,5 g distancés d'un intervalle de 15 minutes. L'objectif primaire de cette étude était de déterminer le pourcentage de neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran, dans un délai de 4 heures suivant l'injection. Le pourcentage de neutralisation est déterminé par le temps de thrombine dilué (dTT) et le temps de coagulation de l'écarine (ECT). Le temps nécessaire à la cessation du saignement majeur, le nombre d'événements thrombotiques et le décès à 90 jours ont été rapportés comme résultat secondaire. L'âge moyen des patients de l'étude est de 76,5 ans. Le groupe A est formé de 51 patients, dont 18 avec un ICH, 20 avec une HD, 9 avec un trauma et 11 OB (un patient pouvait souffrir de plus d'un type de saignement). Le pourcentage médian de neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran, dans les 4 heures suivant l'administration, était de 100 % parmi les 51 patients du groupe A. L'évaluation de l'hémostase a pu être évaluée chez seulement 38 patients de ce groupe. Le temps médian du retour à l'hémostase était de 11,4 heures. Au total, 9 patients du groupe A sont décédés, dont 5 décès attribuables à une hémorragie fatale. De plus, dans l'ensemble des 90 patients inclus dans les deux groupes, 5 patients ont subi un événement thrombotique dans un délai de 90 jours suivant l'administration de l'antidote. Un patient a développé une embolie pulmonaire ainsi qu'une thrombose veineuse 72 heures suivant l'administration de l'idarucizumab, le reste des événements sont survenus une semaine après l'injection de l'idarucizumab. Dans les 5 cas, l'anticoagulant n'avait pas été repris.

## 7.10. Résultats cliniques

### 7.10.1. Probabilités de transition

Les probabilités de transition peuvent être constantes ou peuvent varier dans le temps. Pour ce modèle, puisque les patients ne peuvent pas améliorer ou empirer leurs niveaux d'invalidité, mais seulement transiter vers la mort, des courbes de survies ont été utilisées afin d'estimer des probabilités de transition variant avec le temps. Ces probabilités de transitions ont été extraites à partir des courbes de survie globale (OS) rapportée dans l'article intitulé : *Prognostic Value of the Modified Rankin Scale Score for Long-Term Survival after First-Ever Stroke*.<sup>88</sup> Comme son nom l'indique, cette étude évalue la survie à long terme associé aux AVC hémorragiques et aux AVC ischémiques. En absence de données spécifiques à la survie suite à un saignement majeur, ces données ont été jugées appropriées pour prédire la survie de cette population. Cette étude classe les résultats de 1 816 patients selon leur score mRS évalué après l'événement d'AVC et mesure la mortalité pour tous les sous-groupes pour une durée de suivi de 10 ans. L'âge moyen des patients de cette étude est très proche de celui des patients inclus dans le modèle ( $69,8 \pm 12$  vs  $71,6$ ), toutefois, seulement 16 % des AVC étaient d'origine hémorragique. Dans cette cohorte, 30 % des décès étaient associés à des causes cardiovasculaires et 19 % à une récurrence d'AVC ou à une hémorragie intracrânienne. L'augmentation du risque de mortalité en comparaison au score mRS de 0 est de 18 %, 55 %, 80 %, 157 %, 472 % pour les scores de mRS de 1 à 5 respectivement.

Des modèles paramétriques ont servi à extrapoler les courbes de survie de l'étude au-delà de la période de suivi. La qualité de l'ajustement des modèles paramétriques a été évaluée à l'aide du logiciel Weibull ++<sup>®</sup> version 10 (ReliaSoft Corporation). Le choix du modèle paramétrique est basé sur les résultats de deux tests de qualité de l'ajustement, le test de coefficient de corrélation de Kolmogorov Smirnov et le test de vraisemblance (likelihood value test). De plus, une analyse visuelle de l'ajustement des courbes a servi à confirmer le choix. Les courbes de survie globale tirées de l'étude de Halbritter, *et al.*<sup>66</sup> ainsi que les meilleurs ajustements associés pour chaque échelle de mRS sont présentés de la **Figure 5** à la **Figure 10**. La survie moyenne pour chaque cycle de 1 mois a été combinée afin de créer les trois états d'invalidité décrits précédemment (indépendant (mRS 0-1), invalidité modérée (mRS 2-3) et invalidité majeure (mRS 4-5)).

Figure 5 : Courbe de survie pour un mRS 0

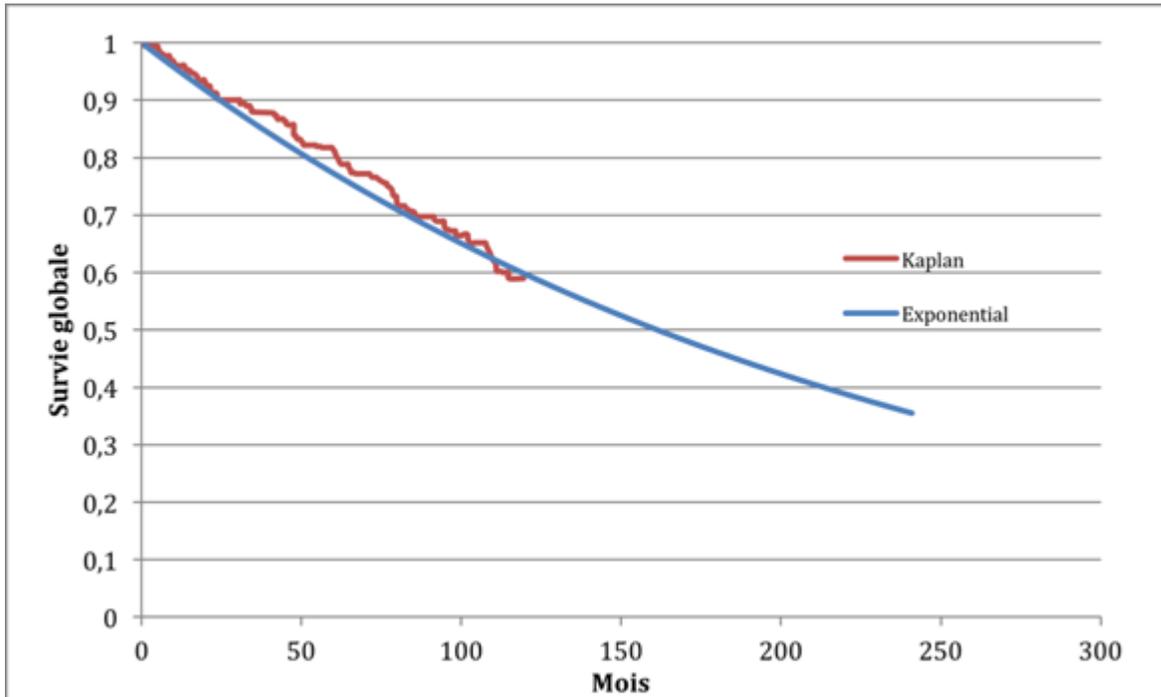


Figure 6 : Courbe de survie pour un mRS 1

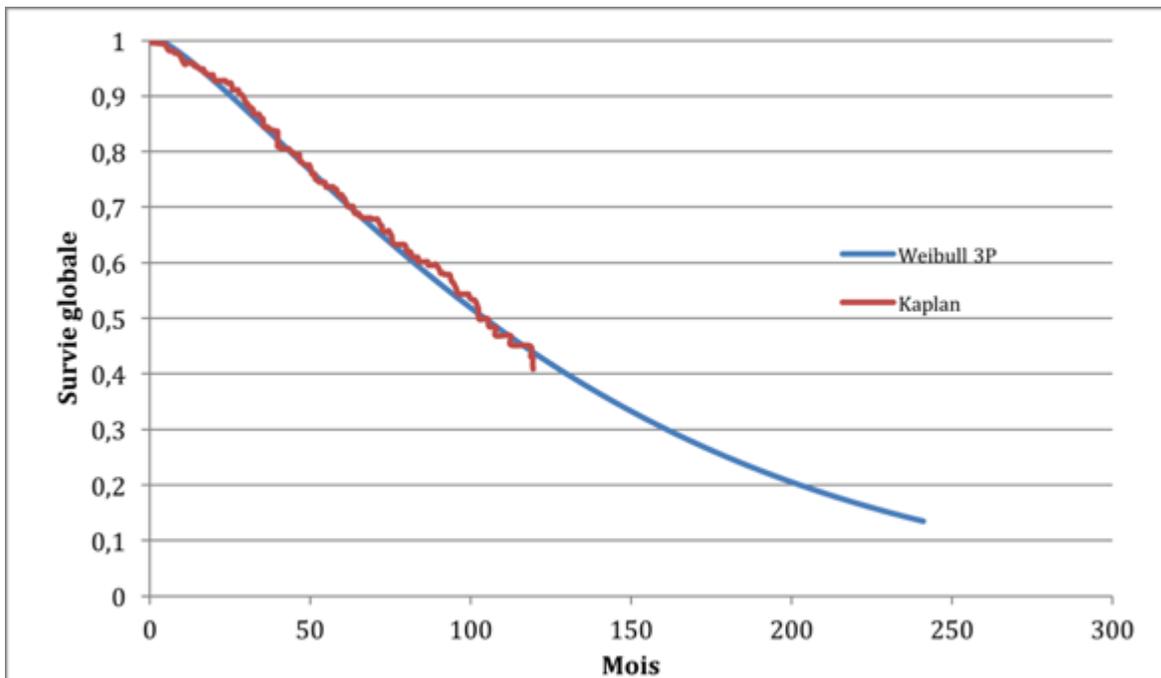


Figure 7 : Courbe de survie pour un mRS 2

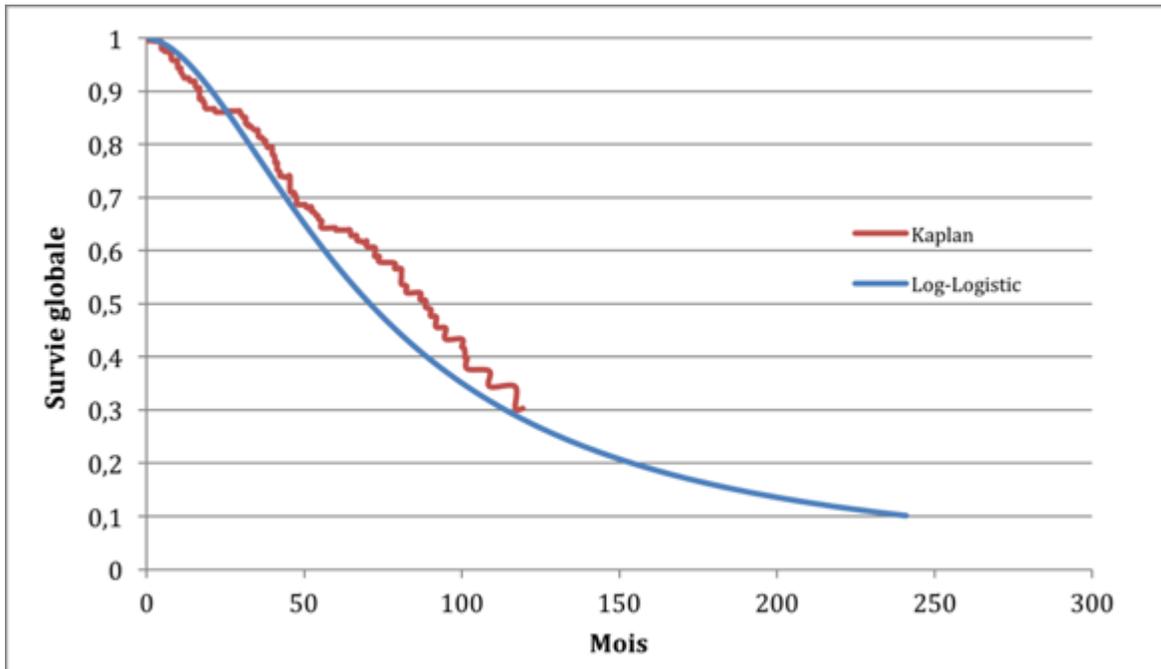


Figure 8 : Courbe de survie pour un mRS 3

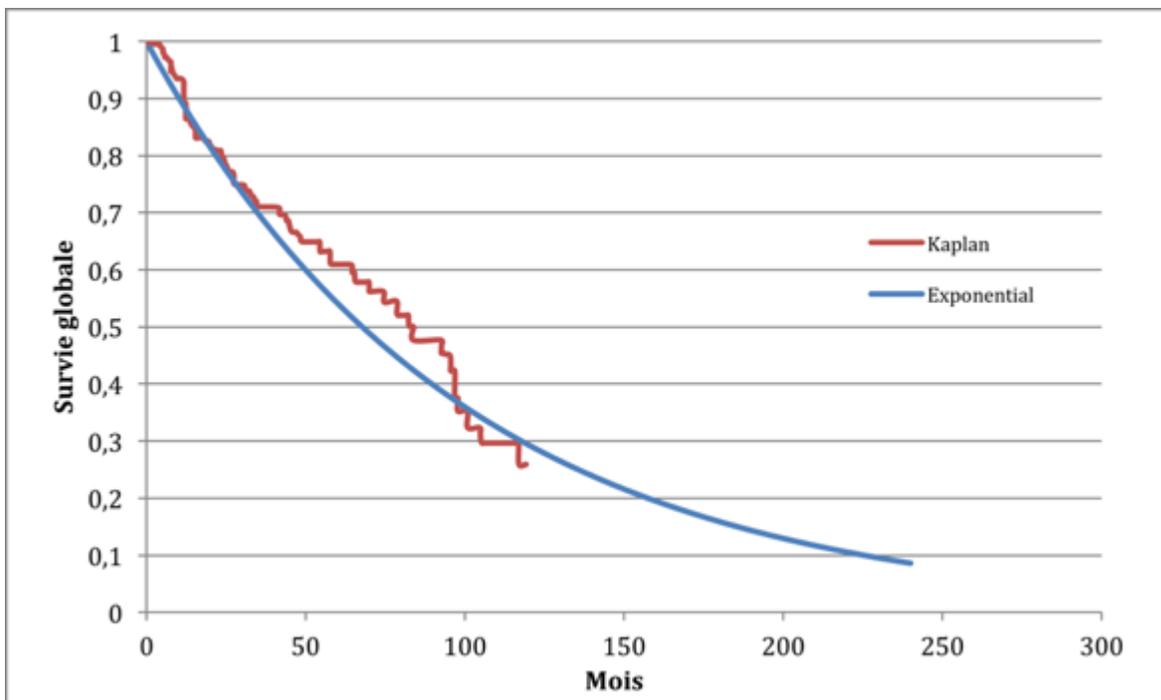


Figure 9 : Courbe de survie pour un mRS 4

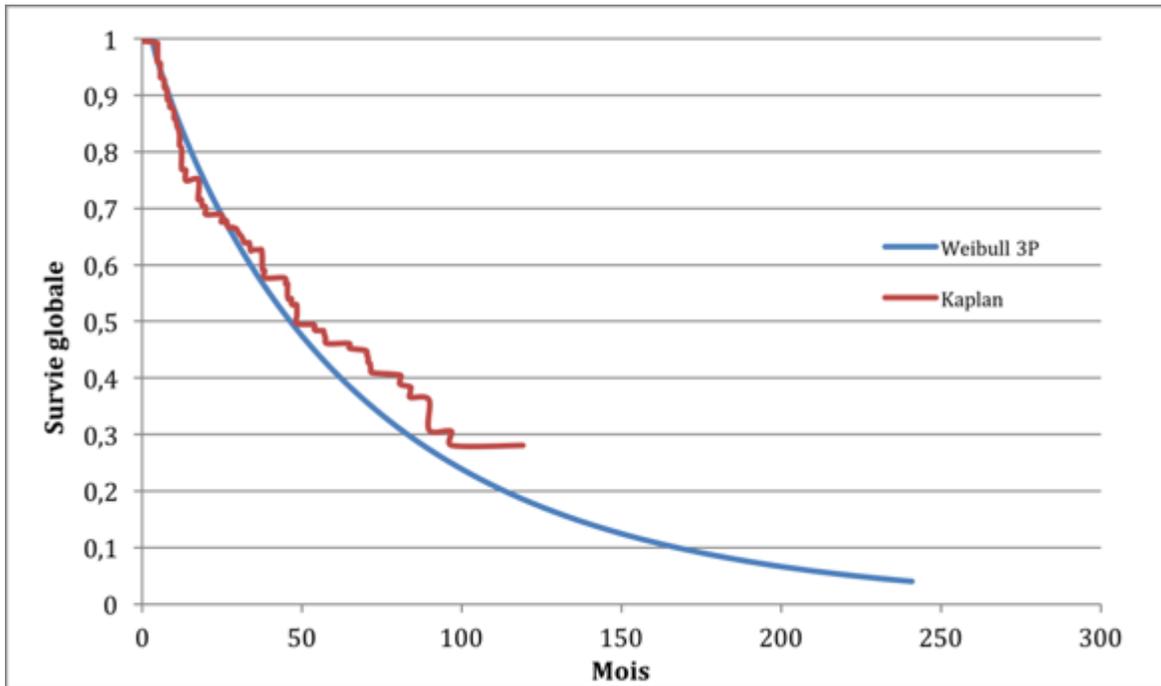
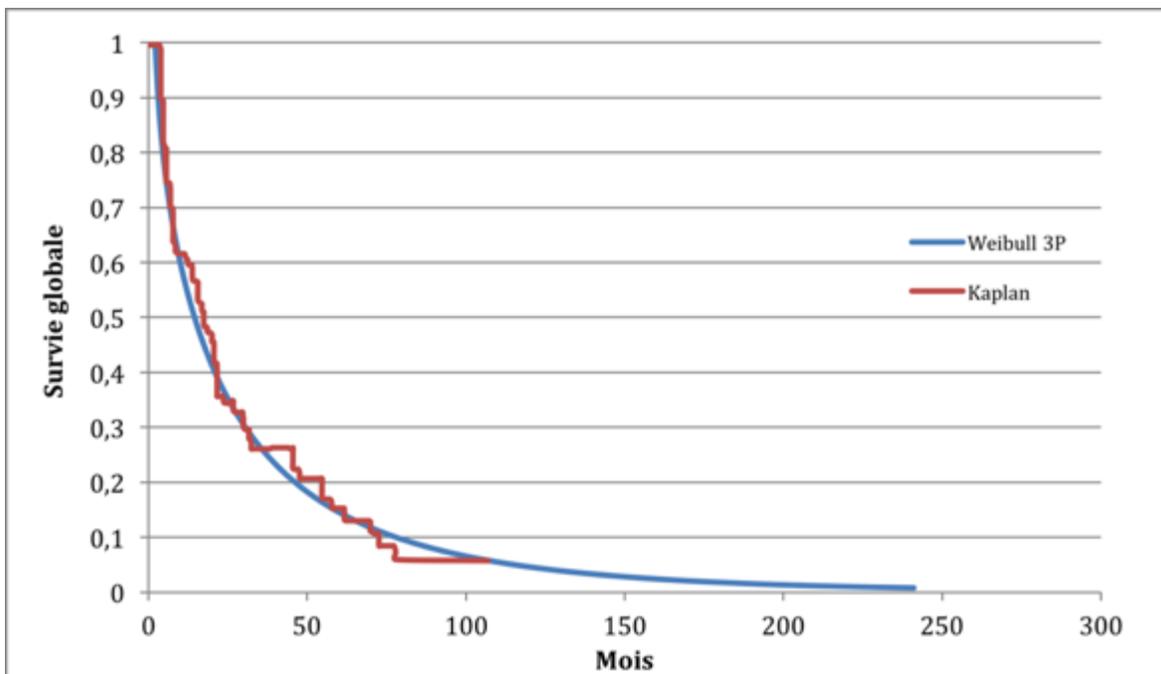


Figure 10 : Courbe de survie pour un mRS 5



### 7.10.2. Incidences des événements cliniques

Les incidences des événements cliniques (répartition des saignements) sont basées sur les résultats rapportés dans les trois sous-analyses couvertes précédemment (**Tableau 8**).<sup>64,65,67</sup> Pour les résultats cliniques de mortalité, les valeurs les plus pertinentes de mortalité ont été trouvées dans l'étude de Halbritter, *et al.* (**Tableau 9**). Cette étude a la particularité d'avoir divisé les résultats selon la localisation précise du saignement lors d'utilisation d'antagonistes de la vitamine K (AVK) en contexte de pratique réelle (*Real-world*) en Allemagne.<sup>66</sup> À titre indicatif, la mortalité globale avec les AOD à 7 jours était de 5,3 % et entre 9,1 % et 11,0 % à 30 jours.<sup>64,65</sup> Les résultats d'incapacité suite au saignement ont toutefois été tirés de l'étude sur la warfarine réalisée par Fang, *et al.*<sup>84</sup> Ces derniers ont rapporté des résultats concernant l'incapacité fonctionnelle à la sortie de l'hôpital selon l'échelle mRS. Les résultats de mortalité de Fang, *et al.* et les résultats d'incapacité de Halbritter, *et al.* ont été ajoutés au modèle en tant que borne supérieure ou inférieure pour les analyses de sensibilité.

