

Rapport

technologique

numéro 54

mars 2005

**Évaluation économique
des inhibiteurs des
récepteurs à la
glycoprotéine IIb-IIIa en
prévision d'une
intervention coronaire
percutanée accompagnée
de la pose de stents**

Adresser les demandes de publications à :

OCCETS
600-865, avenue Carling
Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8
Tél. : 613 226-2553
Télééc. : 613 226-5392
Courriel : pubs@ccohta.ca

ou télécharger les publications du
site Web de l'OCCETS à
<http://www.ccohta.ca>

Citer le document comme suit : Brown A, Mittmann N, Seung SJ, Cohen E, Oh P, Tang Z, Noorani HZ, Mensinkai S. *Évaluation économique des inhibiteurs des récepteurs à la glycoprotéine IIb-IIIa en prévision d'une intervention coronarienne percutanée accompagnée de la pose de stents* [Rapport technologique n° 54]. Ottawa : Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2005.

La production de ce rapport a été rendue possible grâce à une contribution financière du Programme de subventions de partenariat entre les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux dans le cadre des politiques et des stratégies en matière de soins de santé de Santé Canada.

L'OCCETS assume la pleine responsabilité quant à la forme et au contenu définitifs du présent rapport. Les énoncés, les conclusions et les opinions exprimés dans ce rapport ne représentent pas nécessairement l'opinion de Santé Canada ou de l'un ou l'autre des gouvernements provinciaux ou territoriaux.

La reproduction de ce document à des fins non commerciales est autorisée à condition que l'OCCETS soit dûment mentionné.

L'OCCETS est financé par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux canadiens.

Dépôt légal - 2005
Bibliothèque nationale du Canada
ISBN : 1-894978-76-5 (version imprimée)
ISBN : 1-894978-77-3 (version en ligne)

CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS N° 40026386
RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À
OFFICE CANADIEN DE COORDINATION DE L'ÉVALUATION DES
TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865, AVENUE CARLING
OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8

Évaluation économique des inhibiteurs des récepteurs à la glycoprotéine IIb-IIIa en prévision d'une intervention coronaire percutanée accompagnée de la pose de stents

Allan Brown, B.Sc., MBA, MA¹
Nicole Mittmann, M.Sc., Ph.D.²
Soo Jin Seung, B.Sc.²
Eric Cohen, M.D., FRCPC³
Paul Oh, M.D., FRCPC, FACP⁴
Zhiliu Tang, M.Sc., M.D.⁵
Hussein Noorani, M.Sc.¹
Shaila Mensinkai, MA, MBSI¹

mars 2005

¹ Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS), Ottawa (Ontario) Canada

² Health Outcomes and Pharmacoeconomic (HOPE) Research Centre; Division de pharmacologie clinique, Département de médecine, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Université de Toronto, Toronto (Ontario) Canada

³ Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre et Université de Toronto, Toronto (Ontario) Canada

⁴ Institut de réadaptation de Toronto et Université de Toronto, Toronto (Ontario) Canada

⁵ Département de gestion hospitalière et Centre de recherche sur les technologies de la santé, Université Fudan, Shanghai (Chine)

Examineurs

Les personnes mentionnées ci-dessous ont eu l'amabilité d'offrir leurs observations sur le présent rapport.

Examineurs externes

Gord Blackhouse, MBS, M.Sc.
Analyste de recherche principal
Programme d'évaluation des technologies
de la santé
Université McMaster
Hamilton (Ontario)

Lawrence Title, M.D., FRCPC
Professeur adjoint
Université Dalhousie
Halifax (Nouvelle-Écosse)

Chris Skedgel, MDE
Économiste-chercheur en santé
Département de médecine
Université Dalhousie
Halifax (Nouvelle-Écosse)

Examineurs du Conseil consultatif scientifique de l'OCCETS

Ruth L. Collins-Nakai, M.D., MBA, FRCPC,
FACC
Cardiologue
Edmonton (Alberta)

Doug Coyle, MA, M.Sc.
Scientifique principal
Épidémiologie clinique
Institut de recherche en santé d'Ottawa
Professeur agrégé
Départements de médecine et
d'épidémiologie et de médecine
communautaire
Université d'Ottawa
Ottawa (Ontario)

Le présent rapport est un examen d'articles, d'études, de documents et d'autres renseignements publiés (regroupés sous l'appellation « documentation d'origine ») auxquels l'OCCETS a pu avoir accès. L'OCCETS ne peut donner l'assurance, ni être tenu responsable, de l'exactitude du contenu de la documentation d'origine sur laquelle se fonde le rapport; l'OCCETS décline également toute responsabilité quant à la qualité, la propriété, l'inexactitude ou le bien-fondé des énoncés, renseignements ou conclusions qui figurent dans la documentation d'origine.

L'OCCETS assume la pleine responsabilité quant à la forme et au contenu définitifs du présent rapport. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'OCCETS, et non celle des membres de ses conseils ou des examineurs.

Paternité de l'ouvrage

Économiste de la santé au service de l'OCCETS, Allan Brown a coordonné le projet. Il a rédigé le résumé, la conclusion, l'examen de la documentation économique et la section sur les limites de l'évaluation économique. Il a dirigé l'analyse dans la section de l'examen de la documentation économique et l'analyse de sensibilité.

Scientifique au Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, professeure adjointe au Département de pharmacologie de l'Université de Toronto et directrice générale du Centre de recherche HOPE, la D^{re} Nicole Mittmann a dirigé l'équipe du centre HOPE chargée de la conception du modèle économique et de l'analyse.

Adjointe de recherche au centre HOPE, Soo Jin Seung a participé à la conception du modèle et a rédigé les sections sur l'évaluation économique.

Le D^r Eric Cohen, cardiologue au Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, a contribué au projet par son expertise clinique et rédigé les sections sur les inhibiteurs des GP IIb-IIIa et l'utilisation des ressources, et il a examiné et approuvé les versions préliminaires du rapport.

Directeur médical du programme de réadaptation cardiaque à l'Institut de réadaptation de Toronto et auparavant directeur de la pharmacologie clinique au Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, le D^r Paul Oh a offert son expertise et rédigé les sections sur la conception du modèle économique et l'analyse économique, et il a passé en revue les versions préliminaires du rapport.

Professeure adjointe au Département de gestion hospitalière et chercheure au Centre de recherche et d'évaluation des technologies de la santé à l'Université Fudan de Shanghai (Chine), la D^{re} Zhiliu Tang a rédigé les sections sur l'examen des données probantes économiques.

Hussein Noorani, chercheur pour le compte de l'OCCETS, a relevé les articles pertinents et rédigé les paragraphes sur la maladie cardiovasculaire de la section des renseignements généraux.

Spécialiste de l'information au service de l'OCCETS, Shaila Mensinkai a conçu et exécuté la stratégie de recherche documentaire, rédigé la section et l'annexe sur la méthode de recherche documentaire, et elle a vérifié et structuré la bibliographie.

Remerciements

Les auteurs remercient Doug Coyle de sa participation à l'analyse de sensibilité probabiliste dans l'évaluation économique. Ils remercient également Lawrence Title qui a examiné le modèle analytique décisionnel. Enfin, ils adressent des remerciements particuliers à Nancy Risebrough, chercheure principale au centre HOPE, de son apport fondamental au projet durant la planification.

Conflits d'intérêts

Eric Cohen a fait mention du soutien accordé par Eli Lilly à un essai clinique entrepris à l'instigation du chercheur à son établissement. Il a présenté des exposés et offert des services d'expert-conseil à la demande d'Eli Lilly, de Schering et de Merck. Schering a coparrainé une rencontre de cardiologie interventionnelle qu'il a coprésidée. Paul Oh a obtenu une subvention de recherche d'Eli Lilly en 1998 afin d'évaluer l'abciximab.

Les autres auteurs et examinateurs n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer.



Évaluation économique des inhibiteurs des récepteurs à la glycoprotéine IIb-IIIa en prévision d'une intervention coronaire percutanée accompagnée de la pose de stents

Appellation de la technologie

Il s'agit des inhibiteurs des récepteurs à la glycoprotéine (GP) IIb-IIIa abciximab et eptifibatide.