Pour l'antidote, les incidences des résultats cliniques ont été tirées de l'étude clinique REVERSE AD publiée par Pollack, *et al.* (**Tableau 10**).<sup>60</sup> Neuf patients du groupe A sont décédés durant la durée de suivi. Les auteurs de l'étude considéraient que le décès était associé à l'événement hémorragique si ce dernier survenait dans un délai de moins de 96 heures suivant le traitement. Donc, dans ce délai, trois patients sont décédés suite à la progression de leur ICH (16,7 %) et un patient est décédé d'insuffisance respiratoire (5 %). Aucune information sur l'origine du saignement des patients décédés n'était fournie, toutefois, il est logique d'assumer que les 3 patients décédés d'un ICH se sont présentés avec un ICH. Par contre, le patient décédé d'insuffisance respiratoire aurait hypothétiquement été victime d'une HD ou d'un OB (donc 2,5 % de mortalité pour chacun des saignements). Puisque cette publication comprend seulement les résultats intérimaires, aucune donnée n'était disponible concernant l'incapacité suite au traitement avec l'antidote. Conséquemment, l'hypothèse que l'incidence d'invalidité est la même pour les 2 groupes de traitement a dû être formulée. Cette hypothèse est considérée comme conservatrice puisque tout mène à croire qu'avec le temps de renversement plus court observé dans l'étude de l'idarucizumab, les résultats sur l'invalidité devraient être moins importants.

**Tableau 8 : Répartition des saignements selon le type d'anticoagulant**

Résultat clinique	Anticoagulant						
	Pradaxa	Source	Rivaroxaban	Source	Apixaban	Source	Moyenne
Incidence ICH	7,5 %	Majeed, et al., 2013 <sup>64</sup>	13,4 %	Piccini et al., 2013 <sup>67</sup>	18,4 %	Hylek E.M. et al., 2014 <sup>65</sup>	13,1 %
Incidence HD	51,9 %	Majeed, et al., 2013 <sup>64</sup>	52,7 %	Piccini et al., 2013 <sup>67</sup>	43,6 %	Hylek E.M. et al., 2014 <sup>65</sup>	51,5 %
Incidence autre saignement majeur	40,6 %	Majeed, et al., 2013 <sup>64</sup>	33,9 %	Piccini et al., 2013 <sup>67</sup>	37,9 %	Hylek E.M. et al., 2014 <sup>65</sup>	35,4 %

ICH : Hémorragie intracérébrale ; HD : Hémorragie digestive

**Tableau 9 : Incidence des résultats cliniques avec l'approche standard**

Résultat clinique	Incidence (%)					
	ICH	Source	HD	Source	OB	
Mortalité en centre hospitalier	19,5 %	Halbritter et al., 2013 <sup>66</sup>	5,6 %	Halbritter et al., 2013 <sup>66</sup>	5,6%	Halbritter et al., 2013 <sup>66</sup>
Indépendant	13,8 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>	92,9 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>	92,9 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>
Invaliderité mineure	27,6 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>	6,1 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>	6,1 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>
Invaliderité majeure	58,6 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>	1,0 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>	1,0 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>

**Tableau 10 : Incidence des résultats cliniques avec l'antidote**

Résultat clinique	Incidence (%)					
	ICH	Source	HD	Source	OB	
Mortalité en centre hospitalier	16,7 %	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>	2,5 %	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>	2,5 %	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>
Indépendant	13,8 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>	92,9 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>	92,9 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>
Invalidité mineure	27,6 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>	6,1 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>	6,1 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>
Invalidité majeure	58,6 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>	1,0 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>	1,0 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>

### 7.11. Stratégie de gestion de l'utilisation des ressources

Des hypothèses sur les tests de laboratoire et sur les tests de diagnostics (**Tableau 11**) ont été établies en fonction des lignes directrices de l'INESSS et des lignes directrices canadienne de Thrombose Canada.<sup>82,89</sup> Les mêmes hypothèses ont été formulées pour les 2 groupes à l'étude puisque la prise en charge préalable au traitement ne diffère pas entre les traitements.

**Tableau 11 : Test de laboratoire et de diagnostic**

Test de laboratoire et de diagnostic	Cas de base (%)	Nombre par patient	Source
Formule sanguine complète (FSC)	100 %	5	Lignes directrices <sup>82,89</sup>
Créatinine	100 %	1	Lignes directrices <sup>82,89</sup>
Temps de céphaline activée (TCA)	100 %	2	Lignes directrices <sup>82,89</sup>
Temps de thrombine (TT)	50 %	2	Lignes directrices <sup>82,89</sup>
Fibrinogène	100 %	1	Lignes directrices <sup>82,89</sup>
Test d'imagerie	100 %	2	Lignes directrices <sup>82,89</sup>
Endoscopie	46 %	1	Manatsathit et al., 2014 <sup>90</sup>

Les données sur l'utilisation des ressources pour l'approche standard (**Tableau 12**) ont été tirées de la sous-analyse de l'étude RE-LY, publiée par Majeed, *et al.*<sup>64</sup> Cette étude a mesuré le nombre de transfusions sanguines données et la proportion de patients traités avec les différents agents hémostatiques selon la localisation du saignement.<sup>64</sup> Des données d'utilisation des ressources ont aussi été rapportés dans l'étude du rivaroxaban de Piccini, *et al.* Cette sous-analyse rapporte des taux inférieurs d'utilisation de produits sanguins et de facteurs de coagulations utilisés suite au saignement, lorsque comparée à l'étude de Majeed, *et al.* Cette différence dans l'utilisation des ressources pourrait refléter la différence de mortalité observée entre les deux études. En effet, un taux de mortalité de 20 % a été observé dans la sous-analyse de Piccini tandis qu'un taux de mortalité de 9 % dans la sous-analyse de Majeed, *et al.* Ceci pourrait laisser croire que ces produits ont été sous-utilisés dans l'étude de Piccini, *et al.*

Pour l'antidote, les données d'utilisation des ressources (**Tableau 13**) ont été obtenues à partir des annexes supplémentaires de l'analyse intérimaire de Pollack, *et al.*<sup>60</sup> Une plus grande utilisation d'aPCC, de plaquette, de cryoprécipité et de PFC a été observée dans cette étude en comparaison à l'approche standard. Toutefois, sans étude de comparaison directe, il est difficile de dire si cette augmentation est liée à l'utilisation de l'antidote, à une différence de pratique dans les centres hospitaliers à l'étude ou une différence de sévérité du saignement entre les 2 groupes.

**Tableau 12 : Utilisation des ressources pour l'approche standard**

Type de traitement	Cas de base (%)	Nombre par patient	Source
Transfusion CGR	59,2 %	3	Majeed et al., 2013 <sup>64</sup>
PFC	19,8 %	4	Majeed et al., 2013 <sup>64</sup>
Cryoprécipité	1,1 %	2	Majeed et al., 2013 <sup>64</sup>
Plaquettes	3,8 %	2	Majeed et al., 2013 <sup>64</sup>
PCC	1,2%	1	Majeed et al., 2013 <sup>64</sup>
aPCC	1,2%	1	Majeed et al., 2013 <sup>64</sup>
rFVIIa	0,7%	1	Majeed et al., 2013 <sup>64</sup>
Hémostase chirurgicale ICH	12,1 %	1	Majeed et al., 2013 <sup>64</sup>
Hémostase chirurgicale HD	12,1 %	1	Majeed et al., 2013 <sup>64</sup>
Hémostase chirurgicale OB	12,1 %	1	Majeed et al., 2013 <sup>64</sup>

**CGR** : Concentré de globules rouges ; **PFC** : Plasma frais congelé ; **PCC** : Complexe de prothrombine concentrée ; **aPCC** : Complexe de prothrombine activée ; **rFVIIa** : Facteur VII recombinant activé ; **ICH** : Hémorragie intracérébrale ; **HD** : Hémorragie digestive ; **OB** : Autres saignements

**Tableau 13 : Utilisation des ressources après l'utilisation de l'antidote**

Type de traitement	Cas de base (%)	Nombre par patient	Source
Antidote	100 %	1	Hypothèse
Transfusion CGR	56,9 %	2	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>
PFC	27,5 %	2	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>
Cryoprécipité	2,3 %	2	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>
Plaquettes	11,8 %	2,5	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>
PCC	0%	1	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>
aPCC	3,9 %	1	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>
rFVIIa	0 %	1	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>
Chirurgie	5,9 %	1	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>

**CGR** : Concentré de globules rouges ; **PFC** : Plasma frais congelé ; **PCC** : Complexe de prothrombine concentrée ; **aPCC** : Complexe de prothrombine activée ; **rFVIIa** : Facteur VII recombinant activé ;

### 7.12. Incidences des effets indésirables induits par les traitements

L'incidence des événements thromboemboliques induits par les traitements ont été extraites de diverses études cliniques (**Tableau 14**).<sup>57,59,78-81</sup> L'utilisation de composantes de la voie de coagulation et d'agents hémostatiques non-spécifiques est associée à une augmentation du risque de complications thromboemboliques. Ces complications thromboemboliques pouvaient être des thromboembolies veineuses (TEV), des AVC, des infarctus du myocarde (IM) et des embolies pulmonaires (EP). La majorité des études ne précisait pas le type de complication thromboembolique. Toutefois, lorsqu'ils en faisaient mention, la répartition entre TEV, AVC, IM et EP était plutôt aléatoire.<sup>78,80,81</sup> Il a donc été supposé de façon arbitraire que, lorsqu'une complication thromboembolique surviendrait dans le modèle, 25 % seraient des TEV, 25 % seraient des AVC, 25 % seraient des EP et 25 % serait des IM.

Pour l'antidote, un total de 5 sujets de l'étude Pollack et al.<sup>60</sup> ont subi un événement thrombotique durant la période d'observation. Toutefois, un seul sujet a développé une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde 2 jours après avoir reçu l'antidote. Les 4 autres événements thrombotiques sont survenus plus d'une semaine après l'administration de l'antidote. Il est important de noter qu'aucun de ces 5 patients n'avait recommencé la prise d'anticoagulant lors de ces complications, ce qui laisse croire aux auteurs que ces événements sont plutôt liés aux

conditions prothrombotiques sous-jacentes de ces sujets. <sup>60</sup> Afin d'être cohérent avec les autres études cliniques, <sup>78,81</sup> seulement les événements thrombotiques survenus la première semaine suivant l'administration de l'antidote ont été considérés.

**Tableau 14 : Incidence des événements thromboemboliques induits par les agents hémostatiques non-spécifiques**

Événement thromboembolique	Cas de base (%)	Sources
PCC	3,8%	Majeed <i>et al.</i> , 2012 <sup>78</sup>
aPCC	7 %	Wojcik <i>et al.</i> , 2009 <sup>79</sup>
PFC	4,2 %	Sarode <i>et al.</i> , 2013 <sup>57</sup>
rVFIIa	9 %	Levi <i>et al.</i> , 2010 <sup>80</sup> /Mayer <i>et al.</i> , 2008 <sup>81</sup>
Antidote	1 %	Pollack <i>et al.</i> , 2015 <sup>60</sup>

**PCC** : Complexe de prothrombine concentrée ; **aPCC** : Complexe de prothrombine activée ;  
**PFC** : Plasma frais congelé ; **rVFIIa** : Facteur VII recombinant activé

L'incidence d'événements indésirables associés aux produits sanguins (CGR, cryoprécipitée, plaquette et PFC) (**Tableau 15**), proviennent de l'outil d'apprentissage électronique (Bloody Easy 3) créé par le Réseau régional ontarien de coordination du sang (RROCS) offrant de l'information au niveau pratique sur la transfusion médicale pour les professionnels de la santé.<sup>91</sup> Les 6 effets indésirables les plus fréquents ont été retenus.

**Tableau 15 : Incidence des 6 effets indésirables les plus prévalents associés aux sous-produits sanguins**

EIs associés aux sous-produits sanguins	Cas de base	Sources
Réaction fébrile non hémolytique-Plaquettes	5 %	Bloody easy 3 <sup>91</sup>
Urticaire	1 %	Bloody easy 3 <sup>91</sup>
Réaction fébrile non hémolytique -CGR	0,3 %	Bloody easy 3 <sup>91</sup>
TACO	0,1%	Bloody easy 3 <sup>91</sup>
Réaction hémolytique retardée	0,01 %	Bloody easy 3 <sup>91</sup>
TRALI	0,01%	Bloody easy 3 <sup>91</sup>

**CGR** : Concentré de globules rouges ; **TACO** : Surcharge circulatoire associée à une transfusion ;  
**TRALI** : Atteinte pulmonaire aigüe associée à une transfusion

### 7.13. Utilité

Les saignements majeurs sont associés à une réduction de la qualité de vie et par conséquent, à une réduction de l'utilité. Peu de données sont disponibles sur la qualité de vie (QOL) spécifique aux saignements majeurs. Cependant, une méta-analyse a identifié 20 articles concernant la QOL après un AVC.<sup>92</sup> Faute de donnée liée aux saignements majeurs, ces valeurs d'utilités ont été jugées les plus proches de la population à l'étude (**Tableau 16**). La désutilité marginale (**Tableau 16**) est associée à une baisse du niveau d'utilité suite à un événement indésirable. La plupart des valeurs de désutilité utilisées dans ce modèle ont été obtenues à partir d'une analyse coût-utilité s'intéressant à la gestion des anticoagulants aux États-Unis.<sup>93</sup> Une recherche méthodique dans la littérature a permis de trouver les valeurs de désutilités qui n'étaient pas rapportées dans cette étude. L'instrument de mesure d'utilité EQ-5D a été priorisé dans la recherche de valeur de désutilité.<sup>94-96</sup> Les symptômes associés à un TACO et un TRALI ont été jugés semblable à ceux d'une détresse respiratoire aigüe (ARDS).<sup>38</sup>

**Tableau 16 : Valeurs d'utilité et de désutilité associées aux états de santé du modèle et aux événements indésirables induits par les traitements**

État de santé du modèle.	Utilité	Source
Indépendant	0,810	Tengs et al., 2003 <sup>92</sup>
Invalidité modérée	0,464	Tengs et al., 2003 <sup>92</sup>
Invalidité majeure	0,299	Tengs et al., 2003 <sup>92</sup>
Mort	0,0	Selon la définition d'utilité
Événement indésirable grave induit par les traitements	Désutilité	Source
ICH	-0,181	Sullivan <i>et al.</i> , 2006 <sup>93</sup>
HD	-0,181	Sullivan <i>et al.</i> , 2006 <sup>93</sup>
OB	-0,181	Sullivan <i>et al.</i> , 2006 <sup>93</sup>
AVC	-0,139	Sullivan <i>et al.</i> , 2006 <sup>93</sup>
IM	-0,125	Sullivan <i>et al.</i> , 2006 <sup>93</sup>
TEV	-0,120	Sullivan <i>et al.</i> , 2006 <sup>93</sup>
EP	-0,120	Sullivan <i>et al.</i> , 2006 <sup>93</sup>
Réaction fébrile	-0,149	Sullivan <i>et al.</i> , 2006 <sup>93</sup>
Urticaire	0,000	Chen <i>et al.</i> , 2004 <sup>95</sup>
TACO	-0,130	Angus <i>et al.</i> , 2001 <sup>94</sup>
TRALI	-0,130	Angus <i>et al.</i> , 2001 <sup>94</sup>
Réaction hémolytique retardée	-0,010	Tachi <i>et al.</i> , 2015 <sup>96</sup>

**ICH** : Hémorragie intracérébrale ; **HD** : Hémorragie digestive ; **OB** : Autres saignements ;  
**AVC** : Accident vasculaire cérébral ; **IM** : Infarctus du myocarde ; **TEV** : Thromboembolie veineuse ;  
**EP** : Embolie pulmonaire ; **TACO** : Surcharge circulatoire associée à une transfusion ; **TRALI** : Atteinte pulmonaire aigüe associée à une transfusion

#### 7.14. Coûts des paramètres

Différents types de coûts ont été inclus dans le modèle en fonction de la perspective employée. Pour la perspective du système des soins de santé, les coûts associés à la médication, à la gestion du saignement majeur, au diagnostic, aux ressources de santé utilisées, à la gestion des événements indésirables et les coûts associés à la gestion de l'invalidité ont été retenus. Pour la perspective sociétale, les mêmes coûts ont été considérés en plus des coûts indirects tels que la perte de productivité et les soins de santé informels non payés.

#### 7.14.1. Coûts des traitements

Les coûts unitaires de l'idarucixumab, de l'andexanet alfa et de l'aripazine ne sont présentement pas disponibles, car ces médicaments n'ont pas encore été approuvés pour la vente au Canada et au Québec. Puisque ces antidotes sont des traitements biologiques, à l'exception de l'aripazine, on s'attend à ce qu'ils soient relativement coûteux. En effet, aux États-Unis, le coût d'acquisition de deux vials de 2,5 g d'idarucizumab serait de 3 500 \$ (USD).<sup>11</sup> La modélisation permet de faire varier les paramètres inconnus, tel le prix de l'antidote. Ce dernier peut ainsi varier entre 1 000 \$ et 10 000 \$ et, dans le scénario de base, a été fixé à 5 000 \$ (CAD).

Les autres coûts unitaires des traitements standards ont été pris à partir des données de l'hôpital ontarien Sunnybrook<sup>91</sup>, de la RAMQ<sup>97,98</sup> et de la Société canadienne du sang<sup>99</sup> (**Tableau 17**). La proportion des ressources utilisées ou d'événements indésirables des **Tableau 11** aux **Tableau 15** a été multipliée par le coût unitaire de ces derniers afin d'en estimer le coût total. La chirurgie pour contrôler un ICH consiste à une craniotomie afin d'évacuer l'hématome intracrânien. La chirurgie pour contrôler une HD inclut une injection thérapeutique et une ligature. Pour les OB, le drainage de l'hématome est la chirurgie la plus commune.

**Tableau 17 : Coût unitaire des traitements**

Type de traitement	Coût unitaire	Source
Antidote	Variable <sup>a</sup>	Hypothèse
Transfusion CGR	419,00 \$	Sunnybrook <sup>91</sup>
PFC	360,00 \$	Sunnybrook <sup>91</sup>
Cryoprécipité	135,00 \$	Sunnybrook <sup>91</sup>
Plaquettes (aphérèse)	619,00 \$	Sunnybrook <sup>91</sup>
PCC (Octaplex™)	2 952 \$ <sup>b</sup>	Sunnybrook <sup>91</sup>
aPCC (FEIBA™)	6 080 \$ <sup>c</sup>	Société canadienne du sang <sup>99</sup>
rFVIIa (NovoSeven™)	8 583 \$ <sup>d</sup>	Sunnybrook <sup>91</sup>
Chirurgie ICH (Craniotomie pour traumatisme crânien)	1 147,35 \$	RAMQ 07595 <sup>97</sup>
Chirurgie GI (Endoscopie + ligature élastique ou pose de clip de lésion hémorragique)	165,00 \$	RAMQ- 20 135/+00874 <sup>97</sup>
Chirurgie OB (drainage hématome)	209,44 \$	RAMQ- Code multiple <sup>97</sup>
FSC	1,30 \$	RAMQ-20361 <sup>98</sup>
Créatinine	3,00 \$	RAMQ-80185 <sup>98</sup>
TCA	1,80 \$	RAMQ-20240 <sup>98</sup>
TT	2,10 \$	RAMQ-20248 <sup>98</sup>
Fibrinogène	2,30 \$	RAMQ-20102 <sup>98</sup>
Test d'imagerie	41,80 \$	RAMQ-08258 <sup>98</sup>
Endoscopie	95,00 \$	RAMQ-20135 <sup>98</sup>

<sup>a</sup> Varié entre 1 000 et 10 000 \$. Dans le scénario principal il est à 5 000 \$

<sup>b</sup> 720 \$/1 000 IU; dose recommandée 50 IU/kg ; médiane de poids entre les 3 études pivots est de 82 kg<sup>44,64,65,67</sup>

<sup>c</sup> 1,14 \$/IU; dose recommandée 50 IU/kg to 80 IU/kg ; médiane de poids entre les 3 études pivots de 82kg<sup>44,64,65,67 100</sup>

<sup>d</sup> 1 163 \$/mg ; dose recommandée 90ug/kg ; médiane de poids entre les 3 études pivot de 82kg<sup>64,65,67,101</sup>

<sup>e</sup> Moyenne des codes RAMQ : 01016, 01017, 01024, 01018, 01019, 01020, 18 041, 18 042, 18 064, 02651, 02652, 18 045 ,03000

**CGR** : Concentré de globules rouges ; **PFC** : Plasma frais congelé ; **PCC** : Complexe de prothrombine concentrée ; **aPCC** : Complexe de prothrombine activée ; **rFVIIa** : Facteur VII recombinant activé ; **ICH** : Hémorragie intracérébrale ; **GI** : Gastro-intestinal ; **OB** : Autres saignements ; **FSC** : Formule sanguine complète ; **TCA** : Temps de céphaline activée ; **TT** : Temps de prothrombine

### 7.14.2. Les coûts des services médicaux associés au saignement majeur

Les coûts associés à la gestion du saignement majeur incluent aussi les coûts associés à la durée du séjour en centre hospitalier (LOS), à la durée du séjour à l'urgence et à la durée du séjour aux unités des soins intensifs (SI). L'association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux (AQESSS)<sup>100</sup> a calculé le coût de l'utilisation de ces ressources dans les établissements de soins de santé au Québec pour toute maladie confondue. Ces derniers ont estimé un coût moyen associé à une journée en centre hospitalier, à l'urgence ou dans une unité de soins intensifs. Ces coûts journaliers ont été multipliés par la durée d'utilisation moyenne de chacune de ces ressources observées dans les études cliniques respectives (**Tableau 18** et **Tableau 19**). Dans l'étude de Pollack, seulement la durée du séjour en centre hospitalier était rapportée.<sup>60</sup> L'hypothèse que la durée du séjour à l'urgence et au SI est semblable à celle observée pour l'approche actuelle a donc été formulée.

**Tableau 18 : Coûts des ressources utilisées**

Ressource utilisée	Nombre	Référence	Coût par jour	Référence
Visite aux urgences	1,0	Majeed et al., 2013 <sup>64</sup>	161,38 \$	AQESSS <sup>100</sup>
SI (jours)	1,6	Majeed et al., 2013 <sup>64</sup>	1 090,31 \$	AQESSS <sup>100</sup>
LOS (jours)	8,6	Majeed et al., 2013 <sup>64</sup>	984,00 \$	AQESSS <sup>100</sup>

SI : Unités des soins intensifs ; LOS : Durée d'hospitalisation

**Tableau 19 : Coûts des ressources utilisées après l'antidote**

Ressource utilisée	Nombre	Référence	Coût par jour	Référence
Visite aux urgences	1,0	Hypothèse	161,38 \$	AQESSS <sup>100</sup>
SI (jours)	1,6	Hypothèse	1 090,31 \$	AQESSS <sup>100</sup>
LOS (jours)	8,0	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>	984,00 \$	AQESSS <sup>100</sup>

SI : Unités des soins intensifs ; LOS : Durée d'hospitalisation

### 7.14.3. Les coûts à long terme suite à un saignement majeur

Les coûts associés à l'état d'incapacité ont été tirés de l'étude « *Economic Burden of Ischemic Stroke in Canada (BURST)* ». <sup>101</sup> Dans cette étude prospective, les ressources utilisées telles que les services d'urgences, les hospitalisations, la réhabilitation, les services des médecins, les diagnostics, la médication, les soins à domicile, les dispositifs médicaux et les aidants naturels ont été collectées sur une année complète en fonction du score d'invalidité (mRS). Étant donné que les coûts de suivi de l'étude BURST étaient mesurés entre 4 à 6 mois suivant l'événement, ils ont été réduits selon l'étude de Cadilhac et al. évaluant les coûts de suivi à long terme en Australie. <sup>102</sup> L'étude Cadilhac a trouvé que 47 % des coûts de suivi de la première année étaient encore présents dans les années subséquentes. Ce ratio a été appliqué aux résultats de l'étude BURST afin d'estimer un coût annuel à long terme au Canada. Le coût annuel a été divisé en 12 afin d'obtenir un coût mensuel (**Tableau 20**).

**Tableau 20 : Coûts médicaux mensuels associés aux états d'invalidité – perspective soins de santé**

État d'invalidité	Coût mensuel (\$CAD)	Sources
Indépendant (mRS 0-1)	694,16 \$	Mittmann et al., 2012 <sup>101</sup>
Modéré (mRS 2-3)	1 417,87 \$	Mittmann et al., 2012 <sup>101</sup>
Dépendant (mRS-4-5)	2 678,20 \$	Mittmann et al., 2012 <sup>101</sup>

mRS : Échelle de Rankin modifié

### 7.14.4. Coûts des événements indésirables induits par les traitements

Les coûts moyens des événements indésirables induits par les traitements ont été extraits de l'outil d'analyse des coûts (OAC) de l'« *Ontario Case Costing Initiative* » (OCCI). <sup>103</sup> Cet outil permet de trouver le coût médian d'une hospitalisation en fonction du code de diagnostic ICD-10 approprié (**Tableau 21**). À défaut d'avoir un tel outil au Québec, l'OAC est considéré comme l'outil de référence.

**Tableau 21 : Coûts associés aux événements indésirables par épisode**

	Coût moyen par épisode (\$CAD)	Sources
<b>Événement indésirable thromboembolique</b>		
TEV	8 247,00 \$	OCCI, codes de diagnostic I240, I81, I822, I823, I828, I829 <sup>103</sup>
AVC	8 584,00 \$	OCCI, codes de diagnostic G463, G464, I64, I694 <sup>103</sup>
IM	9 662,00\$	OCCI, codes de diagnostic I214, Z034 <sup>103</sup>
EP	8 764,00 \$	OCCI, codes de diagnostic I260, I269 <sup>103</sup>
<b>Événement indésirable associé aux produits sanguins</b>		
Réaction fébrile non-hémolytique des plaquettes	3 878,00 \$	OCCI, codes de diagnostic R508 <sup>103</sup>
Urticaire*	3 279,00 \$	OCCI, codes de diagnostic L500 <sup>103</sup>
Réaction fébrile non-hémolytique de CGR	3 878,00 \$	OCCI, codes de diagnostic R508 <sup>103</sup>
TACO	4 703,00 \$	OCCI, codes de diagnostic E877 <sup>103</sup>
Réaction hémolytique retardée	5 200,00 \$	OCCI, codes de diagnostic T809, D599 <sup>103</sup>
TRALI	4 703,00 \$	OCCI, codes de diagnostic E877 <sup>103</sup>

\* Seulement les patients hospitalisés pour de l'urticaire ont été considérés dans ce modèle

**TEV** : Thromboembolie veineuse ; **AVC** : Accident vasculaire cérébral ; **IM** : Infarctus du myocarde ; **EP** : Embolie pulmonaire ; **CGR** : Concentré de globules rouges ; **TACO** : Surcharge circulatoire associée à une transfusion ; **TRALI** : Atteinte pulmonaire aiguë associée à une transfusion

#### 7.14.5. Les coûts associés à la perspective sociétale

Le temps consacré par les aidants naturels à un patient souffrant d'invalidité est une composante majeure de la maladie. Le coût d'opportunité des aidants naturels non rémunérés a été calculé dans l'étude BURST.<sup>101</sup> L'étude a déterminé que les coûts indirects représentent 28 % de tous les coûts annuels des AVC ischémiques (**Tableau 22**).

**Tableau 22 : Coûts médicaux mensuels associés aux états d'invalidité – perspective sociétale**

État d'invalidité	Coût mensuel (\$CAD)	Sources
Indépendant (mRS 0-1)	888,52 \$	Mittmann et al., 2010 <sup>101</sup>
Modéré (mRS 2-3)	1 814,87 \$	Mittmann et al., 2010 <sup>101</sup>
Dépendant (mRS-4-5)	3 428,10 \$	Mittmann et al., 2010 <sup>101</sup>

mRS : Échelle de Rankin modifié

### 7.15. Actualisation

Les coûts et les effets incluent dans ce modèle ont été actualisés. En accord avec les lignes directrices de l'ACMTS, les coûts et les QALYs après un an ont été actualisés avec un taux d'actualisation annuel de 1,5 %.<sup>68</sup> Les taux d'actualisation alternatifs de 0 % et de 5 % ont été utilisés dans les analyses de sensibilité.

### 7.16. Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été effectuées afin de confirmer la robustesse des résultats. Plus précisément, des analyses de sensibilité probabilistes et déterministes ont été effectuées à partir des paramètres clés de l'étude soit : l'âge au début de l'étude, l'horizon temporel, les valeurs d'utilité, les coûts, les ressources utilisées et l'incidence des événements et des événements indésirables.

En premier lieu, les analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées en faisant varier individuellement les paramètres clés entre leurs bornes inférieures et supérieures. Pour ce qui est de l'âge au début de l'étude et de la proportion d'hommes, les bornes inférieures et supérieures ont été calquées des extrémités observées dans les études cliniques. Les bornes inférieures et supérieures des intervalles de confiance (95 % IC) ont été incluses dans l'analyse de sensibilité pour le risque de mortalité après une progression et pour les valeurs d'utilité. Les valeurs

extrêmes récoltées de la revue de littérature ont été utilisées pour les valeurs de désutilité. Pour les paramètres dont la valeur de l'intervalle de confiance n'était pas disponible, une variation de  $\pm 25\%$  a été appliquée à ces derniers. Les bornes inférieures et supérieures utilisées dans l'analyse de sensibilité pour les paramètres cliniques sont présentées dans le **Tableau 23**. Les résultats des analyses déterministes sont schématisés sous forme de diagrammes de Tornado illustrant l'impact de la variation des paramètres clés.

**Tableau 23 : Paramètres utilisés pour l'analyse de sensibilité**

Description	Cas de base	Borne inférieure	Borne supérieure
Horizon temporel	10 ans	2 ans	20 ans
Population cible			
• Âge au début de l'étude	71,6	63	80
• Proportion d'hommes	64 %	48 %	80 %
Répartition des saignements			
• Incidence ICH	13,1 %	7,5 %	18,4 %
• Incidence HD	51,5 %	43,6 %	59,0 %
• Incidence OB	35,4 %	27,7 %	40,6 %
Incidences des résultats de l'approche standard			
• Mortalité ICH	19,5 %	12,0 %	42,0 %
• Indépendant ICH	13,8 %	10,3 %	50 %
• Invalidité modérée ICH	27,6 %	11,5 %	34,5 %
• Invalidité majeure ICH	58,6 %	38,5 %	73,3 %
• Mortalité HD	5,6 %	2,0 %	8,7 %
• Indépendant HD	92,9 %	87,7 %	100 %
• Invalidité modérée HD	6,1 %	0,0 %	7,7 %
• Invalidité majeure HD	1,0 %	0,0 %	12,3 %
• Mortalité OB	5,6 %	2,0 %	7,1 %
• Indépendant OB	92,9 %	84,2 %	100 %
• Invalidité modérée OB	6,1 %	4,6 %	8,2 %
• Invalidité majeure OB	1,0 %	0 %	7,5
Incidences des résultats de l'antidote			
• Mortalité ICH	16,7 %	12,5 %	20,8 %
• Indépendant ICH	13,8 %	10,3 %	50 %
• Invalidité modérée ICH	27,6 %	11,5 %	34,5 %
• Invalidité majeure ICH	58,6 %	38,5 %	73,3 %
• Mortalité HD	2,5 %	0 %	5,6 %
• Indépendant HD	92,9 %	87,7 %	100 %
• Invalidité modérée HD	6,1 %	0,0 %	7,7 %
• Invalidité majeure HD	1,0 %	0,0 %	12,3 %
• Mortalité OB	2,5 %	0 %	5,6 %
• Indépendant OB	92,9 %	84,2 %	100 %
• Invalidité modérée OB	6,1 %	4,6 %	8,2 %
• Invalidité majeure OB	1,0 %	0 %	7,5 %

Risques d'événements indésirables des agents hémostatiques			
• PCC	3,8 %	2,9 %	4,8 %
• aPCC	9,0 %	6,8 %	11,3 %
• PFC	6,4 %	4,8 %	8,0 %
• rFVIIa	9,0 %	6,8 %	11,3 %
Risques d'événements indésirables des produits sanguins			
• Réaction fébrile non-hémolytique d'une transfusion de plaquettes	5,0 %	3,8 %	6,3 %
• Urticaire	1,0 %	0,8 %	1,3 %
• Réaction fébrile non-hémolytique d'une transfusion CGR	0,3 %	0,2 %	0,4 %
• TACO	0,1 %	0,1 %	0,1 %
• Réaction hémolytique retardée	0,01 %	0,0 %	0,001 %
• TRALI	0,01 %	0,0 %	0,001 %
Coûts associés aux traitements			
• Diagnostic d'un ICH	101,10 \$	\$75,83 \$	126,38 \$
• Diagnostic d'un HD	63,30 \$	\$47,48 \$	79,13 \$
• Diagnostic d'un OB	19,60 \$	\$14,70 \$	24,50 \$
• Coût de l'approche standard ICH	1 405,87 \$	1 054,40 \$	1 757,33 \$
• Coût de l'approche standard HD	1 291,23 \$	968,42 \$	1 614,04 \$
• Coût de l'approche standard OB	1 296,61 \$	972,46 \$	1 620,76 \$
• Coût de traitement de l'antidote pour un ICH	5 550,67 \$	4 163,00 \$	6 807,83 \$
• Coût de traitement de l'antidote pour un HD	6 912,13 \$	5 184,10 \$	8 663,90 \$
• Coût de traitement de l'antidote pour un OB	7 560,40 \$	5 670,30 \$	9 437,83 \$
Coûts des résultats – perspective du système des soins de santé			
• Indépendant	694,17 \$	520,63 \$	867,71 \$
• Invalidité modérée	1 417,87 \$	1 063,40 \$	1 772,34 \$
• Invalidité majeure	2 678,20 \$	2 008,65 \$	3 347,75 \$
Coûts des résultats – perspective sociétale			
• Indépendant	888,52 \$	666,39 \$	1 110,66 \$
• Invalidité modérée	1 814,87 \$	1 361,16 \$	2 268,59 \$
• Invalidité majeure	3 428,10 \$	2 571,07 \$	4 285,12 \$
Coûts associés aux événements indésirables induits par les traitements			
• Thromboembolie veineuse	8 247 \$	5 867,90 \$	10 626,10 \$
• AVC	8 584 \$	7 692,44 \$	9 475,56 \$
• Infarctus du myocarde aigu	9 662 \$	9 363,70 \$	9 960,30 \$
• Embolie pulmonaire	8 764 \$	8 089,20 \$	9 438,80 \$
• Réaction fébrile non-hémolytique	3 878 \$	2 982 \$	4 774 \$
• Urticaire	3 279 \$	1 528,11 \$	5 029,89 \$
• TACO	4 703 \$	3 585,44 \$	5 820,56 \$
• Réaction hémolytique retardée	5 200 \$	3 873,07 \$	6 526,93 \$
• TRALI	4 703 \$	3 585,44 \$	5 820,56 \$

Ressources utilisées (jour) après l'approche standard			
• Urgence	1	0,75	1
• SI	1,6	1,0	7,0
• LOS	8,6	3,5	11
Ressources utilisées (jour) après l'antidote			
• Urgence	1	0,75	1
• SI	1,6	1,0	7,0
• LOS	8,0	6,0	10,0
Coûts par jour			
• Urgence	161,38 \$	121,04 \$	201,73 \$
• SI	1 090,31 \$	817,73 \$	1 362,89 \$
• LOS	984 \$	738 \$	1 230 \$
Désutilités			
• AVC ischémique	-0,139	-0,1184	-0,16
• Saignement mineur	-0,004	-0,003	-0,005
• Hémorragie intracrânienne	-0,181	-0,1548	-0,209
• Hémorragie extracrânienne	-0,181	-0,1548	-0,209
• Infarctus du myocarde aigu	-0,1247	-0,1065	-0,1436
• Thromboembolie veineuse	-0,1199	-0,1022	-0,1388
• Embolie pulmonaire	-0,1199	-0,1022	-0,1388
• Réaction fébrile	-0,1487	-0,4600	0
• Urticaire	0	-	-
• TACO	-0,13	-0,0975	-0,165
• TRALI	-0,13	-0,0975	-0,165
• Réaction hémolytique retardée	-0,01	-0,0075	-0,0125
Utilités			
• Indépendant	0,81	0,65	1
• Invalidité modérée	0,464	0,3	0,65
• Dépendant	0,299	0,1	0,46
• Mort	0	-	-

**ICH** : Hémorragie intracérébrale ; **HD** : Hémorragie digestive ; **OB** : Autres saignements ;  
**PCC** : Complexe de prothrombine concentrée ; **aPCC** : Complexe de prothrombine activée ; **PFC** : Plasma frais congelé ; **rVFla** : Facteur VII recombinant activé ; **CGR** : Concentré de globules rouges ;  
**TACO** : Surcharge circulatoire associée à une transfusion ; **TRALI** : Atteinte pulmonaire aiguë associée à une transfusion ; **AVC** : Accident vasculaire cérébral ; **SI** : Unités des soins intensifs ; **LOS** : Durée d'hospitalisation

En second lieu, les analyses probabilistes ont été effectuées afin d'évaluer l'impact global de l'incertitude associée aux paramètres de l'étude. Le logiciel Oracle Crystal Ball version 11.1.1.1.00 a permis de faire varier de façons simultanées l'ensemble des paramètres inclus dans le **Tableau 23** à l'aide de simulations de Monte-Carlo. Les paramètres pouvaient varier à l'aide d'une distribution gamma pour les coûts et d'une distribution bêta pour les probabilités ainsi que les valeurs d'utilités. Un total de 10 000 simulations de Monte-Carlo ont été effectuées afin de produire une distribution de résultats potentiels. Les résultats de l'analyse probabiliste sont représentés par les nuages de points et les courbes d'acceptabilité du rapport coût-utilité.

## 8. Résultats : Antidote pour le renversement de l'effet anticoagulant des AODs lors de saignement majeur

### 8.1. Analyse du cas de base

Le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) a été déterminé en supposant une variation du coût de l'antidote allant de 1 000 \$ à 10 000 \$. En comparaison avec l'approche standard, l'antidote est associé à un RCUI variant de 45 187 \$/QALY à 102 767 \$/QALY selon une perspective d'un système de soins et un RCUI variant de 48 812 \$/QALY à 106 392 \$/QALY selon une perspective sociétale. (Tableau 24).

**Tableau 24 : Ratio coût-utilité incrémental vs approche standard**

	Coûts (\$)	Coûts incrémentaux	QALYs	QALYs incrémentaux	RCUI (\$/QALY)
<i>Perspective du Ministère de la Santé</i>					
Approche standard	72 687 \$		4,57		
Antidote à 1 000 \$	79 750 \$	7 063 \$	4,72	0,16	<b>45 187 \$/QALY</b>
Antidote à 5 000 \$	83 750 \$	12 406 \$	4,72	0,16	<b>70 778 \$/QALY</b>
Antidote à 10 000 \$	88 750 \$	16 063 \$	4,72	0,16	<b>102 767 \$/QALY</b>
<i>Perspective sociétale</i>					
Approche standard	89 602 \$		4,57		
Antidote à 1 000 \$	97 231 \$	7 629 \$	4,72	0,16	<b>48 812 \$/QALY</b>
Antidote à 5 000 \$	101 231 \$	11 629 \$	4,72	0,16	<b>74 403 \$/QALY</b>
Antidote à 10 000 \$	106 231 \$	16 629 \$	4,72	0,16	<b>106 392 \$/QALY</b>

La répartition des coûts totaux par groupe de traitement est présentée dans les **Tableau 25** et **Tableau 26**. Pour cette analyse, le prix de l'antidote a été fixé à 5 000 \$. Sans surprise, le coût d'acquisition des traitements pour le groupe traité à l'aide de l'antidote est le coût le plus important du modèle. Le coût suite à un diagnostic d'incapacité était aussi élevé pour ce groupe. Cette augmentation des coûts est attribuable au manque de données concernant l'incapacité suite au traitement avec l'antidote. Afin de pallier ce manque, l'hypothèse d'une survenue d'incapacité similaire pour les 2 groupes de traitement a été utilisée dans le modèle. Dans la mesure où l'utilisation de l'antidote est associée à une réduction de la mortalité, on observe un plus grand nombre de patients atteignant un niveau normal d'hémostase, et ainsi, un plus grand nombre de patients se retrouve affecté d'une incapacité.

**Tableau 25: Répartition des coûts des traitements et de la gestion de la maladie par groupe de traitement – Perspective du système des soins de santé**

	<b>Antidote (5 000 \$)</b>	<b>Approche standard</b>	<b>Incrémental</b>
Coûts de l'acquisition des drogues et de l'hospitalisation pour un ICH	2 506 \$	1 555 \$	951 \$
Coûts de l'acquisition des drogues et de l'hospitalisation pour une HD	10 753 \$	6 036 \$	4 717 \$
Coûts de l'acquisition des drogues et de l'hospitalisation pour un OB	7 587 \$	4 138 \$	3 449 \$
Coûts de la gestion des événements indésirables	245 \$	547 \$	-302 \$
Coûts médicaux – Indépendant	46 868 \$	45 354	1 515 \$
Coûts médicaux – Invalidité modérée	7 826 \$	7 527 \$	298 \$
Coûts médicaux – Invalidité majeure	7 965 \$	7 529 \$	435 \$
<b>Coûts totaux</b>	<b>83 750 \$</b>	<b>72 687 \$</b>	<b>11 063 \$</b>

\* En raison de l'arrondissement, les coûts totaux peuvent ne pas être égaux à la somme de ses composants.

**ICH** : Hémorragie intracérébrale ; **HD** : Hémorragie digestive ; **OB** : Autres saignements

**Tableau 26 : Répartition des coûts des traitements et de la gestion de la maladie par groupe de traitement– Perspective sociétale**

	<b>Antidote (5 000 \$)</b>	<b>Approche standard</b>	<b>Incrémental</b>
Coûts de l'acquisition des drogues et de l'hospitalisation pour un ICH	2 506 \$	1 555 \$	951 \$
Coûts de l'acquisition des drogues et de l'hospitalisation pour une HD	10 753 \$	6 036 \$	4 717 \$
Coûts de l'acquisition des drogues et de l'hospitalisation pour un OB	7 587 \$	4 138 \$	3 449 \$
Coûts de la gestion des événements indésirables	245 \$	547 \$	-302 \$
Coûts médicaux – Indépendant	59 895 \$	58 053	1 843 \$
Coûts médicaux – Invalidité modérée	9 921 \$	9 635 \$	286 \$
Coûts médicaux – Invalidité majeure	10 099 \$	9 637 \$	462 \$
Coûts totaux	101 231 \$	89 602 \$	11 629 \$

\* En raison de l'arrondissement, les coûts totaux peuvent ne pas être égaux à la somme de ses composants.