Maladie/trouble

Les caillots sanguins (thrombus) et la plaque athéromateuse peuvent obstruer les artères coronaires qui assurent l'apport sanguin au cœur. L'obstruction peut provoquer de la douleur thoracique (angine) ou un syndrome coronaire aigu, à savoir de l'angine instable ou un infarctus du myocarde. Dans l'intervention coronaire percutanée (ICP), procédure médicale visant à éliminer l'obstruction, un cathéter est inséré par voie transcutanée dans l'artère pour l'élargir. L'administration d'un antiplaquettaire et la pose de stents coronaires tenant lieu d'échafaudage dans la paroi artérielle au moment de l'ICP contribuent à prévenir l'agrégation plaquettaire immédiate et le rétrécissement de l'artère subséquent causé par la formation de tissu cicatriciel. Néanmoins, des complications procédurales liées à la formation de thrombus peuvent tout de même se produire à la suite d'une ICP accompagnée de la pose de stents.

Description de la technologie

Les inhibiteurs des récepteurs à la glycoprotéine IIb-IIIa (GP IIb-IIIa) bloquent les récepteurs à la surface de la membrane plaquettaire pour empêcher l'activation et l'agrégation plaquettaires, étapes cruciales de la formation du caillot sanguin et d'autres complications à la suite d'une ICP.

Le sujet

Les inhibiteurs des GP IIb-IIIa en thérapie d'appoint au moment d'une ICP avec pose de stents peuvent réduire la fréquence du rétrécissement artériel et des complications postprocédurales, mais ils entraîneraient une augmentation notable des coûts. Une évaluation économique s'avère donc nécessaire pour déterminer la rentabilité de ces médicaments.

Objectifs de l'évaluation

- Examiner les données probantes économiques concernant l'emploi d'inhibiteurs des GP IIb-IIIa en thérapie d'appoint dans l'ICP avec pose de stents.
- Exécuter une évaluation économique dans la perspective d'un régime d'assurance-maladie provincial au Canada quant à la rentabilité de l'abciximab et de l'eptifibatide.

Méthode

La recherche documentaire a été axée sur la recension d'évaluations économiques complètes comparant l'ICP seule à l'ICP accompagnée de l'administration d'abciximab ou d'eptifibatide. Cinq études conformes aux critères de sélection ont été choisies. C'est par une modélisation analytique décisionnelle que la rentabilité à brève et à longue échéance des deux médicaments a été déterminée.

Conclusion

- Comparativement à la pose de stents seule, la pose de stents accompagnée de l'administration d'eptifibatide amène une réduction des coûts assumés par le payeur provincial de 59 \$ par intervention, en moyenne, en cas d'ICP élective ou en urgence. Dans tous les cas, la mortalité et les incidents cardiaques graves, dans l'ensemble, diminuent à brève échéance (un an) et pendant la durée de vie (moyenne de 0,12 année-vie actualisée).
- Comparativement à la pose de stents seule, la pose de stents accompagnée de l'administration d'abciximab entraîne une augmentation des coûts assumés par le payeur provincial de 1 171 \$ par intervention, en moyenne, en cas d'ICP élective ou en urgence. La mortalité et les incidents cardiaques graves, dans l'ensemble, diminuent à brève échéance (un an) et pendant la durée de vie (moyenne de 0,07 année-vie actualisée) dans tous les cas.
- L'utilisation de ces médicaments chez les diabétiques, par rapport à leur emploi chez des personnes ne souffrant pas de diabète, réduirait les coûts globaux et améliorerait l'évolution de l'état de santé des patients (moyenne de 0,22 année-vie actualisée concernant les deux médicaments).

Le présent résumé est tiré d'un rapport exhaustif d'évaluation d'une technologie de la santé disponible dans le site Web de l'OCCETS (www.ccohta.ca) : Brown A, Mittmann N, Seung SJ, Cohen E, Oh P, Tang Z, Noorani HZ, Mensinkai S. *Évaluation économique des inhibiteurs des récepteurs à la glycoprotéine IIb-IIIa en prévision d'une intervention coronaire percutanée accompagnée de la pose de stents.*

Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS)

600-865, avenue Carling, Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8 Tél. : (613) 226-2553 Téléc. : (613) 226-5392 www.ccohta.ca

L'OCCETS est un organisme sans but lucratif indépendant qui appuie la prise de décisions éclairées en matière de santé en fournissant de l'information fiable et objective sur les technologies de la santé.

RÉSUMÉ

Le sujet

La pose de stents durant l'intervention coronaire percutanée (ICP) est désormais chose courante au Canada. La resténose, conséquence fréquente d'une ICP, survient lorsque le vaisseau sanguin dilaté lors de la procédure vasculaire initiale se rétrécit de nouveau. L'endoprothèse coronaire, ou stent, réduit la fréquence de la resténose sans toutefois l'éliminer. D'autre part, la pose de stents à elle seule ne diminue pas l'incidence des complications procédurales, particulièrement celles découlant de la formation, immédiate ou tardive, d'un thrombus intravasculaire. L'inhibition des récepteurs GP IIb-IIIa entrave l'agrégation plaquettaire à la suite d'une ICP. L'abciximab et l'eptifibatide sont des inhibiteurs des GP IIb-IIIa dont l'emploi est indiqué à titre de thérapie d'appoint dans l'ICP au Canada. Les aspects économiques de l'emploi des inhibiteurs des GP IIb-IIIa en prévision d'une ICP, élective ou en urgence, accompagnée de la pose de stents sont peu connus cependant.

Objectifs

Par une étude méthodique d'évaluations économiques et l'exécution d'une évaluation économique primaire, nous examinons la rentabilité des inhibiteurs des GP IIb-IIIa abciximab et eptifibatide en traitement d'appoint à l'ICP, élective ou en urgence, accompagnée de la pose de stents comparativement à l'ICP courante et aux soins habituels (soit la pose de stents, le cas échéant, sans le traitement médicamenteux supplémentaire) dans la perspective d'un régime d'assurance-maladie provincial en tant que payeur.

Étude d'évaluations économiques

Méthode : Une recherche documentaire a été conçue pour relever des évaluations économiques complètes comparant l'ICP combinée à l'administration d'abciximab ou d'eptifibatide et l'ICP seule. Les renseignements concernant les caractéristiques des études et les résultats ont été synthétisés. La qualité des évaluations économiques retenues a été évaluée selon la liste de vérification du *British Medical Journal*.

Résultats : Les résultats des cinq études conformes aux critères de sélection indiquent que l'abciximab et l'eptifibatide sont rentables selon les critères généralement admis. Parmi les études rigoureuses figure une seule évaluation économique canadienne, qui obtient un score de qualité élevé, et qui n'évalue que l'abciximab.

Évaluation économique primaire

Méthode : La population à l'étude est formée de patients subissant une ICP, élective ou en urgence, accompagnée de la pose de stents; sont exclues les personnes ayant subi une ICP comme traitement immédiat d'un infarctus du myocarde aigu (ICP primaire). L'intervention à l'étude consiste en une ICP accompagnée de la pose de stents, combinée à l'administration d'un inhibiteur des GP IIb-IIIa, abciximab ou eptifibatide, et des soins usuels. Ces derniers comprennent un traitement de fond par l'héparine et l'aspirine, et éventuellement un autre antiplaquettaire comme le clopidogrel. L'intervention de comparaison, ou comparateur, consiste en une ICP accompagnée de la pose de stents et des soins usuels.

La perspective est celle du régime d'assurance-maladie de l'Ontario. Un modèle analytique décisionnel a été conçu pour chacun des médicaments, parce que les groupes de patients des études cliniques sur l'abciximab et l'eptifibatide ne sont pas les mêmes. Les modèles couvrant un horizon temporel bref incorporent les données d'essais cliniques pertinents. Les modèles prévisionnels à long terme ont été conçus selon la technique de Markov. Le logiciel DATA, par TreeAge, a été utilisé aux fins de l'analyse décisionnelle et le logiciel Crystal Ball, pour l'analyse de sensibilité probabiliste.

Résultats : Comparativement à la pose de stents seule dans la population dans l'ensemble, la pose de stents accompagnée de l'administration d'eptifibatide représente le scénario dominant à brève échéance du point de vue des coûts (réduction de 59 \$ en moyenne par procédure), de la fréquence des incidents cardiaques indésirables majeurs (ICIM) (diminution de 5,6 %) et de la mortalité (baisse de 1 %). La même tendance est constatée chez les personnes souffrant de diabète. Les coûts diminuent en moyenne de 166 \$, les ICIM de 7,1 % et la mortalité de 2 %. Dans l'analyse à long terme de la population globale, l'emploi d'eptifibatide se traduit par une réduction des coûts (59 \$) et une hausse des années de vie (0,22 année non actualisée par patient et 0,12 année actualisée).