**ICH** : Hémorragie intracérébrale ; **HD** : Hémorragie digestive ; **OB** : Autres saignements

## 8.2. Analyse de sensibilité

Les résultats de l'analyse déterministe sont illustrés sous forme de diagramme de Tornado à la **Figure 11** et la **Figure 12**. Le RCUI pour l'antidote (à 5 000 \$) résulte en un scénario dominé (plus chère et moins efficace) lorsque l'incidence de décès de l'approche standard est plus faible que l'incidence de décès de l'antidote et lorsque les bornes supérieures de probabilité d'invalidité sont utilisées pour l'antidote. Le ratio le plus élevé est de 306 075 \$/QALY pour une perspective du système des soins de santé et de 307 606 \$/QALY pour une perspective sociétale. Ces RCUI sont atteints lorsque l'incidence de décès est égale entre les deux traitements à l'étude.

Figure 11 : Diagramme de Tornado pour les saignements majeurs – Perspective du système des soins de santé

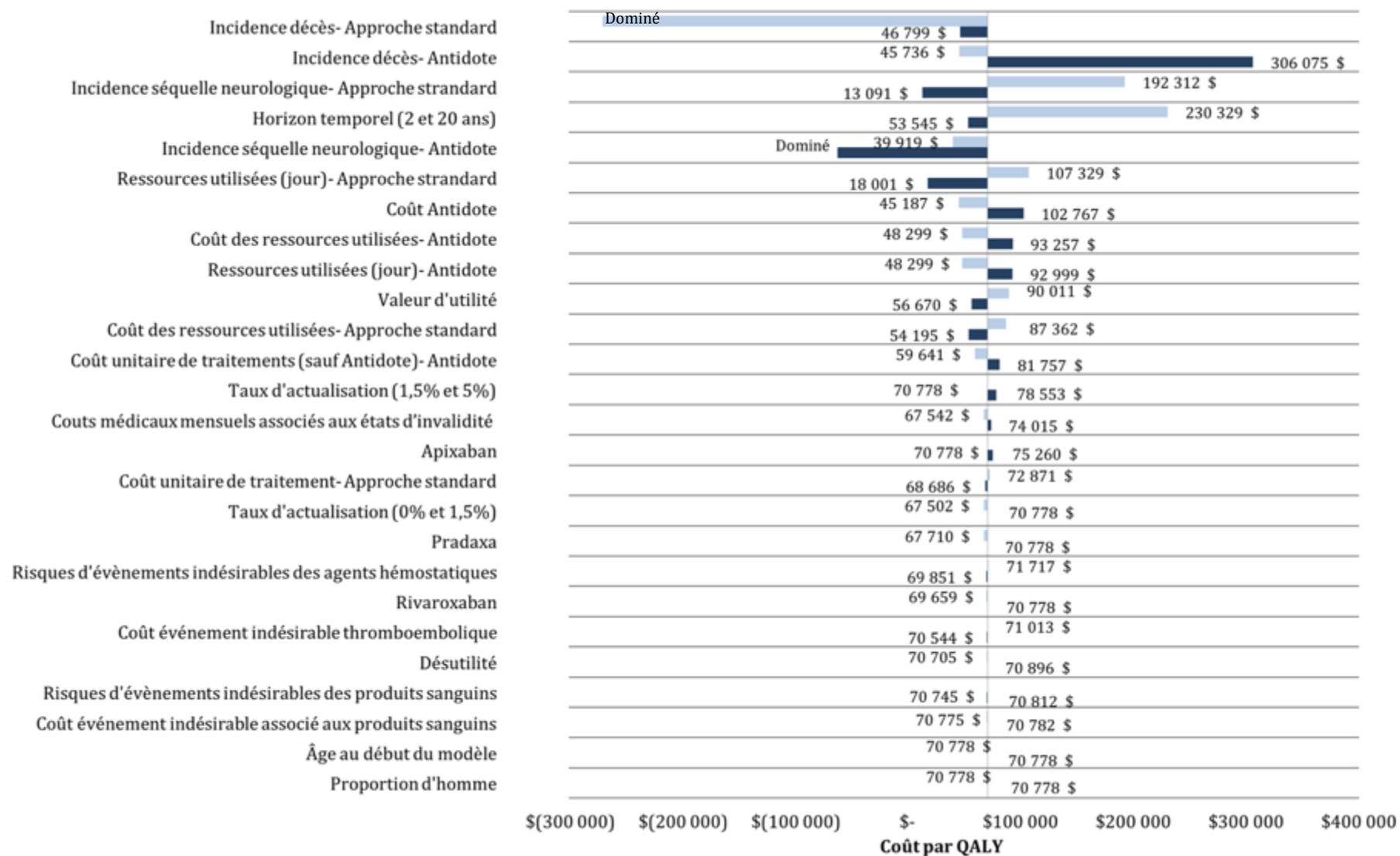
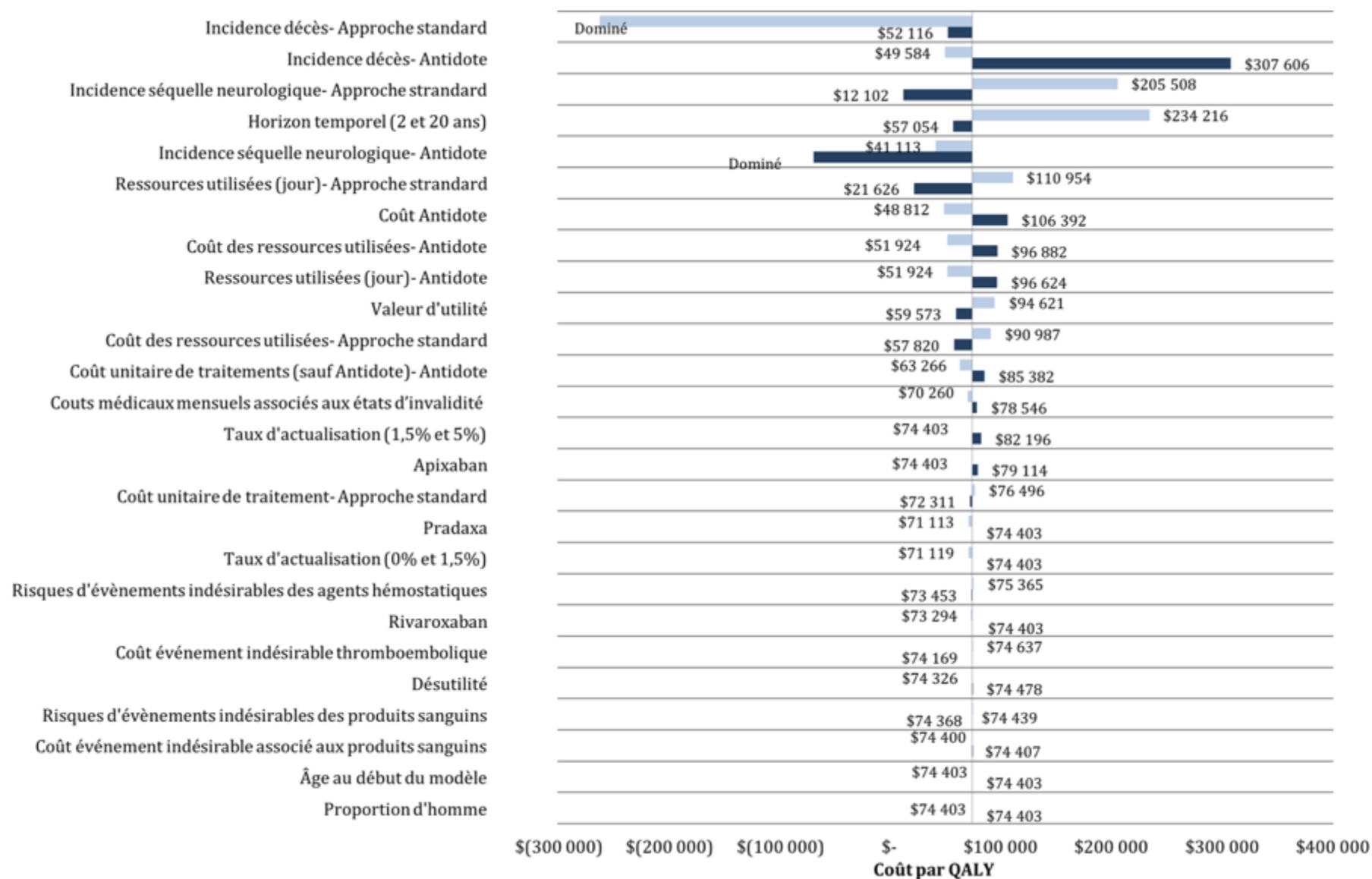
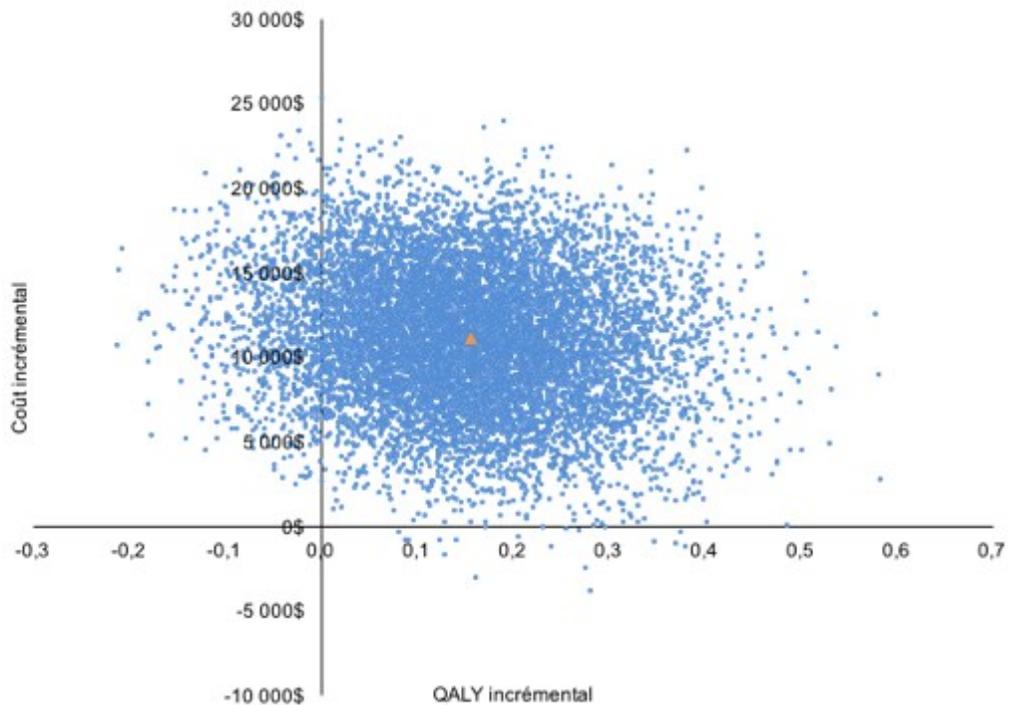


Figure 12 : Diagramme de Tornado pour les saignements majeurs – Perspective sociétale



L'analyse de sensibilité probabiliste démontre que 91,6 % des simulations de la perspective du système de soins de santé et 90,8 % des simulations de la perspective sociétale se situent dans le cadran nord/est, soit le cadran où l'efficacité de l'antidote est supérieure à l'approche standard, mais où le prix de ce dernier est supérieur. Quelques simulations (0,2 % et 0,1 % respectivement) sont des scénarios dominants (économie de prix et efficacité supérieures). Toutefois, 8,2 % des simulations du système de soins de santé et 9,1 % des simulations de la perspective sociétale se retrouvent dominés par l'approche standard (**Figure 13** et **Figure 14**). Selon les courbes d'acceptabilités de la **Figure 15**, pour une propension à payer de 50 000 \$/QALY, l'antidote est une stratégie coût-efficace dans 31,7 % et 29 % des simulations de Monte-Carlo effectuées, selon une perspective du système de soins et sociétale respectivement. Selon une propension à payer de 100 000 \$, l'antidote est une stratégie coût-efficace dans 63,2 et 61,2 % des simulations respectivement.

**Figure 13 : Plan du rapport coût-utilité pour les saignements majeurs – Perspective du système des soins de santé**



**Figure 14 : Plan du rapport coût-utilité pour les saignements majeurs – Perspective sociale**

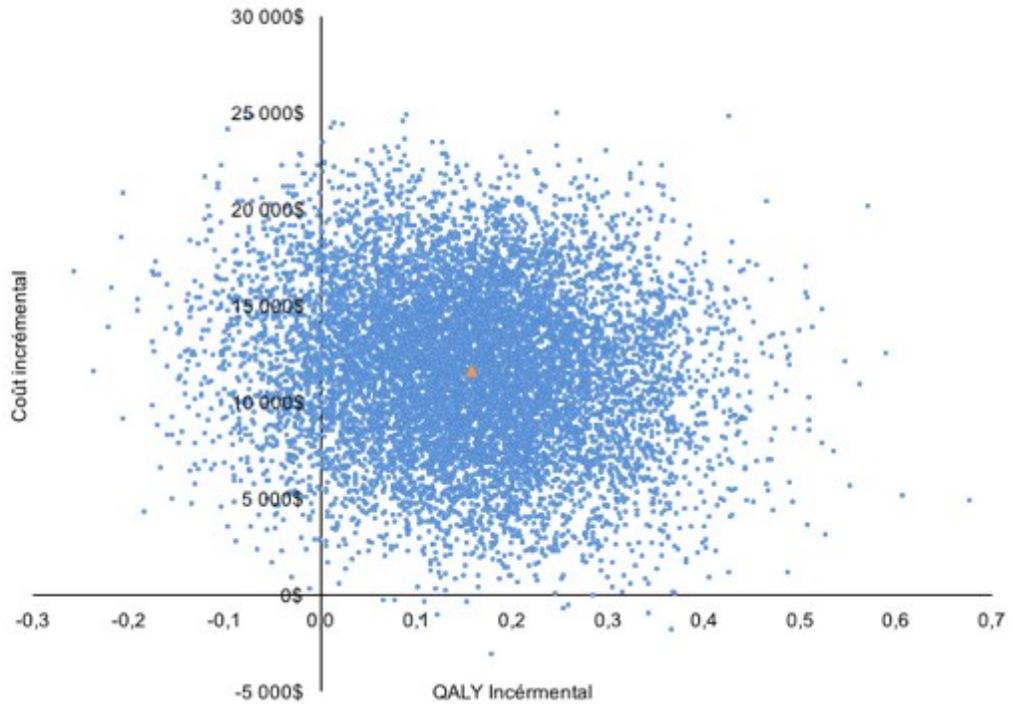
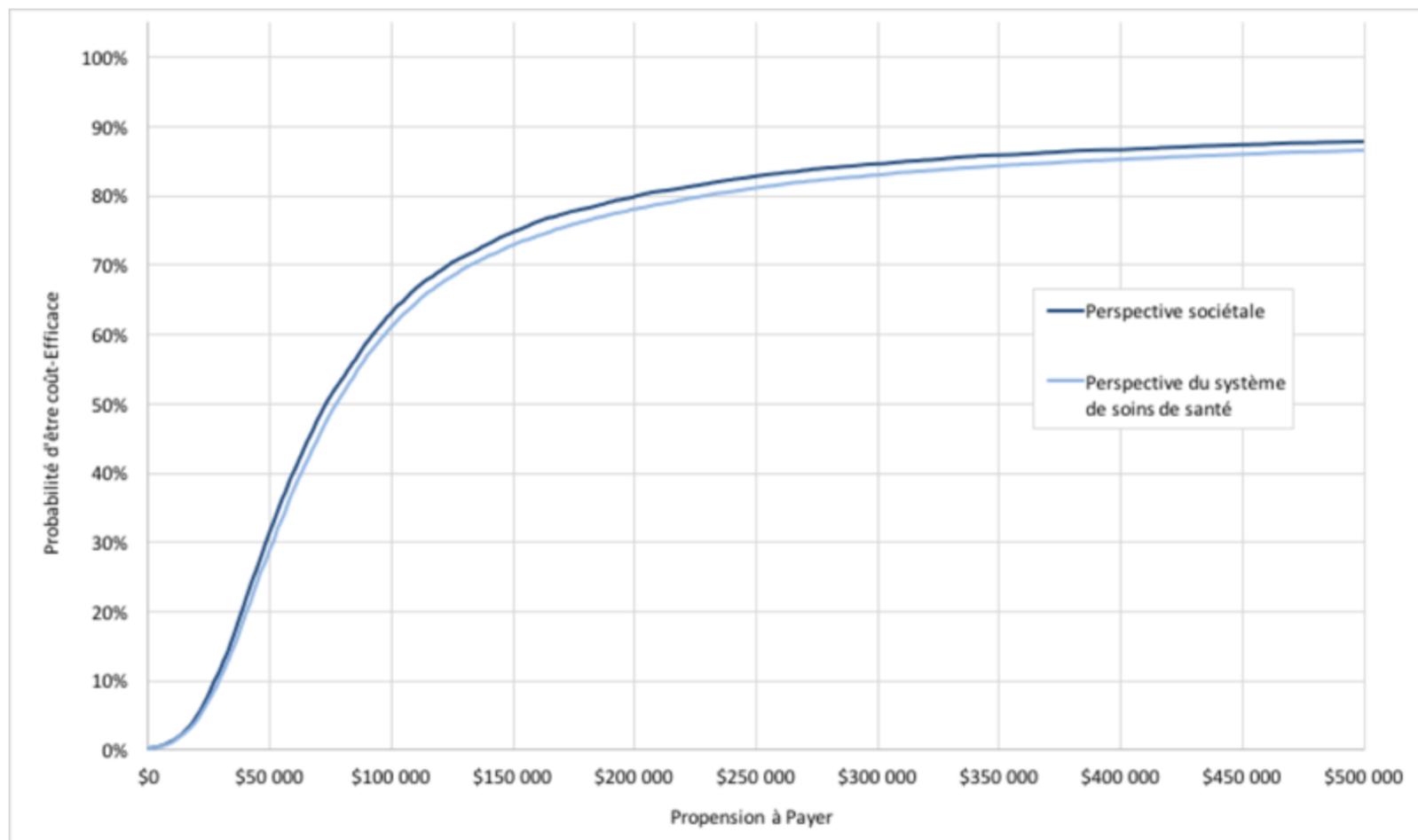


Figure 15 : Courbes d'acceptabilité du coût-utilité pour les saignements majeurs – Perspective du système des soins de santé et Perspective sociétale



---

## 9. Méthodologie : Antidote pour le renversement de l'effet anticoagulant des AODs en prophylaxie d'une chirurgie d'urgence

---

**Afin d'alléger le rapport, seulement les différences avec la méthodologie pour le renversement de l'effet anticoagulant des AODs seront mises de l'avant.**

### 9.1. Question de l'étude

Un antidote aux AODs serait-il coût-efficace en prophylaxie d'une chirurgie d'urgence selon la perspective du système de soins de santé québécois ?

### 9.2. Type d'évaluation

Une analyse coût-utilité a aussi été effectuée afin d'évaluer l'impact économique d'un antidote pour le renversement d'un anticoagulant en prophylaxie d'une chirurgie d'urgence. (voir section 7.2)

### 9.3. Population cible

Les patients qui intègrent le modèle sont des patients se présentant à un centre hospitalier du Québec avec la nécessité d'une prise en charge chirurgicale urgente. Une chirurgie d'urgence est définie comme une chirurgie devant être effectuée dans un délai de moins de 8 heures suivant l'admission à l'hôpital et nécessitant une hémostasie normale.<sup>60</sup> Lorsqu'une procédure urgente est nécessaire pour les utilisateurs de AOD, une approche prophylactique est mise en place pour prévenir de potentiels saignements. Dans cette étude, les saignements majeurs à la suite d'une chirurgie seront en accord avec la définition de Schulman et al.<sup>104</sup> et devront satisfaire au moins l'un des critères suivants :

1. Un saignement fatal et/ou ;

2. Un saignement symptomatique d'une zone ou d'un organe critique tel que la zone intracrânienne, intraspinale, intraoculaire, rétropéritonéale, intra-articulaire, péricardique, ou intramusculaire avec le syndrome du compartiment et/ou ;
3. Un saignement déclaré ou un saignement inattendu et prolongé au site de chirurgie associé à une réduction de l'hémoglobine d'au moins 20 g/L (1,24 mmol/L) ou qui mène à une transfusion de deux unités de sang complet ou de globules rouges, et/ou ;
4. Un saignement au site de la chirurgie qui nécessite une deuxième intervention, arthroscopique, endovasculaire ou une hémarthrose de taille suffisante pour interférer avec la réhabilitation en retardant la mobilisation ou la cicatrisation entraînant une prolongation de l'hospitalisation ou une infection de la plaie profonde et/ou ;

#### 9.4. Compareurs

Jusqu'à tout récemment, aucun agent de renversement des nouveaux anticoagulants n'était disponible au Canada. La gestion préopératoire sans antidote des patients utilisant des AODs et nécessitant une chirurgie d'urgence commence par établir le moment précis de la dernière administration de l'anticoagulant. De plus, un test d'évaluation de la coagulation (TCA/TT), un examen hématologique complet (FSC) ainsi que l'évaluation de la fonction rénale devraient être effectués. Si la dernière dose a été prise dans les dernières 1 à 2 heures, l'absorption peut être diminuée jusqu'à 99 % en traitant à l'aide de charbon activé.<sup>50</sup> Toutefois, cette efficacité a seulement été prouvée pour le dabigatran. Bien entendu, l'intervalle de temps recommandé par les experts entre l'interruption du traitement et la procédure chirurgicale ne pourra pas être respecté, mais la possibilité de retarder le plus longtemps possible la chirurgie doit être discutée avec le chirurgien. Si le patient est anticoagulé à l'aide de dabigatran et que la chirurgie peut être retardée d'au moins 4 heures, l'utilisation d'hémodialyse pourrait être considérée. En effet, la concentration plasmatique du dabigatran peut être réduite de 50 à 60 % suite à 4 heures de dialyse.<sup>45</sup> L'utilisation d'hémodialyse n'est toutefois pas conseillée pour le rivaroxaban et l'apixaban puisque ces molécules ont une haute affinité pour les protéines plasmatiques, minimisant ainsi l'excrétion rénale.<sup>5,6</sup>

### 9.5. Perspectives

Une perspective sociétale et une perspective du système public de soins de santé ont également été utilisées (**voir section 7.5**).

### 9.6. Horizon temporel

Le même horizon temporel a été utilisé (**voir section 7.6**).

### 9.7. Structure du modèle

Pour cette indication, un modèle à deux étapes (« two-step model ») a été construit afin d'évaluer le rapport coût-utilité d'un antidote en comparaison à l'approche standard dans le renversement préopératoire de l'effet anticoagulant des AODs. Premièrement, l'arbre de décision permet de modéliser les événements résultants de la prophylaxie, les traitements employés lorsqu'un saignement survient, les ressources utilisées et les coûts associés aux effets indésirables. (**Figure 16**). Deuxièmement, un modèle de Markov utilisant des cycles mensuels a permis de simuler les 10 années suivant la chirurgie en fonction du score de Rankin modifié (mRS). Fait à noter, ce modèle de Markov comporte toutefois un état de santé de plus que le modèle précédent, soit aucun saignement (**Figure 17**).

Figure 16 : Structure de l'arbre décisionnel du renversement de l'effet anticoagulant des AODs pour la prophylaxie d'une chirurgie d'urgence

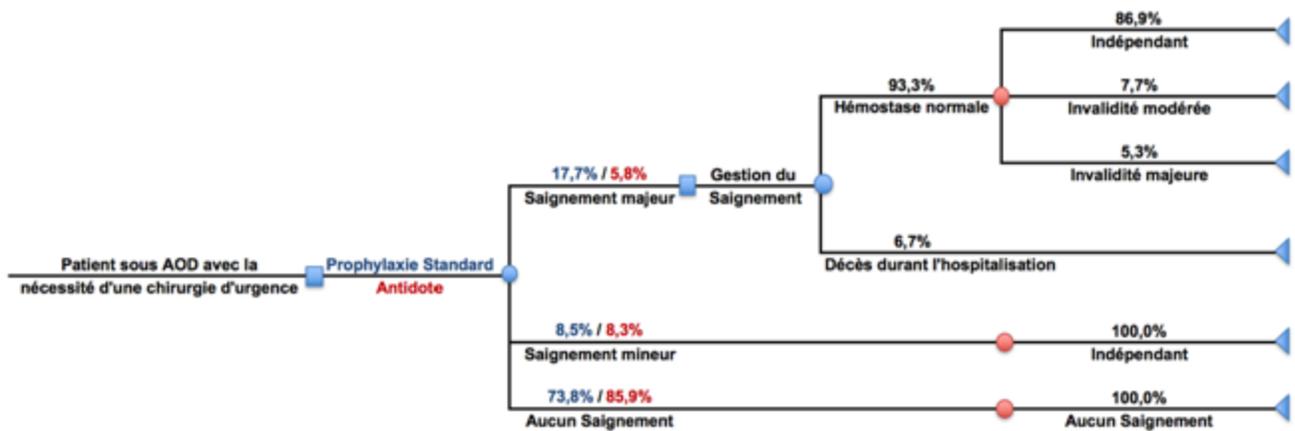
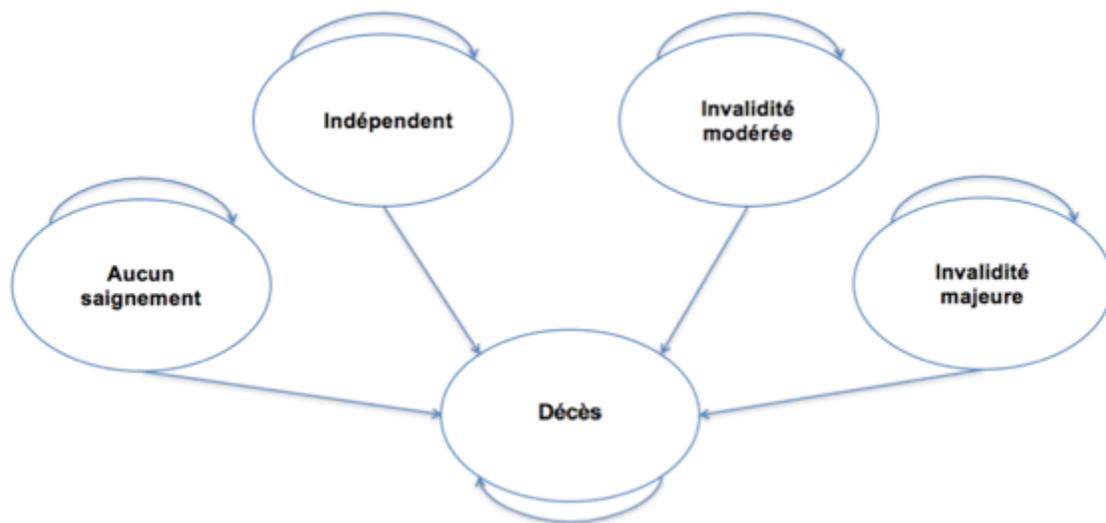


Figure 17 : Structure du modèle de Markov du renversement de l'effet anticoagulant des AODs pour la prophylaxie d'une chirurgie d'urgence



## 9.8. Hypothèses du modèle

- Le saignement survient au site de chirurgie.
- Puisque l'antidote est donné en prophylaxie, lorsqu'un saignement majeur survient durant l'opération, la gestion du saignement est similaire entre les deux groupes et, conséquemment, la probabilité de mortalité suite à un saignement majeur est similaire entre les deux groupes.
- Suite à un saignement majeur, la distribution des patients dans chaque état d'invalidité sera identique pour les deux groupes. En absence de données spécifiques aux antidotes, cette hypothèse est jugée conservatrice. Puisque l'utilisation d'antidote diminuerait le temps avant le retour à une hémostasie normale, il est possible de croire qu'une plus petite proportion des patients souffrirait d'invalidité.
- Suite à un saignement mineur, les patients rejoignent l'état indépendant.
- Suite à une procédure sans aucun saignement, les patients rejoignent l'état aucun saignement.
- Il n'y a qu'un risque unique de développer des effets indésirables induits par le traitement. Ce risque est appliqué lors de l'hospitalisation (correspondant à la partie de l'arbre décisionnel).
- Les patients ne peuvent pas améliorer ou empirer leurs niveaux d'invalidité. Un statu quo est maintenu suite à chaque événement.
- Aucune perte d'antidote n'est considérée dans le modèle.

## 9.9. Sources de données

La source principale des données cliniques concernant l'approche prophylactique actuelle est la sous-analyse Healey et al. de l'étude RE-LY.<sup>6</sup> Cette sous-analyse a pour objectif de comparer les risques périopératoires de saignement chez les patients anticoagulés devant subir une procédure invasive d'urgence. Dans cette étude, le dabigatran est comparé à la warfarine et le traitement périopératoire était conforme à la pratique locale des centres évalués. Au total, 248 patients ont eu recours à une chirurgie d'urgence. Le risque périopératoire de saignement était évalué sur une période débutant 7 jours avant la procédure jusqu'à 30 jours suivants la procédure. Les saignements majeurs ont été définis de façon conforme à la définition de Schulman et al.<sup>104</sup> Le

risque de saignements majeurs chez les patients utilisant le dabigatran était de 17,7 %, soit un risque 5 fois plus élevé que chez les patients ayant recours à une chirurgie élective (3,3 %). Le risque de saignement mineur n'était pas calculé pour le groupe ayant subi une procédure urgente, toutefois, dans l'ensemble de la population ayant eu recours à une chirurgie (n=3 033), le risque de saignement mineur était de 8,5 %. Il est intéressant de noter que dans environ 9 % des chirurgies classées urgentes, la dernière prise de dabigatran remontait à plus de 48 heures, soit le temps de suspension recommandé avant une chirurgie élective. Aucune étude équivalente n'a été trouvée pour les autres AODs. Deux études utilisant les résultats de l'étude ROCKET AF (rivaroxaban) et ARISTOLE (apixaban) ont mentionné un risque de saignement majeur de 1 % et de 1,62 % chez les patients utilisant du rivaroxaban et de l'apixaban respectivement.<sup>105,106</sup> Toutefois, aucune information sur la nature élective ou l'urgence de la procédure n'était donnée.

Pour cette indication, la source principale de données cliniques concernant l'antidote provient des résultats préliminaires de l'étude de phase III de l'idarucizumab (étude RE-VERSE AD).<sup>60</sup> Le groupe B de cette étude comprenait 39 patients nécessitant une chirurgie/procédure invasive ne pouvant être retardée plus de 8 heures. Suite à l'utilisation de l'idarucizumab, 36 des 39 patients ont subi l'intervention invasive même si l'hémostase nécessaire à l'opération a été obtenue chez seulement 33 de ces patients (92 %). Lors des chirurgies, un saignement léger est survenu chez deux patients et un saignement majeur chez un patient. Au total, 9 patients de ce groupe de 39 sont décédés. Dans l'ensemble des 90 patients inclus dans les deux groupes de l'étude de Pollack, 5 patients ont subi un événement thrombotique dans un délai de 90 jours suivant l'administration de l'antidote. Un patient a développé une embolie pulmonaire ainsi qu'une thrombose veineuse 72 heures suivant l'administration de l'idarucizumab. Le reste des événements sont survenus une semaine après l'injection de l'idarucizumab. Dans ces 5 cas, l'anticoagulant n'avait pas été repris.

## 9.10. Résultats cliniques

### 9.10.1. Probabilités de transition

Les probabilités de transition ont aussi été extraites à partir des courbes de survie globale (OS) rapportée dans l'article intitulé : *Prognostic Value of the Modified Rankin Scale Score for Long-*

*Term Survival after First-Ever Stroke*<sup>88</sup> (voir section 7.10.1). Pour les patients n'ayant subi aucun saignement, le risque de mortalité a été supposé identique à la population en général. Ainsi, les tables de survie canadiennes pour les hommes et les femmes dans la population en général ont été utilisées.<sup>107</sup>

#### 9.10.2. Incidences des résultats cliniques

L'incidence de saignement périopératoire de l'approche standard sont basées sur les résultats rapportés dans la sous-analyse de Healey.<sup>6</sup> Pour l'antidote, la source principale de données clinique périopératoire de RE-VERSE AD.<sup>60</sup> (**Tableau 27**)

Dans l'étude de Pollack, neuf des 39 patients (23 %) du groupe B sont décédés durant la durée de suivi. Toutefois, plus de 94 % des patients ont reçu une chirurgie d'urgence sans subir de saignement majeur. Ces chiffres laissent croire que la mortalité observée dans l'étude de Pollack est davantage influencée par la gravité de la chirurgie que par la gestion hémostatique. Par conséquent, l'utilisation du taux de mortalité suite à une hémorragie majeure semble plus appropriée puisqu'elle élimine la proportion de mortalité liée à la pathologie préalable nécessitant l'intervention chirurgicale. Ainsi, les résultats de l'étude de Halbritter, *et al.*<sup>66</sup> et de Fang, *et al.*<sup>84</sup> utilisés préalablement dans le modèle de saignement majeur ont été appliqués aux deux groupes de traitement (**Tableau 28**). Dès lors, dans le modèle, l'effet de l'antidote est mesuré par la réduction des saignements majeurs périopératoire.

**Tableau 27 : Résultats cliniques avec l'approche prophylactique courante et l'antidote**

Événement	Incidence (%)			
	Prophylaxie	Source	Antidote	Source
Saignement majeur	17,7 %	Healey JS et al., 2012 <sup>6</sup>	5,8 %	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>
Saignement mineur	8,5 %	Healey JS et al., 2012 <sup>6</sup>	8,3 %	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>
Aucun saignement	73,8 %	Healey JS et al., 2012 <sup>6</sup>	85,9 %	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>

**Tableau 28 : Incidence d'événements après un saignement majeur peropératoire**

Événement	Incidence (%)	
	Saignement majeur	Source
Mortalité en hôpital	6,7 %	Halbritter et al., 2013 <sup>66</sup>
Indépendant	86,9 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>
Invalidité mineure	7,7 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>
Invalidité majeure	5,3 %	Fang et al., 2007 <sup>84</sup>

### 9.11. Stratégie de gestion de l'utilisation des ressources

Des hypothèses sur les tests de laboratoire et les tests de diagnostic (**Tableau 29**) ont été établies en accord avec les lignes directrices de l'INESSS pour l'usage optimal du dabigatran.<sup>60</sup> L'utilisation prophylactique d'agents hémostatiques (PPC, aPCC, rFVIIa) n'est pas recommandée dû au haut risque d'événements thromboemboliques chez ces patients, ces agents devraient être réservés seulement au traitement de saignements majeurs.<sup>108</sup> Puisque le dabigatran est principalement éliminé par les reins, il est possible de diminuer sa concentration plasmatique par dialyse. Idéalement, la dialyse sera initiée le plus longtemps possible avant de débiter la chirurgie chez les patients utilisant du dabigatran. L'utilisation du charbon activé n'a pas été considérée dans le modèle puisqu'il offre une petite fenêtre d'efficacité (prise AOD dans la dernière heure).

Durant l'opération, dès que les premiers symptômes cliniques de saignements majeurs deviennent apparents, des mesures de gestion du renversement devraient être appliquées. Selon les recommandations, les mêmes options de traitement suggérées dans le modèle de saignement majeur sont utilisées (Voir **Tableau 7**).<sup>109,110</sup> Pour la prophylaxie standard, les données sur l'utilisation des ressources lorsqu'un saignement majeur survient ont été tirées de la sous-analyse de l'étude RE-LY, publiée par Majeed, *et al* (voir **Tableau 12** du modèle précédent).<sup>64</sup> Pour le groupe ayant utilisé l'antidote, des données sur l'utilisation des ressources spécifiques au groupe B ont été obtenues des annexes supplémentaires de l'analyse intérimaire de l'étude de Polack et al. (**Tableau 30**).<sup>60</sup>

**Tableau 29 : Test de diagnostic et traitement prophylactique**

Test de laboratoire et traitement prophylaxie	Cas de base (%)	Nombre par patient	Source
FSC	100 %	5	Lignes directrices de l'INESSS <sup>82</sup>
Créatinine	100 %	1	Lignes directrices de l'INESSS <sup>82</sup>
TCA	100 %	2	Lignes directrices de l'INESSS <sup>82</sup>
TT	50 %	2	Lignes directrices de l'INESSS <sup>82</sup>
Fibrinogène	100 %	1	Lignes directrices de l'INESSS <sup>82</sup>
Hémodialyse (approche standard seulement)	33 %	1	Lignes directrices de l'INESSS <sup>82</sup>
Antidote	100 %	1	Hypothèse

**FSC** : Formule sanguine complète ; **TCA** : Temps de céphaline activé ; **TT** : Temps de prothrombine

**Tableau 30 : Utilisation des traitements après un saignement majeur périopératoire avec antidote**

Type de traitement	Cas de base (%)	Nombre par patient	Source
Transfusion CGR	19,3 %	4	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>
PFC	21,1 %	3	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>
Cryoprécipité	1,8 %	3	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>
Plaquettes	5,3 %	1	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>
PCC	0 %	1	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>
aPCC	3,5 %	1	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>
rFVIIa	0 %	1	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>
Chirurgie	0 %	1	Pollack et al., 2015 <sup>60</sup>

**CGR** : Concentré de globules rouges ; **PFC** : Plasma frais congelé ; **PCC** : Complexe de prothrombine concentrée ; **aPCC** : Complexe de prothrombine activée ; **rFVIIa** : Facteur VII recombinant activé

### 9.12. Incidences des effets indésirables induits par les traitements

Les incidences des événements thromboemboliques induits par les traitements utilisés lorsqu'un saignement majeur survient sont les mêmes que celles citées préalablement (**voir section 7.12**).

### 9.13. Utilité

Les mêmes valeurs d'utilité du modèle de saignement majeur ont été utilisées (**voir section 7.13**).

### 9.14. Coûts des paramètres

Différents types de coûts ont été inclus dans le modèle en fonction de la perspective employé. Pour la perspective du système des soins de santé, les coûts associés à la prophylaxie, à la gestion du saignement majeur, aux ressources de santé utilisées, à la gestion des événements indésirables et les coûts associés à la gestion de l'invalidité ont été retenus. Pour la perspective sociétale, les mêmes coûts ont été considérés en plus des coûts indirects tels que la perte de productivité et les soins de santé informels non payés.

#### 9.14.1. Coûts des traitements

Les coûts d'hémodialyse sont déterminés par les coûts de pratique établis dans le « Manuel de rémunération à l'acte des médecins spécialistes » de la RAMQ pour l'installation de cathéters artériels ou veineux ainsi que la supervision de la séance par un néphrologue.<sup>97</sup> (**Tableau 31**). Ce coût est probablement sous-estimé, car il ne tient pas compte de l'équipement hospitalier et du temps du personnel infirmier nécessaire afin d'accomplir l'hémodialyse. Le coût unitaire de l'antidote a été varié entre 1 000 \$ et 10 000 \$ et a été fixé à 5 000 \$ dans le scénario de base.

**Tableau 31 : Coût unitaire des traitements prophylactiques**

Type de traitement	Cas de base	Source
Antidote	Variable <sup>a</sup>	Hypothèse
Hémodialyse	370 \$	RAMQ-00419+15457 <sup>97</sup>

<sup>a</sup> Varié entre 1 000 et 10 000 \$. Dans le scénario principal, il est à 5 000 \$

Les coûts associés à la gestion d'un saignement majeur (**Tableau 17**), le coût à long terme associé à l'incapacité (**Tableau 20**), les coûts associés aux événements indésirables (**Tableau 21**) et les coûts associés aux aidants naturels (**Tableau 22**) sont identiques à ceux utilisés dans le modèle précédent.

### 9.14.2. Les coûts des services médicaux associés au saignement

La durée du séjour en centre hospitalier (LOS) et la durée du séjour aux unités de soins intensifs (SI) suite à un saignement périopératoire provient de l'étude de Stokes et al.<sup>9</sup> Cette étude rétrospective américaine rapportait une durée d'hospitalisation avec et sans complication hémorragique liée à une intervention chirurgicale (**Tableau 32**). Le coût d'utilisation de ces ressources provient de l'association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux (AQESSS).<sup>100</sup>

**Tableau 32 : Coûts des ressources utilisées**

Utilisation de ressource	Cas de base	Référence	Coût par jour	Référence
Complication de saignements en SI	4,1	Stokes et al., 2011 <sup>9</sup>	1 090,31 \$	AQESSS <sup>100</sup>
Complication de saignements LOS	10,4	Stokes et al., 2011 <sup>9</sup>	984,00 \$	AQESSS <sup>100</sup>
Sans complication de saignements en SI	4,5	Stokes et al., 2011 <sup>9</sup>	1 090,31 \$	AQESSS <sup>100</sup>
Sans complication de saignements LOS	0,6	Stokes et al., 2011 <sup>9</sup>	984,00 \$	AQESSS <sup>100</sup>

SI : Unités des soins intensifs ; LOS : Durée d'hospitalisation

### 9.15. Actualisation

Les coûts et les effets incluent dans ce modèle ont été actualisés à un taux annuel de 1,5 %.<sup>68</sup> Des taux d'actualisation alternatifs de 0 % et de 5 % ont été utilisés dans les analyses de sensibilité.

### 9.16. Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité déterministe et probabiliste ont aussi été effectuées. Les bornes inférieures et supérieures utilisées dans l'analyse de sensibilité pour les paramètres cliniques sont présentées dans le **Tableau 33**.