S'agissant de la pose de stents accompagnée de l'administration d'abciximab, les coûts augmentent (de 1 171 \$ par procédure en moyenne) et les résultats cliniques s'améliorent (ICIM diminués de 7 % et baisse de mortalité de 1 %) comparativement à la pose de stents seule. L'analyse du rapport coût-efficacité incrémental révèle que l'abciximab est rentable selon les critères généralement admis (environ 17 000 \$ par année de vie gagnée pour l'abciximab dans la population ayant subi une pose de stents).

L'analyse de sensibilité probabiliste met en évidence la robustesse des résultats de l'évaluation économique. Dans l'hypothèse où une année de vie est valorisée à 50 000 \$, la probabilité que l'abciximab soit plus rentable que les soins usuels dans tous les cas est de 98,6 %, alors qu'elle est de 92,5 % concernant l'eptifibatide.

Conclusion

L'examen des données probantes économiques met en lumière la nécessité d'une évaluation économique actuelle des inhibiteurs des GP IIb-IIIa au Canada. L'évaluation économique dans le cadre de la présente étude indique que l'eptifibatide et l'abciximab peuvent être considérés comme étant rentables en traitement d'appoint pour limiter les complications subséquentes à une ICP, élective ou en urgence. L'analyse du rapport coût-efficacité incrémental de l'abciximab dans la population à l'étude en général révèle que le coût global s'élève, tandis que les résultats cliniques s'améliorent, et produit un résultat qui se situe dans la fourchette de ce qui est généralement considéré comme étant rentable. Concernant l'eptifibatide dans la population à l'étude en général et les deux médicaments employés chez les personnes diabétiques, l'analyse fait ressortir que les coûts diminuent et que les résultats cliniques s'améliorent comparativement aux soins usuels. Enfin, il serait imprudent à notre avis de comparer directement l'eptifibatide et l'abciximab sur la foi des données disponibles.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	v
ABRÉVIATIONS	x
1 INTRODUCTION	1
1.1 La maladie cardiovasculaire	1
1.2 L'intervention coronaire percutanée (ICP)	1
1.3 Les inhibiteurs des GP IIb-IIIa dans l'ICP	2
2 LE SUJET	3
3 OBJECTIF	4
4 ANALYSE ÉCONOMIQUE	4
4.1 Étude méthodique d'évaluations économiques.....	4
4.1.1 Méthode	4
4.1.2 Résultats.....	6
4.1.3 Discussion.....	9
4.2 Évaluation économique primaire	10
4.2.1 Méthode	10
4.2.2 Résultats.....	27
4.2.3 Discussion.....	31
5 CONCLUSION	35
6 RÉFÉRENCES	36
ANNEXE 1a : Recherche documentaire en vue de l'étude méthodique des données économiques probantes	42
ANNEXE 1b : Recherche documentaire en vue de l'étude méthodique des données cliniques	45
ANNEXE 1c : Recherche documentaire du Centre de recherche HOPE	48
ANNEXE 2 : Liste de vérification de la qualité du BMJ	49
ANNEXE 3 : Résultats de l'évaluation de la qualité.....	51
ANNEXE 4 : Résultats de l'étude ESPRIT 48 heures, 30 jours et un an suivant l'intervention.....	55
ANNEXE 5 : Données cliniques provenant de l'étude ESPRIT	56
ANNEXE 6 : Résultats de l'étude EPISTENT 30 jours et un an suivant l'intervention	56
ANNEXE 7 : Données cliniques provenant de l'étude EPISTENT	57
ANNEXE 8 : Résultats de l'étude ERASER pendant le séjour hospitalier et six mois suivant l'intervention	57
ANNEXE 9 : Résultats de l'étude PRICE pendant le séjour hospitalier et 30 jours suivant l'intervention	58
ANNEXE 10 : Résultats de l'étude Tamburino sur les incidents cardiaques indésirables majeurs à l'hôpital et six mois suivant l'intervention	58

ANNEXE 11 : Critères d'inclusion et d'exclusion des études ESPRIT et EPISTENT (ainsi que les renseignements sur les traitements préalables).....	59
ANNEXE 12 : Comparaison des groupes soumis à la pose de stents seulement des études ESPRIT et EPISTENT.....	60
ANNEXE 13a : Résultats de l'étude ESPRIT quant aux incidents dans la cohorte non diabétique.....	60
ANNEXE 13b : Résultats de l'étude ESPRIT quant aux incidents dans la cohorte non diabétique.....	61
ANNEXE 14a : Résultats de l'étude EPISTENT quant aux incidents dans la cohorte diabétique.....	61
ANNEXE 14b : Résultats de l'étude EPISTENT quant aux incidents 30 jours et un an suivant l'intervention dans la cohorte non diabétique (n=1 268).....	62
ANNEXE 15a : Données cliniques sur la cohorte diabétique provenant de l'étude ESPRIT	62
ANNEXE 15b : Données cliniques sur la cohorte non diabétique provenant de l'étude ESPRIT	63
ANNEXE 16a : Données cliniques sur la cohorte diabétique provenant de l'étude EPISTENT	63
ANNEXE 16b : Données cliniques sur la cohorte non diabétique provenant de l'étude EPISTENT	64
ANNEXE 17 : Posologie et calcul du coût (2003) de l'eptifibatide et de l'abciximab.....	64
ANNEXE 18 : Coût des médicaments, des appareils et des programmes de soins	65
ANNEXE 19 : Description des sous-groupes de l'OCCI.....	66
ANNEXE 20 : Coûts hospitaliers moyens totaux actualisés pris en compte dans la modélisation décisionnelle analytique.....	67
ANNEXE 21 : Codes de facturation médicale et coûts (2003) des services aux malades hospitalisés.....	68
ANNEXE 22 : Codes de consultation médicale et d'épreuve diagnostique et coûts (2003) des services ambulatoires.....	69
ANNEXE 23 : Coût des analyses de laboratoire pendant la période de soins ambulatoires (2003).....	69
ANNEXE 24 : Répartition des patients nécessitant une angioplastie en fonction du nombre de vaisseaux sanguins (d'après l'opinion d'un expert).....	70
ANNEXE 25 : Répartition des patients nécessitant un PAC en fonction du nombre de vaisseaux (d'après l'opinion d'un expert).....	70
ANNEXE 26 : Algorithmes du coût des scénarios cliniques suivant l'ICP originale et l'absence d'incidents 30 jours suivant l'intervention dans le groupe d'intervention active	71
ANNEXE 27 : Algorithmes du coût des scénarios cliniques suivant l'ICP originale et l'IM à 30 jours dans le groupe d'intervention active	72
ANNEXE 28 : Algorithmes du coût des scénarios cliniques suivant l'ICP originale et la revascularisation à 30 jours dans le groupe d'intervention active	73
ANNEXE 29 : Répartition des variables selon leur proportion respective	74
ANNEXE 30 : Probabilités de survie	75
ANNEXE 31 : Modélisation d'eptifibatide à brève échéance.....	75
ANNEXE 32 : Modélisation d'abciximab à brève échéance	75
ANNEXE 33 : Analyses incrémentales concernant l'abciximab	76
ANNEXE 34 : Modélisation d'eptifibatide à longue échéance (survie)	76
ANNEXE 35 : Modélisation d'abciximab à longue échéance (survie).....	76

ANNEXE 36 : Analyses incrémentales concernant l'abciximab.....	77
ANNEXE 37 : Modélisation d'eptifibatide à brève échéance dans la cohorte diabétique.....	77
ANNEXE 38 : Modélisation d'abciximab à brève échéance dans la cohorte diabétique.....	77
ANNEXE 39 : Analyses incrémentales concernant l'abciximab dans la cohorte diabétique.....	78
ANNEXE 40 : Modélisation d'eptifibatide à longue échéance (survie).....	78
ANNEXE 41 : Modélisation d'abciximab à longue échéance (survie) dans la cohorte diabétique.....	78
ANNEXE 42 : Analyses incrémentales concernant l'abciximab dans la cohorte diabétique.....	79
ANNEXE 43 : Modélisation d'eptifibatide à brève échéance dans la cohorte non diabétique ..	79
ANNEXE 44a : Modélisation d'eptifibatide à longue échéance (survie) dans la cohorte non diabétique.....	79
ANNEXE 44b : Résumé des coûts des issues (à brève échéance) dans la population globale	80
ANNEXE 44c : Résumé des coûts des issues (à brève échéance) dans la population diabétique.....	80
ANNEXE 44d : Résumé des coûts des issues (à brève échéance) dans la population non diabétique.....	80
ANNEXE 45 : Lois de probabilité prises en compte dans l'analyse de sensibilité.....	80
ANNEXE 46 : Résultats incrémentaux de l'analyse probabiliste concernant tous les patients .	82
ANNEXE 47 : Résultats incrémentaux de l'analyse probabiliste concernant les patients diabétiques.....	82
ANNEXE 48a : Courbe d'acceptabilité de la rentabilité de l'eptifibatide chez tous les patients.....	83
ANNEXE 48b : Résultats incrémentaux de l'analyse probabiliste concernant l'abciximab dans la cohorte diabétique.....	83
ANNEXE 49a : Courbe d'acceptabilité de la rentabilité d'eptifibatide dans la cohorte diabétique.....	84
ANNEXE 49b : Courbe d'acceptabilité de la rentabilité de l'abciximab dans la cohorte diabétique.....	84
ANNEXE 50a : AVC et complications hémorragiques dans l'étude ESPRIT.....	85
ANNEXE 50b : AVC et complications hémorragiques dans l'étude EPISTENT.....	85
ANNEXE 50c : Complications angiographiques six mois suivant l'intervention dans EPISTENT.....	85
ANNEXE 51 : Effets indésirables attribuables au traitement par un inhibiteur des GP IIb-IIIa selon la FDA.....	86

ABRÉVIATIONS

ACC	American College of Cardiology
ACTP	angioplastie coronaire transluminale percutanée
ADMIRAL	Abciximab before Direct angioplasty and stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-term follow-up
AGP	antagoniste des glycoprotéines
APPROACH	Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease
AVC	accident vasculaire cérébral
CADILLAC	Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications
CCN	Cardiac Care Network (en Ontario)
CK-MB	isozyme MB de la créatinine-kinase
DP	diagnostic prédominant
DS	diabète sucré
ECR	essai clinique contrôlé et randomisé
EMCK	élévation myocardique de la créatinine-kinase
EPIC	Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications
EPISTENT	Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Trial
ERASER	Evaluation of ReoPro And Stenting to Eliminate Restenosis
ESPRIT	Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy
Fab	fragment d'immunoglobuline ne possédant qu'un seul site d'attachement pour antigène
GP	glycoprotéine
HOPE	Health Outcomes and Pharmacoeconomic Research Centre
ICIM	incident cardiaque indésirable majeur
ICP	intervention coronaire percutanée
IM	infarctus du myocarde
MCV	maladie cardiovasculaire
NG	numération globulaire
NHS	National Health Service (R.-U.)
OCCI	Ontario Case Costing Initiative
PAC	pontage aortocoronarien
PRICE	Prairie ReoPro versus Integrilin Cost Evaluation
QALY	année de vie pondérée par la qualité
RCEI	ratio coût-efficacité incrémental
RIS	resténose intrastent
RLC	revascularisation de la lésion cible
RVC	revascularisation du vaisseau cible
SCA	syndrome coronaire aigu
STOPAMI	Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients With Acute Myocardial Infarction
SWCHSC	Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre
TARGET	Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcomes Trial
USI	unité des soins intensifs
µg	microgramme
µmol	micromole

1 INTRODUCTION

1.1 La maladie cardiovasculaire

À l'origine de 36 % des décès, la maladie cardiovasculaire (MCV) [cardiopathie ischémique et accident vasculaire cérébral (AVC)] représente la principale cause de mortalité au Canada en 1999¹. La cardiopathie ischémique provoque le plus grand nombre de décès (20 %), dont la moitié sont attribuables à l'infarctus du myocarde (IM). Au Canada en 2000-2001, la MCV a entraîné 18 % des hospitalisations d'hommes et de femmes, plus que tout autre problème de santé¹. Au fur et à mesure que la population canadienne vieillit, le nombre de décès causés par l'AVC et la cardiopathie ischémique augmente. Les données de 1999 mettent en relief que le taux de mortalité par suite de cardiopathie ischémique s'accroît avec l'âge. Les tendances démographiques laissent entrevoir que la MCV continuera d'avoir un impact important sur les taux de mortalité et d'hospitalisation au Canada¹.

La cardiopathie ischémique découle du rétrécissement de la lumière des artères coronaires ou de leur obstruction, ce qui freine l'apport sanguin au cœur. La cause, à toutes fins utiles, en est l'athérosclérose qui entrave l'arrivée de sang et d'oxygène dans le muscle cardiaque². Elle est présente dans 54 % des décès causés par la MCV¹. Elle détériore également la qualité de vie en causant de la douleur ou un malaise thoracique (angine) et restreint l'activité physique. L'occlusion complète de ces vaisseaux sanguins peut entraîner un IM.

1.2 L'intervention coronaire percutanée (ICP)

L'intervention coronaire percutanée (ICP) recouvre l'insertion transcutanée d'un mince cathéter souple dans une artère, du bras ou de la jambe, et l'acheminement de ce cathéter par le réseau artériel vers le cœur jusqu'à ce que sa pointe parvienne au lieu de l'obstruction de l'artère coronaire. Cet acte médical a pour objectif de dilater l'artère coronaire. Diverses techniques interviennent dans l'ICP, notamment l'angioplastie transluminale percutanée [désignée également par angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP)] et la pose de stents³. Dans l'ACTP, le cathéter est acheminé au-delà de la zone du rétrécissement pour assurer la mise en place d'un ballonnet qui y est gonflé brièvement afin de dilater l'artère. La pose de stents, désormais répandue, s'amorce par la mise en place d'un treillis métallique cylindrique sur un ballonnet, lequel est acheminé par le cathéter jusqu'à la paroi artérielle au lieu du rétrécissement où il sera gonflé pendant la pose du stent avant de se retirer. Pendant l'intervention, plus d'un stent peuvent être mis en place. Une fois mis en place, les stents sont conçus pour y rester afin de constituer un échafaudage qui maintiendra la perméabilité vasculaire. Comparativement à l'angioplastie transluminale, la pose de stents réduit la nécessité de la revascularisation à répétition⁴⁻¹⁰. Brophy et ses collègues¹¹ ont recours à une méta-analyse pour regrouper les résultats de 29 essais cliniques comparant la pose de stents à l'ACTP habituelle. Les groupes à l'étude dans ces essais sont formés de personnes souffrant d'angine stable ou d'angine instable. Les auteurs indiquent que la pose de stents coronaires s'accompagne d'une réduction de la fréquence de la resténose angiographique et de la nécessité subséquente d'une ACTP¹¹. Selon le patient, l'ICP sera de nature élective, urgente ou émergente. Le malade souffrant d'angine stable subira vraisemblablement une ICP élective ou prévue. L'ICP en urgence est habituellement réservée aux personnes atteintes d'angine instable, d'ischémie myocardique

(apport sanguin cardiaque réduit) et à certains tracés électrocardiographiques (ECG) révélateurs d'un syndrome coronaire aigu (SCA). L'ICP émergente est réservée à l'IM aigu. Une analyse sommaire de 212 personnes traitées à l'hôpital Sunnybrook du Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre (SWCHSC) à Toronto révèle que 25 % de ces patients ont subi une ICP élective, 59 % une ICP en urgence et 12 % une ICP émergente (absence de données concernant 4 % des patients) (entretien personnel de l'automne 2004 avec Nancy Cooper, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Toronto).

Les termes « élective », « prévue », « urgente » et « émergente » s'appliquent plus à la planification de l'intervention qu'aux caractéristiques des patients, aussi y a-t-il lieu d'user de circonspection dans leur interprétation. Par exemple, dans bien des lieux de pratique, particulièrement là où existe une liste d'attente, « urgente » peut fort bien s'appliquer à la situation où une personne est admise pour motif de SCA dont l'état se stabilise mais qui nécessite l'intervention dans les prochains jours, avant sa sortie de l'hôpital. Dans d'autres lieux de pratique, là où il n'y a pas de liste d'attente notamment, l'intervention dans une situation semblable sera qualifiée d'« élective » ou de « prévue ».