**Tableau 33 : Paramètres utilisés pour l'analyse de sensibilité**

Description	Cas de base	Borne inférieure	Borne supérieure
Horizon temporel	10 ans	2 ans	20 ans
Population cible <ul style="list-style-type: none"> <li>Âge au début de l'étude</li> <li>Proportion d'hommes</li> </ul>	71,6 62 %	63 48 %	80 80 %
Incidence de saignement avec l'approche prophylactique standard <ul style="list-style-type: none"> <li>Incidence de saignement majeur</li> <li>Incidence de saignement mineur</li> <li>Incidence sans saignement</li> </ul>	17,7 % 8,5 % 73,8 %	13,3 % 6,4 % 55,4 %	22,1 % 10,6 % 92,3 %
Incidence de saignement avec l'antidote <ul style="list-style-type: none"> <li>Incidence de saignement majeur</li> <li>Incidence de saignement mineur</li> <li>Incidence sans saignement</li> </ul>	5,8 % 8,3 % 85,9 %	4,3 % 6,2 % 64,4 %	7,2 % 10,4 % 100 %
Incidence de mortalité et d'incapacité <ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalité d'un saignement majeur</li> <li>Indépendant après saignement majeur</li> <li>Invalidité mineure après saignement majeur</li> <li>Invalidité majeure après saignement majeur</li> </ul>	6,7 % 86,9 % 7,7 % 5,3 %	5,0 % 65,2 % 5,8 % 4,0 %	8,3 % 100 % 9,7 % 6,7 %
Risques d'événements indésirables avec les agents hémostatiques <ul style="list-style-type: none"> <li>PCC</li> <li>aPCC</li> <li>PFC</li> <li>rFVIIa</li> </ul>	3,8 % 9,0 % 6,4 % 9,0 %	2,9 % 6,8 % 4,8 % 6,8 %	4,8 % 11,3 % 8,0 % 11,3 %
Risques d'événements indésirables avec produits sanguins <ul style="list-style-type: none"> <li>Réaction fébrile non-hémolytique d'une transfusion de plaquettes</li> <li>Urticaire</li> <li>Réaction fébrile non-hémolytique d'une transfusion CGR</li> <li>TACO</li> <li>Réaction hémolytique retardée</li> <li>TRALI</li> </ul>	5,0 % 1,0 % 0,3 % 0,1 % 0,01 % 0,01 %	3,8 % 0,8 % 0,2 % 0,1 % 0,0 % 0,0 %	6,3 % 1,3 % 0,4 % 0,1 % 0,0 % 0,0 %
Coûts associés aux traitements <ul style="list-style-type: none"> <li>Coût prophylaxie standard et test</li> <li>Coût antidote et test</li> <li>Coût de gestion des saignements majeurs après prophylaxie</li> <li>Coût de gestion des saignements majeurs après antidote</li> </ul>	139,60 \$ 5 017,50 \$ 1 307,71 \$ \$803,82	104,70 \$ 3 763,13 \$ 980,78 \$ 602,87 \$	174,50 6 271,88 \$ 1 634,64 \$ 1 004,78 \$
Coûts des résultats – perspective du système des soins de santé <ul style="list-style-type: none"> <li>Indépendant</li> <li>Invalidité mineure</li> <li>Invalidité majeure</li> </ul>	694,17 \$ 1 417,87 \$ 2 678,20 \$	520,63 \$ 1 063,40 \$ 2 008,65 \$	867,71 \$ 1 772,34 \$ 3 347,75 \$

Coûts des résultats – perspective sociétale			
• Indépendant	888,52 \$	666,39 \$	1 110,66 \$
• Invalidité mineure	1 814,87 \$	1 361,16 \$	2 268,59 \$
• Invalidité majeure	3 428,10 \$	2 571,07 \$	4 285,12 \$
Coûts associés aux événements indésirables induits par les traitements			
• Thromboembolie veineuse	8 247,00 \$	5 867,90 \$	10 626,10 \$
• AVC	8 584,00 \$	7 692,44 \$	9 475,56 \$
• Infarctus du myocarde aigu	9 662,00 \$	9 363,70 \$	9 960,30 \$
• Embolie pulmonaire	8 764,00 \$	8 089,20 \$	9 438,80 \$
• Réaction fébrile non-hémolytique	3 878,00 \$	2 982,00 \$	4 774,00 \$
• Urticaire	3 279,00 \$	1 528,11 \$	5 029,89 \$
• TACO	4 703,00 \$	3 585,44 \$	5 820,56 \$
• Réaction hémolytique retardée	5 200,00 \$	3 873,07 \$	6 526,93 \$
• TRALI	4 703,00 \$	3 585,44 \$	5 820,56 \$
Utilisation des ressources			
• SI saignement	4,1	3,1	5,1
• LOS saignement	10,4	7,8	13,0
• SI sans saignement	4,5	3,4	5,6
• LOS sans saignement	0,6	0,5	0,8
Coût par jour			
• SI	1 090,31 \$	817,73 \$	1 362,89 \$
• LOS	984,00 \$	738,00 \$	1 230,00 \$
Désutilité			
• AVC ischémique	-0,139	-0,118 4	-0,16
• Saignements mineurs	-0,004	-0,003	-0,005
• Hémorragie intracrânienne	-0,181	-0,154 8	-0,209
• Hémorragie extracrânienne	-0,181	-0,154 8	-0,209
• Infarctus du myocarde aigu	-0,124 7	-0,106 5	-0,143 6
• Thromboembolie veineuse	-0,119 9	-0,102 2	-0,138 8
• Embolie pulmonaire	-0,119 9	-0,102 2	-0,138 8
• Réaction fébrile	-0,148 7	-0,460 0	0
• Urticaire	0	-	-
• TACO	-0,130 0	-0,097 5	-0,165
• TRALI	-0,130 0	-0,097 5	-0,165
• Réaction hémolytique retardée	-0,010 0	-0,007 5	-0,012 5
Utilité			
• Indépendant	0,81	0,65	1
• Invalidité mineure	0,464	0,3	0,65
• Dépendant	0,299	0,1	0,46
• Mort	0	-	-

**PCC** : Complexe de prothrombine concentrée ; **aPCC** : Complexe de prothrombine activée ; **PFC** : Plasma frais congelé ; **rVFIIa** : Facteur VII recombinant activé ; **CGR** : Concentré de globules rouges ; **TACO** : Surcharge circulatoire associée à une transfusion ; **TRALI** : Atteinte pulmonaire aiguë associée à une transfusion ; **AVC** : Accident vasculaire cérébral ; **SI** : Unités des soins intensifs ; **LOS** : Durée d'hospitalisation

## 10. Résultats : Antidote pour le renversement de l'effet anticoagulant des AODs lors de chirurgie d'urgence

### 10.1. Analyse du cas de base

Le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) hypothétique a été déterminé en supposant une variation du coût de l'antidote allant de 1 000 \$ à 10 000 \$. En comparaison avec l'approche standard, l'antidote est associé à un RCUI variant d'un scénario dominant (moins chère et plus efficace) à 10 934 \$/QALY selon une perspective d'un système de soins et reste dominant selon une perspective sociétale. (Tableau 34).

**Tableau 34 : Ratio coût-utilité incrémental vs approche standard**

	Coûts (\$)	Coûts incrémentaux	QALYs	QALYs incrémentaux	RCUI (\$/QALY)
<i>Perspective du Ministère de la Santé</i>					
Approche standard	23 110 \$		5,57		
Antidote à 1 000 \$	15 786 \$	-7 325 \$	5,72	0,15	<b>Dominant</b>
Antidote à 5 000 \$	19 786 \$	-3 325 \$	5,72	0,15	<b>Dominant</b>
Antidote à 10 000 \$	24 786 \$	1 675 \$	5,72	0,15	<b>10 934 \$/QALY</b>
<i>Perspective sociétale</i>					
Approche standard	27 455 \$		5,57		
Antidote à 1 000 \$	18 107 \$	-9 349 \$	5,72	0,15	<b>Dominant</b>
Antidote à 5 000 \$	22 107 \$	-5 349 \$	5,72	0,15	<b>Dominant</b>
Antidote à 10 000 \$	27 107 \$	-349 \$	5,72	0,15	<b>Dominant</b>

La répartition des coûts totaux par groupe de traitement est présentée dans le **Tableau 35** et **Tableau 36**. Les coûts d'acquisition des traitements pour le groupe traité à l'aide de l'antidote sont les plus importants. Les coûts de gestion et d'hospitalisation suite à un saignement mineur ou lorsqu'aucun saignement ne survient durant la chirurgie sont plus élevés pour le groupe avec antidote puisqu'on observe moins de saignement majeur chez ce groupe.

**Tableau 35 : Répartition des coûts des traitements et de la gestion de la maladie par groupe de traitement – Perspective du système des soins de santé**

	<b>Antidote (5 000 \$)</b>	<b>Approche standard</b>	<b>Incrémental</b>
Prophylaxie	5 000 \$	140 \$	4 860 \$
Gestion des saignements majeurs (Traitement et hospitalisation)	1 225 \$	2 851 \$	-1 626 \$
Gestion des saignements mineurs (Traitement et hospitalisation)	523 \$	468 \$	55 \$
Gestion sans saignements (hospitalisation)	4 723 \$	4 040 \$	684 \$
Coûts de la gestion des événements indésirables	25 \$	94 \$	-69 \$
Coûts médicaux – Indépendant	7 573 \$	13 322 \$	-5 748 \$
Coûts médicaux – Invalidité mineure	401 \$	1 229 \$	-828 \$
Coûts médicaux – Invalidité majeure	316 \$	969 \$	-653 \$
Coûts totaux	19 786 \$	23 110 \$	-3 325 \$

\* En raison de l'arrondissement, les coûts totaux peuvent ne pas être égaux à la somme de ses composants.

**Tableau 36 : Répartition des coûts des traitements et de la gestion de la maladie par groupe de traitement – Perspective sociétale**

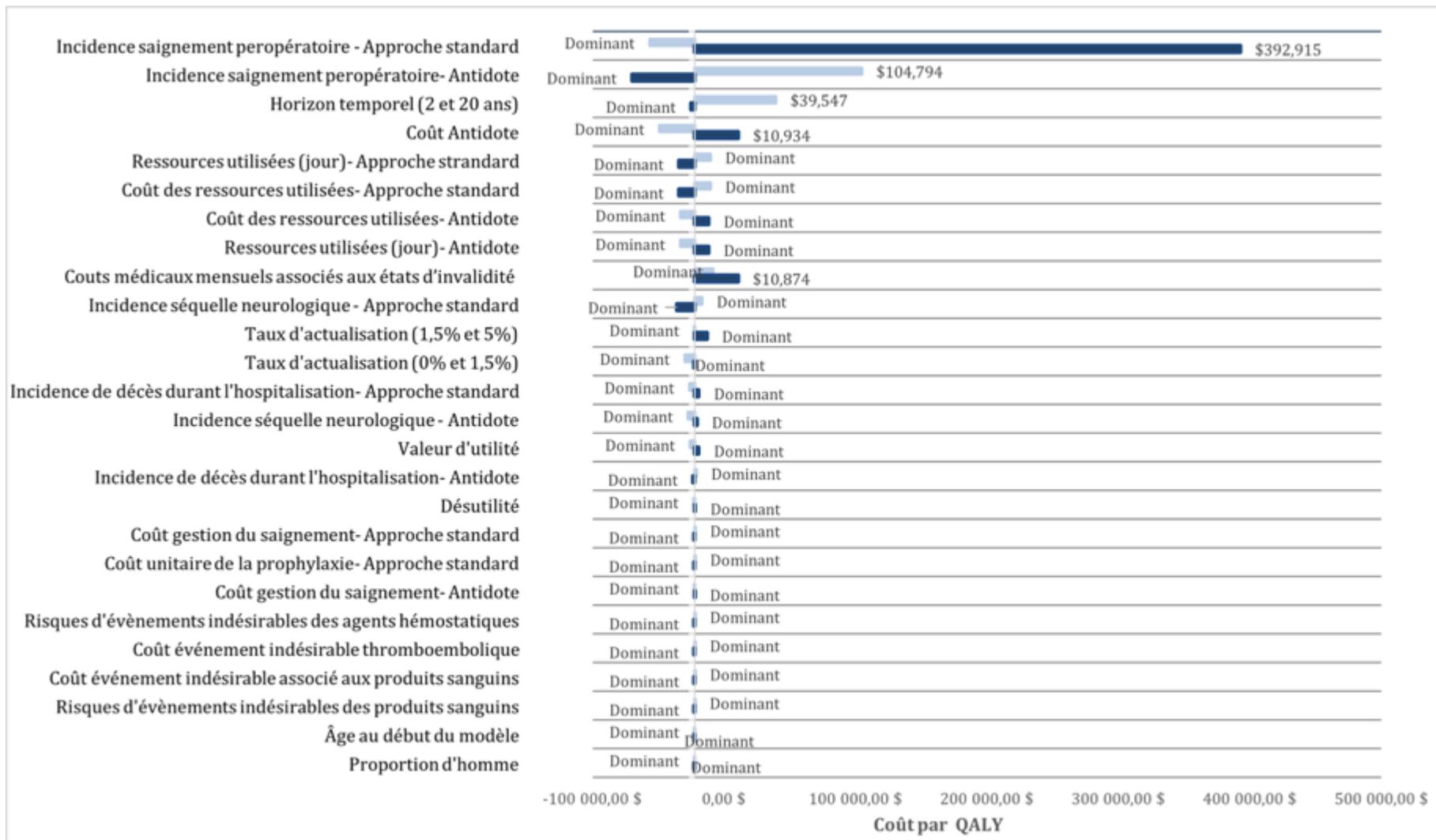
	<b>Antidote (5 000 \$)</b>	<b>Approche standard</b>	<b>Incrémental</b>
Prophylaxie	5 000 \$	140 \$	4 860 \$
Gestion des saignements majeurs (Traitement et hospitalisation)	1 225 \$	2 851 \$	-1 626 \$
Gestion des saignements mineurs (Traitement et hospitalisation)	523 \$	468 \$	55 \$
Gestion sans saignements (hospitalisation)	4 723 \$	4 040 \$	684 \$
Coûts de la gestion des événements indésirables	25 \$	94 \$	-69 \$
Coûts médicaux – Indépendant	9 693 \$	17 050 \$	-7 357 \$
Coûts médicaux – Invalidité mineure	513 \$	1 573 \$	-1 060 \$
Coûts médicaux – Invalidité majeure	405 \$	1 240 \$	-836 \$
Coûts totaux	22 107 \$	27 455 \$	-5 349 \$

\* En raison de l'arrondissement, les coûts totaux peuvent ne pas être égaux à la somme de ses composants.

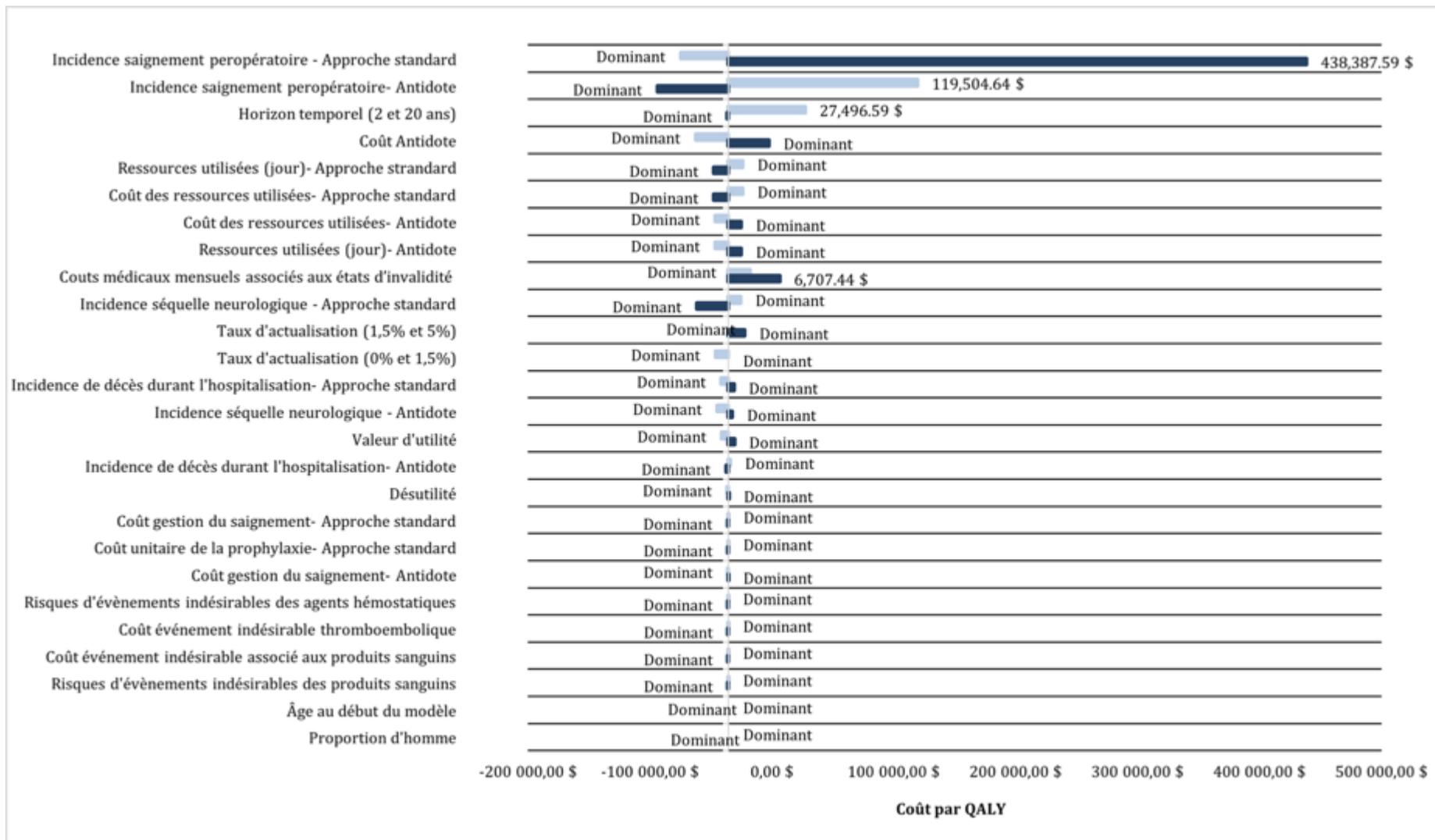
## 10.2. Analyse de sensibilité

Les résultats de l'analyse déterministe sont illustrés sous forme de diagramme de Tornado à la **Figure 18** et **Figure 19**. Le RCUI pour l'antidote (à 5 000 \$) résulte en un scénario dominant dans la majorité des scénarios. Le ratio le plus élevé est de 392 915 \$/QALY pour une perspective du système des soins de santé et de 438 388 \$/QALY pour une perspective sociétale. Ces RCUIs sont atteints lorsque l'incidence de saignement périopératoire est à son plus bas pour l'approche de prophylaxie standard, résultant en un très faible gain de QALY (0,02) pour l'antidote, faisant ainsi varier considérablement le ratio. Toutefois, le ratio ne reste pas dominant quand : l'incidence de saignement périopératoire est à son plus bas pour l'antidote, l'horizon temporel est de 2 ans, l'antidote coûte 10 000 \$ et lorsque le coût associé aux états d'invalidité est à son plus élevé.

Figure 18 : Diagramme de Tornado pour les chirurgies d'urgences – Perspective du système des soins de santé

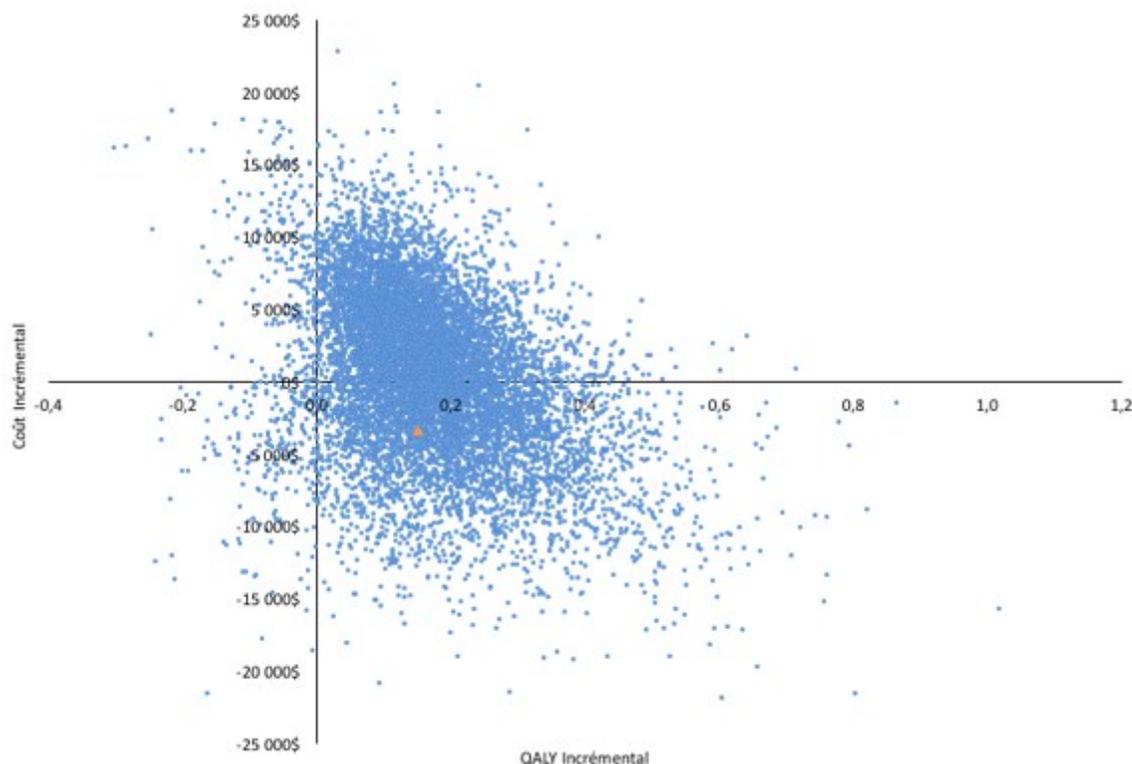


**Figure 19 : Diagramme de Tornado pour les chirurgies d'urgences – Perspective sociétale**



L'analyse de sensibilité probabiliste démontre que 42,6 % des simulations de la perspective du système de soins de santé et 44,1 % des simulations de la perspective sociétale sont dominantes. La majorité des simulations de la perspective du système de soins de santé et de la perspective sociétale, soit 52,9 % et 50,8 % respectivement, se situent dans le cadran nord/est, soit le cadran où l'efficacité de l'antidote est supérieur à l'approche standard, mais où le prix de ce dernier est supérieur. Quelques simulations se situent dans le cadran sud/ouest (2,2 % pour les deux perspectives), soit le cadran où l'efficacité et le coût de l'antidote sont moindres. Le reste des simulations, soit 2,4 % et 2,9 % respectivement, correspondent à un scénario dominé (plus cher et moins efficace) (Figure 20 et Figure 21). Selon les courbes d'acceptabilités de la Figure 22, pour une propension à payer de 50 000 \$/QALY, l'antidote est une stratégie coût-efficace dans 80,9 % et 78,3 % des simulations de Monte-Carlo effectuées, selon une perspective du système de soins et sociétale respectivement. Selon une propension à payer de 100 000 \$, l'antidote est une stratégie coût-efficace dans 89,3 % et 88,1 % des simulations respectivement.