Conséquence fréquente de l'ICP, la resténose survient lorsqu'il y a un nouveau rétrécissement de la lumière du vaisseau sanguin dilaté lors de l'intervention vasculaire. L'une des nombreuses définitions angiographiques précise que la resténose a lieu en présence d'une augmentation de ≥ 30 % de la sténose immédiate subséquente à l'ACTP à la sténose de suivi ou en présence d'une perte de ≥ 50 % du gain obtenu¹². Selon le consensus établi en 1998 par l'American College of Cardiology (ACC), le taux de resténose angiographique à la suite d'une ACTP ou d'une autre intervention coronaire va de 30 % à 50 %¹³. Malgré la pose de stents et le traitement antiplaquettaire, mesures destinées à abaisser la fréquence de la resténose, le rétrécissement luminal causé par la resténose intrastent (RIS) se produit encore souvent lorsque les stents sont mis en place dans des lésions complexes ou longues, ou dans de petits vaisseaux sanguins. Aux États-Unis, le nombre de cas de RIS s'est élevé à 150 000 en 2001 selon les estimations¹⁴.

La pose de stents durant une ICP est devenue monnaie courante au Canada. Amorcée en janvier 1995, l'initiative de collecte permanente de données prospectives *Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease* (APPROACH) a pour objectif de recueillir des renseignements sur les patients subissant un cathétérisme cardiaque en Alberta, soit plus de trois millions de personnes. Il s'agit d'un suivi longitudinal portant sur le retentissement clinique, économique et sur la qualité de vie à brève et à longue échéance. APPROACH indique que la pose de stents en Alberta dans la période de 1995 à 2001 est passée de 22,6 % des ICP à 81,7 %. De son côté, l'Ontario Case Costing Initiative (OCCI) mentionne que la pose de stents a eu lieu dans 92,34 % des ICP en 2000-2001. À l'hôpital Sunnybrook du SWCHSC, hôpital de soins tertiaires, des stents ont été posés dans 92,31 % des ACTP en 2002.

1.3 Les inhibiteurs des GP IIb-IIIa dans l'ICP

L'activation et l'agrégation plaquettaires représentent des étapes de la formation de thrombus à la suite d'une ICP¹⁵. L'activation de certains récepteurs membranaires des plaquettes (récepteurs des GP IIb et IIIa) intervient dans le processus. L'activation des récepteurs membranaires provoque des modifications de la conformation de la glycoprotéine IIb-IIIa (GP IIb-IIIa), qui

interagit ensuite avec le fibrinogène pour provoquer l'agrégation plaquettaire¹⁶. Le caillot formé de plaquettes agglutinées, c'est-à-dire le thrombus, peut éventuellement obstruer toute la lumière vasculaire¹⁵. Il est démontré que l'inhibition des récepteurs GP IIb-IIIa réduit l'agrégation plaquettaire à la suite d'une ICP et, au bout du compte, la mortalité et la morbidité liées à l'angine instable et à l'angioplastie coronaire¹⁵.

La présente analyse a pour objet d'examiner les résultats cliniques et les coûts d'une ICP élective ou urgente accompagnée de la pose de stents chez des personnes souffrant de SCA. Trois inhibiteurs des récepteurs GP IIb-IIIa sont autorisés au Canada : l'abciximab (ReoPro[®]), l'eptifibatide (Integrilin[®]) et le tirofiban (Aggrastat[®]). Ces trois médicaments sont indiqués chez les personnes souffrant de SCA à risque élevé devant subir une ICP prévue. Seuls l'abciximab et l'eptifibatide sont indiqués en tant que thérapie d'appoint amorcée au moment de l'ICP¹⁷. La thérapie d'appoint est alors définie comme étant l'administration d'un inhibiteur des GP IIb-IIIa au moment d'une ICP accompagnée de la pose de stents. Le tirofiban ne fait pas l'objet de la présente analyse parce qu'il n'est pas approuvé dans le traitement d'appoint.

Tableau 1 : Inhibiteurs des GP IIb-IIIa en présence de SCA à risque élevé dans l'ICP prévue

Médicament	DIN	Concentration et présentation	Coût unitaire	Posologie
abciximab	02216973	flacon de 10 mg/5 mL	536,65 \$	bolus de 0,25 mg/kg + perfusion de 0,125 µg/kg/minute (maximum de 10 µg/kg/minute) x 12 heures
eptifibatide	02240352 02240351	flacon de 20 mg/10 mL destiné au bolus flacon de 75 mg/100 mL destiné à la perfusion	38,00 \$ 111,25 \$	bolus de 180 µg/kg x 2 + perfusion de 2 µg/kg/minute x 18 heures (période de 18 à 24 heures)

L'abciximab est un fragment Fab de l'anticorps monoclonal chimérique (humanisé/murin) qui inhibe la liaison à la GP IIb-IIIa¹⁶. L'eptifibatide est un heptapeptide cyclique synthétique doté d'une brève demi-vie et d'une spécificité élevée à l'égard de l'intégrine GP IIb-IIIa¹⁸. Des études *ex vivo* illustrent que l'abciximab et l'eptifibatide inhibent l'agrégation plaquettaire dans la même mesure¹⁶.

2 LE SUJET

L'utilisation d'appoint des inhibiteurs des GP IIb-IIIa peut réduire les complications ischémiques à la suite d'une ICP^{19,20}. Par contre, l'emploi de ces médicaments augmente le coût de l'intervention de leur coût d'acquisition et du coût des complications qui leur sont attribuables comme le saignement. Il n'est pas certain que leur emploi procure un avantage soutenu (>un an) en matière de prévention de la resténose.

Comme l'information à ce sujet est limitée, il s'avère nécessaire d'effectuer une évaluation économique de l'utilisation des inhibiteurs des GP IIb-IIIa chez des personnes dont l'état n'est pas en phase aiguë devant subir une ICP, élective ou en urgence.

L'emploi d'autres antiplaquettaires comme l'aspirine, le clopidogrel et l'héparine influence les résultats cliniques. Vu que ces médicaments font partie soit du traitement préalable, soit du traitement subséquent dans toutes les études cliniques pertinentes, nous avons convenu de nous attarder exclusivement à l'effet des inhibiteurs des GP IIb-IIIa dans la présente étude.

3 OBJECTIF

La présente étude est axée sur la rentabilité des inhibiteurs GP IIb-IIIa abciximab et eptifibatide en thérapie d'appoint en prévision d'une ICP, élective ou en urgence, accompagnée de la pose de stents, comparativement à l'ICP courante et aux soins usuels (avec pose de stents mais sans le traitement médicamenteux supplémentaire) dans la perspective d'un régime d'assurance-maladie provincial.

L'étude comporte deux volets, à savoir l'étude méthodique d'évaluations économiques et une évaluation économique originale dans un contexte canadien pour évaluer la rentabilité de l'abciximab et de l'eptifibatide en prévision d'une ICP élective ou urgente. La modélisation analytique décisionnelle a été choisie pour estimer les paramètres de la rentabilité à court et à long terme. La modélisation traite l'abciximab et l'eptifibatide de façon distincte parce que les caractéristiques des patients à qui les médicaments sont administrés diffèrent. L'évaluation comprend une analyse d'un sous-groupe de patients diabétiques.

4 ANALYSE ÉCONOMIQUE

4.1 Étude méthodique d'évaluations économiques

4.1.1 Méthode

L'étude méthodique se déroule conformément à un protocole élaboré au préalable.

a) Stratégie de recherche documentaire et recension des données économiques probantes

Pour les besoins de l'étude méthodique des données économiques, la recherche documentaire, sans restrictions de langue, s'est étendue à MEDLINE®, EMBASE®, BIOSIS Previews® et PASCAL par l'entremise du système DIALOG®. La recherche ne comporte pas de filtres axés sur les essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR), ce qui aurait écarté les évaluations économiques fondées sur des modèles décisionnels théoriques. Par contre, un filtre économique a permis de limiter la recherche aux études économiques. La recherche s'en tient également aux études chez l'humain. La recherche s'est poursuivie, et a été mise à jour, dans HEED : Health Economic Evaluations Database, PubMed et The Cochrane Library. Comme il a été convenu d'exclure le tirofiban de l'analyse, les termes s'y rapportant ont été éliminés dans les recherches subséquentes (la stratégie de recherche est présentée à l'annexe 1a). Des alertes périodiques ont été établies dans BIOSIS Previews®, EMBASE® et MEDLINE®. Les numéros récents de *Circulation*, *Health Economics*, *The Journal of Health Economics* et *Pharmacoeconomics* ont été dépouillés à la main.

La littérature grise a été recensée en consultant les bases de données et sites Web d'organisations d'évaluation de technologies de la santé et d'organisations connexes. Nous avons également consulté des registres d'essais cliniques pour cerner des essais, en cours ou achevés. Google^{MC} et AlltheWeb^{MC} ont été mis à contribution pour repérer de l'information dans Internet. De plus, nous avons dépouillé la bibliographie d'articles de fond et nous avons communiqué avec des organisations et des experts.

b) Critères de sélection

Les critères de sélection des études aux fins de l'étude méthodique d'évaluations économiques sont présentés au tableau 2.

Tableau 2 : Critères de sélection dans le cadre de l'étude méthodique d'évaluations économiques

Paramètre	Critères de sélection
Structure de l'étude	évaluation économique complète (analyse comparative des coûts et conséquences de diverses interventions), soit une étude coût-avantages (conséquences mesurées en dollars), une étude coût-efficacité (conséquences mesurées en unités naturelles), une étude coût-utilité (conséquences mesurées en unités dérivées comme les années de vie pondérées par la qualité) ou une étude de minimisation des coûts (données probantes à l'appui confirmant que l'intervention et le comparateur sont tout aussi efficaces)
Population	adultes devant subir une ICP, élective ou urgente, accompagnée de la pose de stents
Intervention	abciximab ou eptifibatide administré en thérapie d'appoint en prévision d'une ICP
Comparateur	ICP habituelle accompagnée de la pose de stents sans l'administration d'un inhibiteur des GP IIb-IIIa
Principaux paramètres d'intérêt	Les paramètres d'intérêt s'expriment comme une mesure incrémentale du passage du comparateur à l'intervention (ratio coût-efficacité incrémental ou mesure incrémentale de l'avantage net, p. ex., coût incrémental par année de vie pondérée par la qualité, coût incrémental par année de vie épargnée, coût incrémental par incident médical évité).

c) Mode de sélection

Deux examinateurs (AB et HN) ont examiné le titre, le résumé et les mots clés, le cas échéant, des mentions en fonction des critères de sélection. Advenant un désaccord, la mention était retenue et saisie dans Reference Manager, logiciel chargé d'éliminer les doubles et de créer une base de données pour organiser la sélection des études. Nous avons obtenu la version intégrale sur papier des mentions retenues.

Deux examinateurs (AB et HN) ont examiné les versions intégrales à la lumière des critères de sélection. Seules les études respectant tous les critères ont été choisies. Les désaccords entre les examinateurs ont été réglés par consensus.

Même si la recherche documentaire ne comporte pas de restrictions quant à la langue, les documents en langue étrangère ont été exclus en raison de considérations concernant les coûts.

d) Extraction des données

Deux examinateurs (AB et ZT) ont utilisé un formulaire type pour extraire chacun de leur côté les données pertinentes sur l'auteur, le titre, le type de programmes, l'intervention, les comparateurs, la population à l'étude et la taille de l'échantillon, la structure de l'étude, l'horizon temporel, la perspective, les sources d'information concernant les effets et les coûts, l'actualisation, la qualité de vie liée à la santé (QVLS), la devise, l'année, le ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) du scénario de base ou l'avantage net incrémental, l'analyse de sensibilité et la conclusion.

e) Évaluation de la qualité

À l'aide d'une liste de vérification conçue par le *British Medical Journal*²¹ (BMJ) [voir l'annexe 2], deux examinateurs (AB et ZT) ont déterminé la qualité des études retenues chacun de leur côté.

f) Analyse des données

Une méthode qualitative a été appliquée à la synthèse des données.

4.1.2 Résultats

a) Ordinogramme de la sélection des études

La figure 1 présente l'ordinogramme QUOROM de la sélection des études²². Nous avons obtenu la version intégrale de 83 mentions.

Par le dépouillement manuel et la consultation d'Internet, nous n'avons pas relevé de documents aux fins de la présente étude, mais nous nous sommes inspirés de certains d'entre eux pour concevoir la section sur les renseignements généraux.

b) Études retenues

Les cinq études qui font l'objet de l'examen des données probantes économiques sont celles de Brown et ses collaborateurs²³, de Kreatsoulas et ses collègues²⁴, de Newman et ses collaborateurs²⁵, de Zed et ses collègues²⁶ et de Palmer et ses collaborateurs²⁷. L'étude de Palmer, commandée par le National Institute for Clinical Excellence (NICE), se penche sur quatre traitements médicamenteux comportant un inhibiteur des GP IIb-IIIa. L'un de ces traitements, conforme à nos critères de sélection, est examiné ici (antagonistes de la glycoprotéine en thérapie d'appoint à l'ICP).

c) Caractéristiques des études

Le tableau 3 présente les caractéristiques des études choisies, qui se sont déroulées dans des pays développés. Quatre ont été conçues en fonction d'une modélisation décisionnelle théorique, et une²³ est une évaluation économique dans le cadre d'un essai clinique.