**Figure 20 : Plan du rapport coût-utilité pour les chirurgies d'urgences – Perspective du système des soins de santé**



**Figure 21 : Plan du rapport coût-utilité pour les chirurgies d'urgences – Perspective sociale**

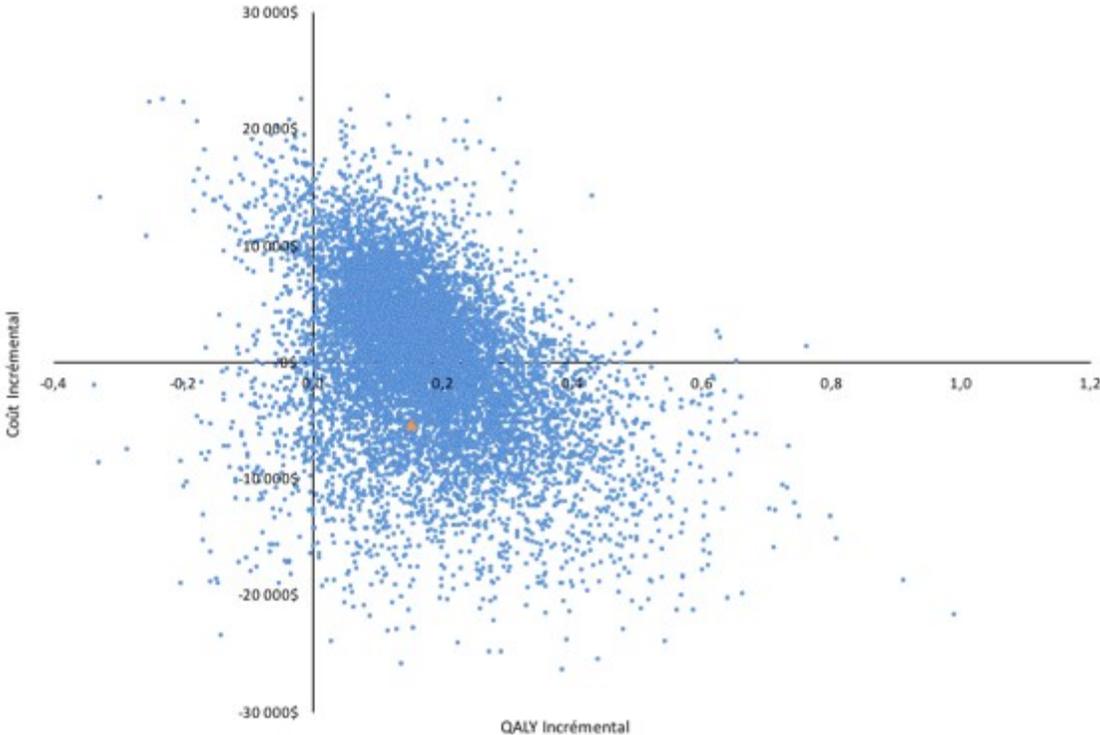
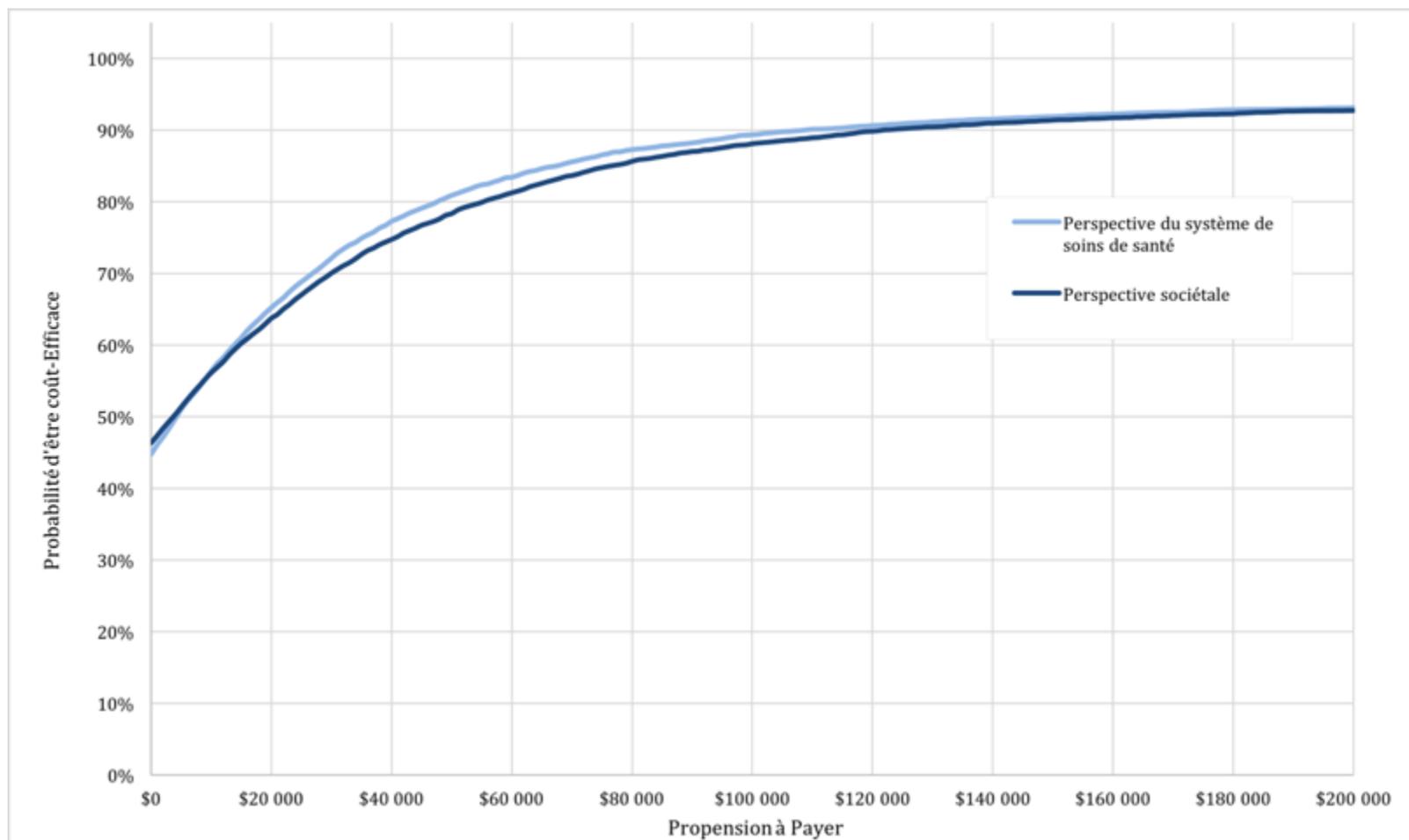


Figure 22 : Courbes d'acceptabilité du coût-utilité pour les chirurgies d'urgences – Perspective du système des soins de santé et Perspective sociétale



---

## 11. Discussion

---

### 11.1. Résumé et interprétation des résultats

Malgré le fait que les AODs causent moins de saignements graves que la warfarine, lorsqu'une hémorragie sévère survient ou qu'une chirurgie urgente est requise la vie des patients est en danger. Le traitement actuel de ces hémorragies inclut principalement l'administration de facteurs de coagulation du complexe prothrombique. Toutefois, l'efficacité de ce dernier n'a pas été démontrée pour les AODs et est associée à une augmentation du risque de complications thromboemboliques. Récemment, l'idarucizumab est apparu dans l'arsenal thérapeutique des cliniciens. L'andexanet alfa et l'aripazine sont, pour leur part, en développement clinique. Ces derniers sont indiqués lorsque le renversement rapide de l'effet anticoagulant des nouveaux AOD est nécessaire, plus particulièrement, lors de saignements majeurs mettant la vie du patient en danger et lorsqu'une intervention chirurgicale ou une procédure invasive urgente est nécessaire.

Ce projet de recherche a permis, dans un premier temps, de faire une revue de la littérature sur les saignements associés à la prise d'AOD et, dans un deuxième temps, d'évaluer pour la première fois l'impact économique d'un antidote aux AODs.

La revue de la littérature a permis de constater la rareté des études évaluant les thérapies utilisées en gestion de saignement majeur chez les patients traités à l'AOD. Deux études cliniques ont étudié l'effet du PCC et de l'hémodialyse sur le renversement du rivaroxaban et du dabigatran, mais chez des patients sains, ne permettent donc pas de conclure sur l'efficacité thérapeutique de ces options pour les patients souffrant de saignements majeurs.<sup>62,63</sup> Deux études de phase III évaluant l'efficacité de l'andexanet alfa et de l'idarucizumab chez la population d'intérêt clinique, soit des patients utilisant des AOD et avec un saignement majeur ou nécessitant une chirurgie ou une intervention d'urgence, ont été récemment publiées.<sup>60,61</sup> Même si ces études semblent démontrer une grande efficacité pour renverser l'effet des AODs, ils ont plusieurs limites. Premièrement, ces études n'incluaient aucun comparateur, réduisant ainsi considérablement la validité interne et externe des études. Sans groupe comparateur, il devient difficile de déterminer le rôle précis de l'antidote quant au nombre de décès, au nombre de saignement périopératoire et

au nombre d'événements thrombotiques. Deuxièmement, ces études portent principalement sur des données pharmacocinétiques (diminution du dTT, ECT, Anti-Xa) et très peu sur l'évaluation des données cliniques (hémostase, mortalité, événement indésirable). Malheureusement, il est très difficile de faire un lien entre une diminution de la présence d'anticoagulant et l'arrêt du saignement. Troisièmement, ces études sont difficilement comparables entre elles puisqu'elles utilisent des critères d'évaluations cliniques hétéroclites. Dans l'étude évaluant l'idarucizumab, le temps médian pour obtenir une hémostase normale est difficilement interprétable puisque l'atteinte de l'hémostase était déterminée de façon subjective par les évaluateurs.<sup>60</sup> De plus, l'hémostase n'a pu être évaluée chez le quart des sujets vu l'inaccessibilité du site de saignement.<sup>60</sup> L'étude de l'andexanet alfa a pour sa part qualifié l'efficacité hémostatique à l'aide de critères d'évaluations cliniques.<sup>61</sup> L'utilisation de critères rendent l'évaluation de l'efficacité plus objective. Toutefois, aucun temps médian pour obtenir une hémostase normale n'était rapporté, excluant une possible comparaison avec l'idarucizumab.

Pour cette étude, un modèle à deux étapes («two-step model») a été construit afin d'évaluer le rapport coût-utilité d'un antidote en comparaison à l'approche standard dans le renversement de l'effet anticoagulant des AODs lors d'un saignement majeur et avant une chirurgie et/ou procédure invasive d'urgence. Le modèle a été conceptualisé de façon générique, c'est-à-dire qu'une approche globale dans l'évaluation de l'efficacité (mortalité, incapacité, événement indésirable) a été privilégiée afin de permettre l'évaluation de tous les antidotes aux AODs. De plus, le modèle a été conçu afin de pouvoir s'adapter au renversement du dabigatran, apixaban, rivaroxaban ou d'une combinaison des trois AODs. Toutefois, au moment de la conception, seulement les résultats cliniques de l'idarucizumab étaient disponibles, ainsi le résultat obtenu reflète ce dernier. Une standardisation du modèle permet d'éliminer l'incertitude structurelle, telle que souligner par Frederix et al. ainsi que Bojke et al., augmentant ainsi la comparabilité des résultats obtenues.<sup>111,112</sup>

Le RCUI d'un antidote a été déterminé en supposant une variation du coût de l'antidote allant de 1 000 \$ à 10 000 \$. Ainsi, pour le renversement des AODs lors d'un saignement majeur, l'antidote est associé à un RCUI variant de 45 187 \$/QALY à 102 767 \$/QALY selon une perspective du système de soins et un RCUI variant de 48 812 \$/QALY à 106 392 \$/QALY selon

une perspective sociétale. Conformément à l'analyse de sensibilité déterministe, les paramètres qui ont plus d'impact sur le RCUI sont l'incidence de décès et l'incidence d'incapacité. Pour une propension à payer de 50 000 \$/QALY, l'antidote est une stratégie coût-efficace dans 31,7 % et 29 % des simulations de Monte-Carlo effectuées, selon une perspective du système de soins et une perspective sociétale respectivement.

En comparaison avec la prophylaxie courante, l'antidote est associé à un RCUI variant de dominant à 10 934 \$/QALY selon une perspective du système de soins et un RCUI restant dominant selon une perspective sociétale, pour un prix de 1 000 \$ et 10 000 \$ respectivement. Conformément à l'analyse de sensibilité déterministe, le paramètre qui influence le plus le RCUI est l'incidence de saignement majeur périopératoire. Pour une propension à payer de 50 000 \$/QALY, l'antidote est une stratégie coût-efficace dans 80,9 % et 78,3 % des simulations de Monte-Carlo effectuées, selon une perspective du système de soins et une perspective sociétale respectivement.

Aucune évaluation économique portant sur les antidotes des AODs n'a été répertoriée jusqu'à présent. Ainsi, il est impossible de comparer les résultats obtenus avec des résultats attendus.

À partir des résultats obtenus, on remarque que l'antidote est supérieur dans un contexte prophylactique, puisqu'il permet de limiter la survenue de saignement. L'évaluation de l'antidote dans un contexte réactif, c'est-à-dire lorsque le saignement est déjà actif, est plutôt difficile, puisque les résultats sont indissociables de l'emplacement de l'hémorragie, de la taille de l'hématome, du niveau de conscience du patient, de l'âge du patient, de la santé initiale du patient et du temps de réaction entre le déclenchement du saignement et l'hospitalisation. De plus, même si les résultats associés à l'antidote semblent légèrement favorables dans le modèle (diminution de 2,8 % de mortalité pour une ICH et de 3,1 % pour une HD ou un OB), les patients qui survivent aux saignements majeurs ont la même incidence d'invalidité dans les deux groupes de traitement. Ainsi, puisqu'un plus grand nombre de patients survivront aux hémorragies avec l'antidote, une plus grande proportion de patients se retrouveront avec une incapacité secondaire à leur saignement. Cet effet est amplifié dans la perspective sociétale du modèle, puisqu'un coût supplémentaire est ajouté afin de prendre en compte le temps qui est consacré aux patients par les aidants naturels. Cette hypothèse est considérée comme conservatrice, puisque tout porte à croire

qu'avec le temps de renversement plus court observé dans les études évaluant les antidotes, les résultats d'invalidité devraient être moins significatifs.<sup>60,61</sup> Toutefois, cette problématique ne se transpose pas dans le modèle chirurgical, puisque l'efficacité de l'antidote est plutôt évaluée par rapport au nombre de saignements évité (85,9 % sans saignement avec l'antidote vs 73,8 % avec la prophylaxie standard), ce qui pourrait expliquer les résultats supérieurs pour cette indication.

## 11.2. Les forces

Cette évaluation économique a plusieurs forces. Premièrement, le type d'analyse choisi, soit une analyse coût-utilité, est la méthode d'évaluation économique favorisée par les agences de remboursement puisqu'elle permet à la fois de tenir compte de la mortalité et la morbidité. Cette dualité est particulièrement importante dans cette évaluation puisqu'en sauvant la vie de plus de patients avec l'antidote on observe une augmentation du nombre de patients souffrants d'invalidité. Deuxièmement, l'analyse prend en considération les effets à long terme de la prise en charge des saignements majeurs, donnant ainsi une vision plus juste de l'efficacité de l'antidote. En effet, l'horizon temporel de 10 ans permet d'observer les patients assez longtemps pour que les effets principaux de deux thérapies se manifestent. Troisièmement, cette analyse tient compte des événements indésirables associés aux traitements. Il a toutefois été supposé que, lorsqu'une complication thromboembolique surviendrait dans le modèle, 25 % seraient des TEV, 25 % seraient des AVC, 25 % seraient des EP et 25 % seraient des IM. Cette hypothèse permet de reconstruire un coût par événement thromboembolique. Ce coût est potentiellement sur- ou sous-estimé, mais il est le même pour les deux groupes de traitement évalués. C'est le pourcentage d'utilisation de traitement (PCC, aPCC, PFC, rFVIIa, et antidote) qui vient dicter l'incidence d'événements thromboemboliques. Ce pourcentage d'utilisation, quant à lui, varie entre les deux groupes à l'étude. Quatrièmement, les coûts utilisés dans ce modèle permettent une évaluation représentative d'un patient québécois. En effet, la plupart des coûts utilisés dans le modèle proviennent de la RAMQ (honoraires des professionnels, coûts des médicaments), de l'association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux (AQESSS) (coûts d'hospitalisation) ou d'étude canadienne (BURST)<sup>101</sup> (coûts associés à l'état d'incapacité). Toutefois les coûts des effets indésirables et de certains médicaments proviennent de sources ontariennes (OCCI et Sunnybrook). Faute d'avoir accès à un tel outil ainsi qu'à la liste de prix des médicaments en

établissement au Québec, il est juste de penser que les prix provenant de l'Ontario nous fournissent l'estimation la plus proche de ce que devraient être les prix au Québec. De plus, ces paramètres sont soumis à des analyses de sensibilités, ou leur coût est varié de  $\pm 25\%$ .

### 11.3. Les limites

Par contre, cette évaluation économique possède certaines limites. En effet, de nombreuses hypothèses ont dû être utilisées afin de pallier le manque de données, ce qui augmente l'incertitude des résultats. Par contre, lorsqu'une hypothèse devait être formulée, une approche conservatrice a été adoptée. Malgré ces limites, des analyses de sensibilité exhaustives ont été effectuées pour évaluer l'impact de certaines de ces limites. Ces analyses démontrent que les facteurs influençant le plus le RCUI dans ces modèles sont l'incidence de décès, l'incidence d'incapacité et l'incidence de saignement périopératoire.

L'incidence de décès et l'incidence de saignement périopératoire proviennent de l'étude REVERSE-AD.<sup>60</sup> Cette étude a comme qualité d'être prospective, multicentrique et d'inclure la population d'intérêt clinique, c'est-à-dire, une population nécessitant un renversement immédiat de l'action de l'anticoagulant. Toutefois, l'étude REVERSE-AD a inclus seulement 90 patients, ce qui limite la puissance statistique. Comme mentionné préalablement, l'absence d'un groupe comparateur dans cette étude prospective est aussi un enjeu majeur. En effet, sans groupe comparateur, il devient difficile de déterminer le rôle précis de l'antidote quant au nombre de décès, au nombre de saignement peropératoire et au nombre d'événements thrombotiques. De plus, l'inclusion des 22 patients (24 %) avec un niveau sous-thérapeutique de dabigatran vient surévaluer l'efficacité de l'antidote. Il est aussi important de noter que l'étude n'a inclus aucune restriction face à l'utilisation d'autres mesures pour atteindre l'hémostase. Dès lors, près de 65 % des patients du groupe A et 44 % du groupe B ont reçu au moins un produit sanguin, ce qui représente un facteur confondant.

Toujours selon les analyses de sensibilité le troisième facteur influençant le plus le RCUI dans ces modèles était l'incidence d'incapacité. Ce dernier a un grand impact, puisqu'il influence les coûts, l'utilité et la survie des patients pendant un horizon de 10 ans. La probabilité d'incapacité

provient d'une étude rétrospective qui évalue l'invalidité fonctionnelle suite à un saignement intracrânien de 129 patients anticoagulés à l'aide de la warfarine.<sup>84</sup> Une seconde étude a aussi comptabilisé l'invalidité de 249 patients anticoagulés avec AVK.<sup>66</sup> Toutefois, aucune échelle validée n'a été utilisée pour catégoriser l'invalidité de ces patients. Puisque l'étude sur l'antidote ne comprenait que les résultats intermédiaires, aucune donnée n'était disponible concernant l'incapacité suite au traitement avec l'antidote.<sup>60</sup> Ainsi, dans le modèle les patients ont donc la même incidence d'invalidité suite à un saignement dans les deux groupes de traitement. De plus, dû au manque de données portant sur l'utilité associée à l'incapacité suite à une hémorragie majeure, l'hypothèse que l'incapacité liée à un AVC est semblable à celle d'un saignement majeur a été formulée. Ainsi, les valeurs d'utilités provenant d'une méta-analyse incluant 20 articles évaluant la QOL après un AVC ischémique a été utilisé comme valeurs de qualité de vie associée à l'incapacité suite à un saignement majeur.<sup>92</sup> Une source de données provenant de patients souffrant d'incapacité suite à un saignement sous AODs aurait pu augmenter la validité externe du modèle. En dernier lieu, les probabilités de transitions sur l'horizon de 10 ans ont été extraites à partir des courbes de survie globale (OS) de patients souffrant d'incapacité secondaire à un AVC.<sup>88</sup> Cette étude classe les résultats de 1 816 patients selon leur score mRS évalué après un AVC et mesure la mortalité pour tous les sous-groupes pour une durée de suivi de 10 ans. Cette hypothèse est justifiable pour les ICH puisque le devenir peut être semblable à l'AVC, mais la comparaison peut être critiquée pour les HD et les OB. Encore une fois, des courbes de survie globale (OS) provenant de patients souffrant d'incapacité suite à un saignement sous AODs auraient pu augmenter la validité externe du modèle.