Figure 1 : Ordinoigramme de la sélection des études

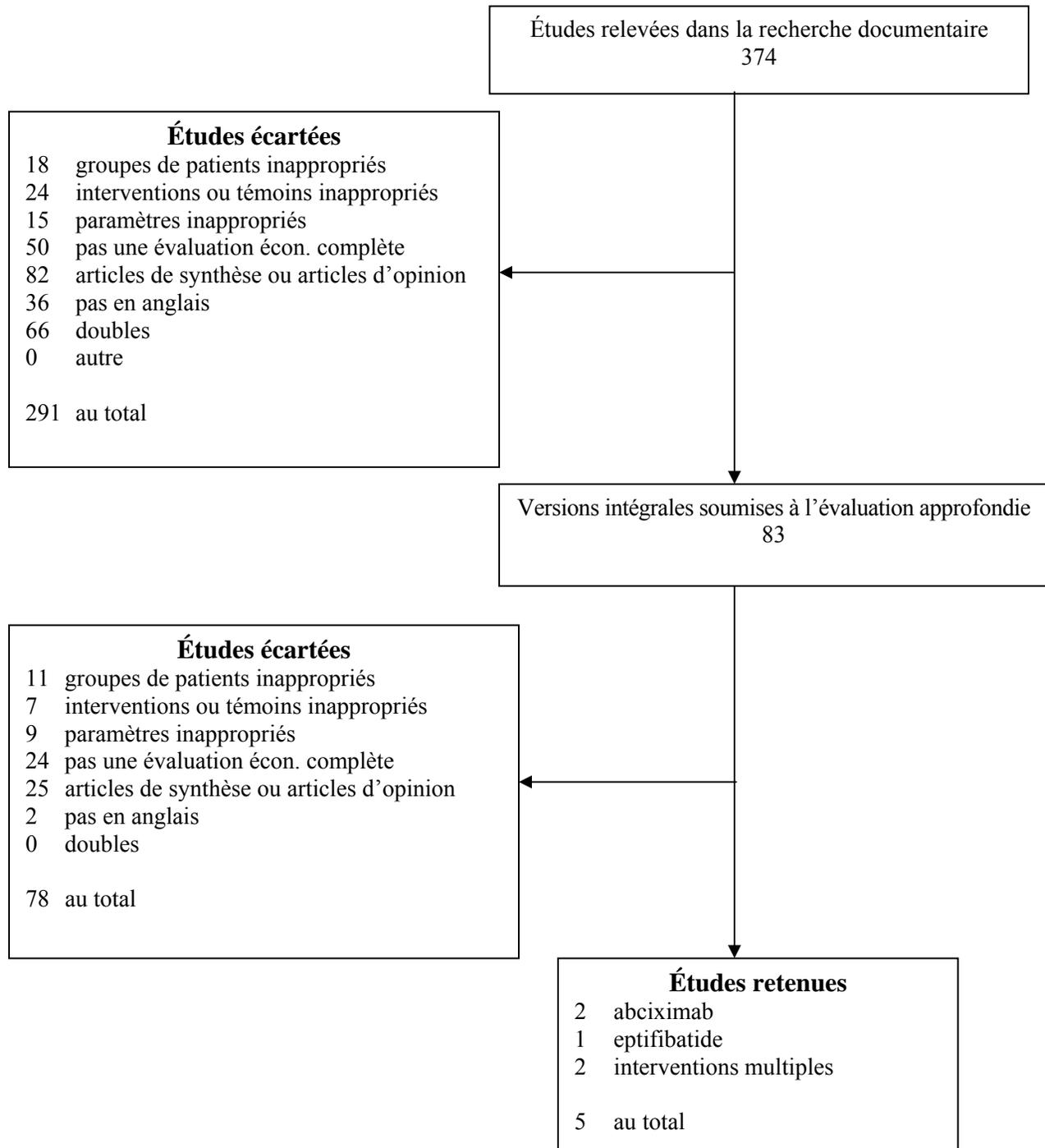


Tableau 3 : Caractéristiques des évaluations économiques retenues

Auteur	Source	Intervention	Structure de l'étude	Lieu	Source des résultats cliniques
Brown ²³	article de revue	eptifibatide	sur le modèle de l'ECR	Europe de l'Ouest	essai PURSUIT Europe de l'Ouest
Kreatsoulas ²⁴	résumé	abciximab	modèle décisionnel théorique	Canada	essai EPISTENT
Newman ²⁵	résumé	abciximab eptifibatide	modèle décisionnel théorique	États-Unis	divers essais
Zed ²⁶	article de revue	abciximab	modèle décisionnel théorique	Canada	essai EPILOG
Palmer ²⁷	article de revue	abciximab eptifibatide	modèle décisionnel théorique	Royaume-Uni	méta-analyse régressionnelle de 10 essais

d) Résultats sur la rentabilité

Au tableau 4 figurent les résultats des études choisies. La perspective varie d'une étude à une autre, et l'année de la devise est récente dans tous les cas.

Tableau 4 : Résultats des évaluations économiques retenues

Auteur	Perspective	Devise	Année de la devise	Estimation ponctuelle de la rentabilité
Brown ²³	ministère de la santé du pays	euros	1999	coût incrémental par année de vie sauvée pour l'eptifibatide : 23 818 euros
Kreatsoulas ²⁴	ministère de la santé provincial	\$CA	1999	RCEI de chaque décès évité : 130 271 \$
Newman ²⁵	pas indiquée	\$US	pas indiquée	coût incrémental/QALY à brève échéance pour l'abciximab : 7 900 \$; pour l'eptifibatide : 2 600 \$
Zed ²⁶	hôpital	\$CA	1997	abciximab : RCEI par patient indemne : 29 700 \$
Palmer ²⁷	NHS R.-U.	livre anglaise	2000-2001	RCEI de 25 811 £ par QALY

RCEI=ratio coût-efficacité incrémental; NHS=National Health Service; QALY=année de vie pondérée par la qualité.

e) Résultats sur la qualité

Les résultats de l'évaluation de la qualité sont synthétisés à l'annexe 3. La méthode d'évaluation est celle décrite par Jefferson et ses collègues²⁸.

La liste de vérification du BMJ destinée à évaluer la qualité d'une évaluation économique comporte 35 questions réparties dans trois catégories : la structure de l'étude; la collecte de données; et l'analyse et l'interprétation des résultats. À chaque question, trois réponses sont

proposées : oui, non ou incertain. Les cinq études choisies sont toutes des évaluations économiques complètes.

La somme des réponses « non » et « incertain » illustre l'étendue de l'imprécision²⁸. Plus le score numérique est bas, plus la qualité est élevée. Trois études obtiennent un score assez bas, indiquant que leur qualité est relativement élevée (Brown=3, Zed=7 et Palmer=5). La somme des réponses « non » et « incertain » de trois articles complets est inférieure au nombre de réponses « non » et « incertain » de l'évaluation économique complète de Jefferson et ses collaborateurs²⁸. Nombre des articles du compte rendu de Jefferson et ses collaborateurs n'ont toutefois pas été acceptés aux fins de publication.

La somme des réponses « non » et « incertain » de deux études révèle leur piètre qualité : Kreatsoulas=22 et Newman=27.

4.1.3 Discussion

L'hétérogénéité des études entre elles est manifeste comme en témoignent leurs caractéristiques aux tableaux 3 et 4. Deux auteurs adoptent une perspective semblable, celle d'un ministère de la santé d'un pays et d'un ministère de la santé provincial. En fait, ce sont des régimes d'assurance-maladie payeurs. L'étude de Zed adopte une perspective hospitalière. De ce choix découlent les types de coûts pris en considération dans l'analyse et, par conséquent, les ratios coût-efficacité obtenus. Quant à l'étude de Newman, la perspective n'est pas mentionnée.

L'hétérogénéité tient également à d'autres caractéristiques comme le lieu (deux études sont canadiennes), la disparité des essais d'où proviennent les résultats cliniques pris en compte, d'où la disparité des régimes thérapeutiques, la conception de la recherche comme l'illustre l'étude de Brown, à savoir une évaluation économique rattachée à un essai clinique, alors que les autres études sont fondées sur une modélisation décisionnelle théorique (c.-à-d., étude observationnelle et étude rétrospective) et le choix des conséquences prises en considération, soit les années de vie épargnées, les décès évités, les QALY gagnées et le nombre de patients indemnes).

L'étude méthodique des données probantes économiques révèle que l'abciximab et l'eptifibatide sont rentables selon les critères généralement admis²⁹. Dans l'étude de Palmer²⁷, la stratégie de l'emploi d'un inhibiteur des GP IIb-IIIa en thérapie d'appoint à l'ICP est dominée par la stratégie d'utilisation d'un inhibiteur des GP IIb-IIIa dans le cadre de la prise en charge médicale initiale, à savoir l'administration d'un inhibiteur des GP IIb-IIIa aux patients souffrant d'un SCA dès qu'ils sont qualifiés comme étant à « risque élevé ». Dans le lot des études choisies il n'y a qu'une évaluation économique canadienne²⁶ de qualité élevée, laquelle n'examine que l'abciximab. Ces résultats confirment la nécessité de procéder à une évaluation économique primaire actuelle dans un contexte canadien.

4.2 Évaluation économique primaire

4.2.1 Méthode

a) Sources d'information

La stratégie de recherche documentaire clinique figure aux annexes 1b et 1c. La recherche documentaire effectuée dans le cadre de l'étude méthodique de l'OCCETS des inhibiteurs des GP IIb-IIIa a été mise à contribution. Cette étude a fait l'objet d'un rapport technologique publié sous le titre : « Les inhibiteurs des récepteurs à la glycoprotéine IIb-IIIa : étude méthodique des essais cliniques randomisés sur leur effet lors d'une intervention coronaire percutanée ». Les groupes de patients et les interventions examinés dans cette étude débordent du cadre de l'étude économique. Pour les besoins de l'étude clinique, la documentation publiée, quelle que soit la langue, a été répertoriée par des recherches documentaires dans des bases de données électroniques dans le système OVID selon la fonction de recherche multifichier en août 2001 (voir l'annexe 1b). Les bases de données consultées sont MEDLINE[®], EMBASE[®], BIOSIS Previews[®], HealthSTAR et Current Contents[®]. La stratégie de recherche a été définie en fonction du nom générique et de l'appellation commerciale des trois inhibiteurs des récepteurs GP commercialisés au Canada (abciximab, eptifibatide et tirofiban). La recherche a été limitée aux études chez l'humain. Des mises à jour périodiques ont été établies dans le système DIALOG[®]. La recherche s'est également étendue à The Cochrane Library et à PubMed en prévoyant des mises à jour.

Un bibliotechnicien de la bibliothèque Macdonald au SWCHSC a effectué une recherche documentaire distincte pour le compte du Centre de recherche HOPE. Cette recherche a été limitée aux essais cliniques contrôlés et randomisés, à la population adulte et à un horizon de dix ans (voir l'annexe 1c).

Pour les besoins de l'évaluation économique, les études cliniques retenues devaient respecter les critères suivants :

- la structure d'un essai clinique contrôlé et randomisé (ECR);
- porter sur l'un ou l'autre des inhibiteurs des GP IIb-IIIa abciximab ou eptifibatide;
- l'emploi d'un inhibiteur des GP IIb-IIIa en thérapie d'appoint primaire à une ICP élective et en urgence;
- pose de stents chez >90 % de la population à l'étude;
- les paramètres soumis à l'évaluation sont des paramètres cliniques comme l'IM, la revascularisation répétée, le décès;
- les paramètres cliniques sont évalués à des moments précis ≥ 30 jours suivant l'ICP.