De plus, afin de produire le modèle, une comparaison indirecte a été réalisée entre les données de l'antidote et de l'approche standard. Pour les données de l'approche standard, les études de Halbritter (l'incidence de décès) et de Healey (l'incidence de saignement peropératoire) ont été employées.<sup>6,66</sup> Ces deux études n'avaient pas comme devis d'évaluer la différence de résultats entre deux techniques de renversement d'anticoagulants, mais plutôt de décrire la réalité clinique associée, dans le cas de Halbritter, au AVK et, dans le cas de Healey, au dabigatran.<sup>6,66</sup> Même si la comparaison indirecte est acceptée par lignes directrices de l'ACMTS, elle peut être critiquée.<sup>68</sup> En effet, cette comparaison indirecte est naïve puisqu'aucun comparateur commun ne permet de juger de la gravité des saignements, de la gravité de l'intervention chirurgicale et de la prise de

traitements concomitants entre l'approche standard et l'antidote. Ces facteurs peuvent grandement influencer la comparabilité des résultats.

Les modèles comportent aussi quelques limites structurelles. Dans ce modèle de Markov, aucune amélioration ou détérioration de l'état d'invalidité des patients n'est possible. Ainsi, les patients ne peuvent transiter que vers l'état absorbant, soit la mort. Cette simplification de l'histoire de la maladie est liée à un manque de données quant à l'amélioration de l'invalidité des patients dans le temps. De plus, le manque de mémoire des modèles de Markov complexifierait ce genre de transition puisque, dans de ce type de modèle, la probabilité de transition ne dépend que du dernier état dans lequel se trouve le patient, empêchant ainsi de pouvoir suivre un patient dans le temps. Ce problème peut partiellement se résoudre en incluant plusieurs états de santé afin de capturer toutes les combinaisons possibles. Cependant, l'inclusion d'un trop grand nombre d'états peut complexifier la modélisation et augmente aussi l'incertitude structurelle du modèle.<sup>71</sup>

Bref, malgré les limites énumérées ci-dessus, cette évaluation économique permet tout de même de conclure qu'un antidote aux AODs serait une stratégie rentable si le prix de l'antidote se situe entre 1 000 \$ et 10 000 \$. L'antidote est particulièrement rentable dans un contexte prophylactique, puisqu'il permettrait ainsi de limiter la survenue de saignement. La venue de tels antidotes comblerait un besoin essentiel en santé et pourrait sauver de nombreuses vies. Pour cela, il serait irrationnel de ne pas l'inclure à la liste des médicaments en établissements du Québec. Afin de bien guider les professionnels de la santé, il sera primordial d'établir des lignes directrices quant aux situations nécessitant l'utilisation d'antidote. La décision de recourir à l'antidote devrait être individualisée et prendre en compte différents facteurs, tels que le lieu et la taille du site hémorragique, la sévérité des saignements, le risque de saignement d'une chirurgie urgente, le risque thromboembolique du patient, sa fonction rénale et le moment de la dernière prise d'anticoagulant. Ces lignes directrices permettront d'optimiser l'usage de l'antidote et par le fait même, d'atténuer le fardeau économique lié à une mauvaise utilisation.

---

## 12. Conclusion

---

En conclusion, cette étude économique a permis de démontrer qu'un antidote aux AODs d'une valeur se situant 1 000 \$ et 10 000 \$ serait une stratégie rentable, lorsqu'on le compare à la prise en charge actuelle d'une hémorragie majeure et serait une stratégie plus efficace et plus économique à la prophylaxie préopératoire actuelle. L'avantage économique des antidotes pourra être appuyé par de futures études cliniques qui incluront un comparateur et des critères standardisés d'évaluation clinique de l'efficacité hémostatique. Même si l'évaluation de l'impact économique d'un antidote aux AODs demeurera essentielle à la prise de décision portant sur son implantation dans le système de santé québécois, il est important de souligner qu'aucun antidote n'est jusqu'à présent disponible. La venue d'antidotes comblera donc un grand besoin pour les patients anticoagulés et pourra éventuellement sauver de nombreuses vies.

Enfin, dans un travail futur, à la lumière de la récente publication des résultats préliminaires de l'andexanet alfa et de l'avancement de la recherche sur l'aripazine, il serait intéressant d'évaluer le ratio coût-utilité de la combinaison de l'andexanet alfa pour les inhibiteurs du facteur de coagulation Xa et de l'idarucizumab pour les inhibiteurs de la thrombine en comparaison à un inhibiteur universel des anticoagulants comme l'aripazine. Le modèle économique développé dans le cadre de cette maîtrise pourrait éventuellement permettre cette évaluation.

---

## Références

---

1. Boehringer Ingelheim Canada Ltd. PRADAXA® dabigatran etexilate capsules, 75 mg, 110 mg and 150 mg dabigatran etexilate, (as dabigatran etexilate mesilate) anticoagulant [product monograph] [Internet]. Burlington (ON); 2015 Jan 7. BICL CCDS # 0266-13. [cité le 24 févr. 2015]. Accessible de : [http://www.boehringeringelheim.ca/content/dam/internet/opu/ca\\_EN/documents/humanhealth/product\\_monograph/PradaxaPMEN.pdf](http://www.boehringeringelheim.ca/content/dam/internet/opu/ca_EN/documents/humanhealth/product_monograph/PradaxaPMEN.pdf).
2. Bayer Inc. XARELTO® rivaroxaban tablet, 10 mg, 15 mg and 20 mg anticoagulant [product monograph] [Internet]. Toronto; 2015 Feb 20. Submission Control No. 172618. [cité le 24 févr. 2015]. Accessible de : <http://www.bayer.ca/files/XARELTO-PM-ENG-20FEB2015-178227.pdf?>.
3. Bristol-Myers Squibb Canada. ELIQUIS® apixaban tablets, 2.5 mg and 5 mg anticoagulant [product monograph] [Internet]. Montreal; 2015 Feb 20. Submission Control No. 178226. [cité le 24 févr. 2015]. Accessible de : [http://www.bmscanada.ca/static/products/en/pm\\_pdf/ELIQUIS\\_EN\\_PM.pdf](http://www.bmscanada.ca/static/products/en/pm_pdf/ELIQUIS_EN_PM.pdf).
4. CADTH. L'andexanet alfa pour traiter les épisodes hémorragiques. *Réseau Canadien pour l'analyse de l'environnement en santé* 2015. Accessed 8 janvier, 2016.
5. Centre antipoison du Québec. Les antidotes en toxicologie d'urgence - Guide d'utilisation et d'administration. *CIUSSS de la Capitale-Nationale, Québec*. 12 juillet 2017.
6. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Peri-procedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared to warfarin: results from the RE-LY randomized trial. *Circulation*. 2012;CIRCULATIONAHA.111.090464.
7. Pollack C ea. A Phase III Clinical Trial to Evaluate the Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran (RE-VERSE AD™). I. *International Stroke Conference*. 2015;Nashville, TN, USA( 11-13 February 2015):Poster presentation.
8. Cotte FE, Chaize G, Kachaner I, Gaudin AF, Vainchtock A, Durand-Zaleski I. Incidence and cost of stroke and hemorrhage in patients diagnosed with atrial fibrillation in France. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(2):e73-83.
9. Stokes ME, Ye X, Shah M, et al. Impact of bleeding-related complications and/or blood product transfusions on hospital costs in inpatient surgical patients. *BMC health services research*. 2011;11(1):135.
10. Magee G, Peters C, Zbrozek A. Analysis of inpatient use of fresh frozen plasma and other therapies and associated outcomes in patients with major bleeds from vitamin K antagonism. *Clin Ther*. 2013;35(9):1432-1443.
11. Dubé PA MP. Idarucizumab: a specific antidote for dabigatran. *Bulletin d'information toxicologique* 2013;31(4):17-25 2013. Accessed 30 Novembre 2016.
12. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non - surgical patients. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2005;3(4):692-694.
13. Balami JS, Buchan AM. Complications of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2012;11(1):101-118.

14. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*. 1993;24(7):987-993.
15. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults 2007 Update: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38(6):2001-2023.
16. Franke C, Van Swieten J, Algra A, Van Gijn J. Prognostic factors in patients with intracerebral haematoma. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1992;55(8):653-657.
17. Davis S, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66(8):1175-1181.
18. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S. Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76(11):1534-1538.
19. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(24):3042-3067.
20. Longo DL. *Gastrointestinal bleeding*. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed. New York: The McGraw-Hill Education (2015).
21. Kurtz M. Etiology and evaluation of hematuria in adults *UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA* [https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-evaluation-of-hematuria-in-adults?source=search\\_result&search=hematuria&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-evaluation-of-hematuria-in-adults?source=search_result&search=hematuria&selectedTitle=1~150), (Accessed on November 25, 2016).
22. Culclasure TF, Bray VJ, Hasbargen JA. The significance of hematuria in the anticoagulated patient. *Archives of internal medicine*. 1994;154(6):649-652.
23. Chan Y, Morales J, Reidy J, Taylor P. Management of spontaneous and iatrogenic retroperitoneal haemorrhage: conservative management, endovascular intervention or open surgery? *International journal of clinical practice*. 2008;62(10):1604-1613.
24. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest*. 1997;112(2):440-444.
25. Fartoukh M, Khoshnood B, Parrot A, et al. Early prediction of in-hospital mortality of patients with hemoptysis: an approach to defining severe hemoptysis. *Respiration*. 2011;83(2):106-114.
26. Daliakopoulos SI, Bairaktaris A, Papadimitriou D, Pappas P. Gigantic retroperitoneal hematoma as a complication of anticoagulation therapy with heparin in therapeutic doses: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2008;2(1):1.
27. Pallejà XE, Domingo P, Fontcuberta J, Felez J. Spontaneous retroperitoneal hemorrhage during oral anticoagulant therapy. *Archives of internal medicine*. 1985;145(8):1531-1534.

28. Mant M, Thong K, Birtwhistle R, O'Brien B, Hammond G, Grace M. Haemorrhagic complications of heparin therapy. *The Lancet*. 1977;309(8022):1133-1135.
29. Forfar J. A 7-year analysis of haemorrhage in patients on long-term anticoagulant treatment. *British heart journal*. 1979;42(2):128.
30. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014;124(15):2450-2458.
31. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1272-1274.
32. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139-1151.
33. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883-891.
34. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981-992.
35. Summers RL, Sterling SA. Emergent bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Air medical journal*. 2016;35(3):148-155.
36. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal*. 2012;141(2\_suppl):e44S-e88S.
37. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *British journal of clinical pharmacology*. 2007;64(3):292-303.
38. Avecilla ST, Ferrell C, Chandler WL, Reyes M. Plasma-diluted thrombin time to measure dabigatran concentrations during dabigatran etexilate therapy. *American Journal of Clinical Pathology*. 2012;137(4):572-574.
39. Dager WE, Gosselin RC, Kitchen S, Dwyre D. Dabigatran effects on the international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, thrombin time, and fibrinogen: a multicenter, in vitro study. *Annals of Pharmacotherapy*. 2012;46(12):1627-1636.
40. Lindahl T, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;105(2):371-378.
41. Samama MM, Martinoli J-L, LeFlem L, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thrombosis and haemostasis*. 2010;103(4):815-825.
42. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thrombosis and haemostasis*. 2010;104(6):1263-1271.
43. Wong P, Crain E, Xin B, et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(5):820-829.

44. Garcia D, Crowther M. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *UpToDate* Available at: <http://www.uptodate.com/home> Accessed February. 2016;15.
45. Wanek MR, Horn ET, Elapavaluru S, Baroody SC, Sokos G. Safe use of hemodialysis for dabigatran removal before cardiac surgery. *Annals of Pharmacotherapy*. 2012;46(9):e21-e21.
46. Grottke O, van Ryn J, Spronk HM, Rossaint R. Prothrombin complex concentrates and a specific antidote to dabigatran are effective ex-vivo in reversing the effects of dabigatran in an anticoagulation/liver trauma experimental model. *Crit Care*. 2014;18(1):R27.
47. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-1507.
48. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest Journal*. 2012;141(2\_suppl):e152S-e184S.
49. Gordon JL, Fabian TC, Lee MD, Dugdale M. Anticoagulant and antiplatelet medications encountered in emergency surgery patients: a review of reversal strategies. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013;75(3):475-486.
50. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thrombosis & Haemostasis*. 2010;103(6):1116.
51. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373(9):823-833.
52. Sperry JL, Ochoa JB, Gunn SR, et al. An FFP:PRBC transfusion ratio  $\geq 1:1.5$  is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. *J Trauma*. 2008;65(5):986-993.
53. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(25):2413-2424.
54. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(22):2141-2142.
55. Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121(18):3554-3562.
56. Ingelheim B. Compagny core data sheet: Praxbind. 2014.
57. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013:CIRCULATIONAHA.113.002283.
58. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, Jr., et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2077-2087.
59. Kerebel D, Joly L-M, Honnart D, et al. A French multicenter randomised trial comparing two dose-regimens of prothrombin complex concentrates in urgent anticoagulation reversal. *Critical Care*. 2013;17(1):1.

60. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *New England Journal of Medicine*. 2015;373:511-520.
61. Connolly SJ, Milling Jr TJ, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(12):1131-1141.
62. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124(14):1573-1579.
63. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(4):259-268.
64. Majeed A, Hwang H-G, Connolly SJ, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*. 2013:CIRCULATIONAHA.113.002332.
65. Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(20):2141-2147.
66. Halbritter K, Beyer - Westendorf J, Nowotny J, Pannach S, Kuhlisch E, Schellong S. Hospitalization for vitamin - K - antagonist - related bleeding: treatment patterns and outcome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(4):651-659.
67. Piccini JP, Garg J, Patel MR, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1873-1880.
68. Canadian Agency for Drugs and technologies in health (CADTH). Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada . 4th Edition ed 2017.
69. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Ligne directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada. 3e édition, 2006. [Internet] Available from : <http://www.cadth.ca/fr/products/methods-and-guidelines/overview>.
70. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993;13(4):322-338.
71. Ademi Z, Kim H, Zomer E, Reid CM, Hollingsworth B, Liew D. Overview of pharmaco-economic modelling methods. *British journal of clinical pharmacology*. 2013;75(4):944-950.
72. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2093-2104.
73. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(4).
74. Lee FM, Chan AK, Lau KK, Chan HH. Reversal of new, factor-specific oral anticoagulants by rFVIIa, prothrombin complex concentrate and activated

- prothrombin complex concentrate: a review of animal and human studies. *Thromb Res.* 2014;133(5):705-713.
75. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 2012;108(2):217-224.
  76. Perzborn E, Heitmeier S, Laux V, Buchmuller A. Reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation with prothrombin complex concentrate, activated prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII in vitro. *Thromb Res.* 2014;133(4):671-681.
  77. Ferreira J, DeLosSantos M. The clinical use of prothrombin complex concentrate. *The Journal of emergency medicine.* 2013;44(6):1201-1210.
  78. Majeed A, Eelde A, Ågren A, Schulman S, Holmström M. Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thrombosis research.* 2012;129(2):146-151.
  79. Wójcik C, Schymik ML, Cure EG. Activated prothrombin complex concentrate factor VIII inhibitor bypassing activity (FEIBA) for the reversal of warfarin-induced coagulopathy. *International journal of emergency medicine.* 2009;2(4):217-225.
  80. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(19):1791-1800.
  81. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *New England Journal of Medicine.* 2008;358(20):2127-2137.
  82. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Optimal usage guide-Pradaxa TM. 2011.
  83. Wilson JL, Hareendran A, Grant M, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke use of a structured interview to assign grades on the Modified Rankin Scale. *Stroke.* 2002;33(9):2243-2246.
  84. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *The American journal of medicine.* 2007;120(8):700-705.
  85. Hallevi H, Albright K, Aronowski J, et al. Intraventricular hemorrhage Anatomic relationships and clinical implications. *Neurology.* 2008;70(11):848-852.
  86. Davis S, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2006;66(8):1175-1181.
  87. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(8):777-785.
  88. Huybrechts KF, Caro JJ, Xenakis JJ, Vemmos KN. The prognostic value of the modified Rankin Scale score for long-term survival after first-ever stroke. Results from the Athens Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26(4):381-387.
  89. Thrombosis Canada. NOACs/DOACs: Management of Bleeding. 2018; <http://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/>. Accessed May 03, 2018.
  90. Manatsathit W, Al-Hamid H, Gill B, et al. Experience in the Management of Upper Gastrointestinal Bleeding and Outcomes in Patients Taking Dabigatran Compared

- with Warfarin: A Retrospective, Comparative Study. Paper presented at: AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 2013.
91. Callum J.L. et al. Bloody easy 3: blood transfusion, blood alternatives and transfusion reactions: a guide to transfusion medicine. 2011(3rd edition):78.
  92. Tengs TO, Lin TH. A meta-analysis of quality-of-life estimates for stroke. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(3):191-200.
  93. Sullivan PW, Arant TW, Ellis SL, Ulrich H. The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(10):1021-1033.
  94. Angus DC, Musthafa AA, Clermont G, et al. Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(6):1389-1394.
  95. Chen SC, Bayoumi AM, Soon SL, et al. A catalog of dermatology utilities: a measure of the burden of skin diseases. Paper presented at: Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings 2004.
  96. Tachi T, Teramachi H, Tanaka K, et al. The impact of outpatient chemotherapy-related adverse events on the quality of life of breast cancer patients. *PloS one*. 2015;10(4):e0124169.
  97. Gouvernement du Québec. Manuel des médecins spécialistes - Rémunération à l'acte. In: Régie de l'assurance maladie du Québec, ed. <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medecins-specialistes/manuels/Pages/facturation.aspx2015>.
  98. Gouvernement du Québec. Manuel des services de laboratoire en établissement (SLE). In: Régie de l'assurance maladie du Québec, ed. <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medecins-specialistes/manuels/Pages/sle.aspx2015>.
  99. Société Canadienne du sang. Rapport aux canadiens 2011-2012. [http://itsinyoutogive.ca/Annual/2012/pdfs/scds\\_rac2012\\_rapportfin\\_fr.pdf2012](http://itsinyoutogive.ca/Annual/2012/pdfs/scds_rac2012_rapportfin_fr.pdf2012).
  100. AQUESSS. Coûts pour l'évaluation de l'utilisation des ressources dans les établissements de soins de santé au Québec. *Tableau de bord I-Stratégie*. 2013.
  101. Mittmann N, Seung SJ, Hill MD, et al. Impact of disability status on ischemic stroke costs in Canada in the first year. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(6):793-800.
  102. Cadilhac DA, Carter R, Thrift AG, Dewey HM. Estimating the long-term costs of ischemic and hemorrhagic stroke for Australia: new evidence derived from the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke*. 2009;40(3):915-921.
  103. Ministry of Health and Long Term Care. Ontario Case Costing - Cost Analysis Tool,. In: Health Data Branch Web Portal, ed. <https://hsim.health.gov.on.ca/hdbportal/2015>.
  104. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen M, Fisher W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(1):202-204.
  105. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from ROCKET AF. *Circulation*. 2014:CIRCULATIONAHA.113.005754.

106. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban versus warfarin undergoing procedures. *Blood*. 2014;blood-2014-2008-595496.
107. Statistics Canada. Statistics Canada. Table 102-0551 - Deaths and mortality rate, by selected grouped causes, age group and sex, Canada, annual, CANSIM (database). (accessed: 2015-02-11) Ottawa2009.
108. Toth P, Makris M. Prothrombin complex concentrate-related thrombotic risk following anticoagulation reversal. *Thromb Haemost*. 2012;107(3):599-599.
109. Miller MP, Trujillo TC, Nordenholz KE. Practical considerations in emergency management of bleeding in the setting of target-specific oral anticoagulants. *Am J Emerg Med*. 2014;32(4):375-382.
110. Weitz JI, Healey JS, Skanes AC, Verma A. Periprocedural management of new oral anticoagulants in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Circulation*. 2014;129(16):1688-1694.
111. Frederix GW, van Hasselt JG, Schellens JH, et al. The impact of structural uncertainty on cost-effectiveness models for adjuvant endocrine breast cancer treatments: the need for disease-specific model standardization and improved guidance. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(1):47-61.
112. Bojke L, Claxton K, Sculpher M, Palmer S. Characterizing structural uncertainty in decision analytic models: a review and application of methods. *Value Health*. 2009;12(5):739-749.