Les critères d'exclusion des études sont les suivants :

- l'inhibiteur des GP IIb-IIIa n'est pas utilisé en thérapie d'appoint primaire;
- le tirofiban est l'inhibiteur des GP IIb-IIIa à l'étude;
- pose de stents chez <90 % de la population à l'étude;
- la population à l'étude subit une ICP émergente;
- les patients ne sont pas que des adultes ou les caractéristiques de la population recrutée sont de nature exclusive (seulement des femmes, âge supérieur à 75 ans);
- l'IM aigu constitue l'indication principale;

- les paramètres évalués sont de nature angiographique, et non clinique;
- l'article n'est pas le compte rendu original d'un ECR (p. ex., synthèse, note, méta-analyse, résumé).

Selon un mécanisme à l'aveugle, deux examinateurs ont passé en revue les études pour vérifier leur conformité aux critères de sélection. En fonction des critères de sélection et des critères d'exclusion, six études originales ont été retenues : EPISTENT³⁰ (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Trial), ESPRIT³¹ (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy), PRICE³² (Prairie ReoPro versus Integrilin Cost Evaluation Trial), ERASER³³ (Evaluation of ReoPro And Stenting to Eliminate Restenosis), Tamburino³⁴ et TARGET³⁵ (The Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcomes Trial).

EPISTENT

Sept documents portent sur l'étude EPISTENT. La structure de cette étude est celle de l'essai clinique contrôlé et randomisé, portant sur l'abciximab accompagné de la pose de stents comparativement à la pose de stents seulement. Les moments d'évaluation sont 30 jours³⁰, six mois³⁶ et un an³⁷ suivant l'intervention. Lincoff et ses collaborateurs ont effectué une analyse de sous-groupe chez les patients diabétiques³⁸, alors qu'Isam et ses collaborateurs ont analysé les complications angiographiques durant l'ICP accompagnée de la pose de stents dans la cohorte EPISTENT³⁹. Cho et ses collègues ont fait ressortir les différences tenant au sexe dans la population diabétique de l'étude EPISTENT⁴⁰, cependant que Marso et ses collaborateurs ont évalué les patients diabétiques un an suivant l'intervention⁴¹.

ESPRIT

Cinq documents portent sur l'étude ESPRIT. La structure de cette étude est celle de l'essai clinique contrôlé et randomisé, axé sur l'eptifibatide accompagné de la pose de stents comparativement à la pose de stents seulement. L'eptifibatide est évalué 48 heures et 30 jours³¹, six mois⁴² et un an⁴³ suivant l'intervention. L'évolution de l'état de santé des diabétiques 48 heures, 30 jours et un an suivant l'intervention fait l'objet d'une publication distincte⁴⁴, tandis que Cohen et ses collègues évaluent les coûts hospitaliers dans l'étude ESPRIT⁴⁵.

PRICE

L'essai PRICE est une étude randomisée comparant directement l'abciximab et l'eptifibatide des points de vue clinique et économique 30 jours suivant une angioplastie transluminale ou une ICP accompagnée de la pose de stents non urgente dans les deux cas³².

ERASER

L'étude ERASER est un essai clinique contrôlé et randomisé qui compare l'abciximab au traitement sans inhibiteur des GP IIb-IIIa lors de la pose de stents en évaluant les paramètres 30 jours suivant l'intervention³³.

TAMBURINO

Tamburino et ses collaborateurs comparent eux aussi l'abciximab à un traitement sans inhibiteur des GP IIb-IIIa lors de la pose de stents en évaluant les paramètres six mois suivant l'intervention dans le cadre d'un essai clinique contrôlé et randomisé³⁴.

TARGET

L'étude TARGET³⁵ est un essai clinique prospectif, multicentrique, randomisé et à double insu englobant 4 809 personnes subissant une pose de stents prévue, réparties au hasard dans les groupes de l'abciximab et du tirofiban.

Le tableau 5 présente une synthèse des six études cliniques retenues, des caractéristiques de référence au paramètre composite (décès, IM, revascularisation) 30 jours, six mois et un an suivant l'intervention dans les groupes de l'intervention active seulement.

b) Horizon temporel

Les paramètres cliniques ont été évalués à brève échéance et à long terme. Les évaluations à brève échéance ont eu lieu 30 jours et un an suivant l'ICP, d'après les données des essais cliniques conformes aux critères de sélection. Deux arbres analytiques décisionnels ont été structurés, l'un en fonction d'un horizon de 30 jours, l'autre d'un horizon d'un an. Les taux d'incidents sont indiqués selon deux périodes, l'une de zéro à 30 jours, l'autre de zéro à 365 jours. Les études cliniques ne rapportent pas les taux d'incidents dans la période allant de 31 à 365 jours. Ces taux ont donc été calculés selon la formule suivante : (jour 0 à jour 365) – (jour 0 à jour 30) = période de 31 à 365 jours.

Pour les besoins de l'évaluation à long terme, l'estimation de la survie au-delà de l'horizon temporel de l'essai clinique a été calculée selon un modèle de Markov appliqué à divers taux de mortalité : mortalité de base jusqu'à l'âge de 106 ans provenant de Statistique Canada⁴⁶, mortalité tardive relative à l'IM périprocédural suivant une ICP en fonction des données regroupées sur le suivi de trois ans⁴⁷ tirées de trois études déterminantes et la surmortalité à la suite d'interventions cardiaques⁴⁸. Les trois études déterminantes sont EPIC⁴⁹, EPILOG⁵⁰ et EPISTENT³⁰. Les résultats indiquent que le taux de mortalité au terme de la période de suivi de trois ans s'élève à 6,4 % dans le groupe sans inhibiteur des GP IIb-IIIa et à 5,0 % dans le groupe traité par l'abciximab. Dans l'horizon temporel triennal, on constate une diminution absolue de 1,4 % de la mortalité⁴⁷.

S'agissant d'un homme de 60 ans au Canada, le taux de mortalité escompté, d'origine non vasculaire, est de 1,25 % sur un an⁴⁶. À la suite de l'angioplastie, le taux de mortalité supplémentaire escompté découlant du diagnostic de coronopathie stable est d'environ 2 % par an⁵¹, alors que celui par suite d'IM périprocédural est de 5 % par an de plus⁵¹. Si une nouvelle intervention de revascularisation est nécessaire, le taux grimpe d'un autre 0,4 % par an⁴⁸.

Un taux d'actualisation de 5 % est appliqué à l'estimation de la survie concernant les années de vie qui s'accumulent au-delà de la première année³⁷.

Tableau 5 : Caractéristiques des groupes d'intervention des essais cliniques

	Eptifibatide		Abciximab					
	ESPRIT	PRICE	EPISTENT	ERASER 12 heures	ERASER 24 heures	PRICE	Tamburino	TARGET
n	1 040	157	794	79	75	163	54	2 411
Structure de l'étude	ECR DI	ECR DI	ECR DI	ECR DI	ECR DI	ECR DI	ECR ouvert	ECR DI
Âge moyen	médian =62	63	59	médian=62	médian=58	63	61	62,6
PAC auparavant	10 %	20 %	7,7 %	S/O	S/O	22 %	S/O	17 %
IM auparavant	32 %	S/O	32,7 % (>7 jours)	S/O	S/O	S/O	35 (65 %)	39 %
ICP auparavant	23 %	37 %	S/O	12,7 %	12,0 %	37 %	S/O	30 %
Porteurs de stents	95 %	91 %	97,3 %	100 %	100 %	91,4 %	100 %	95 %
Paramètre composite 48 heures	6,0 %	5,1 %	S/O	5,1 %	9,3 %	4,9 %	S/O	S/O
Paramètre composite 30 jours	6,8 %	6,3 %	5,3 %	S/O	S/O	5,6 %	S/O	6,0 %
Paramètre composite six mois	14,2 %	S/O	6,4 %	20,3 %	22,7 %	S/O	11,1 %	14,3 %
Paramètre composite un an	17,5 %	S/O	20,1 %	S/O	S/O	S/O	S/O	S/O
Inclus ou exclu	inclus	exclu, parce que stratification selon le médicament seulement, et non selon l'intervention	inclus	exclu, parce que seules les données 48 heures et six mois suivant l'intervention sont disponibles	exclu, parce que seules les données 48 heures et six mois suivant l'intervention sont disponibles	exclu, parce que stratification selon médicament seulement, et non selon l'intervention	exclu, parce que seules les données pendant l'hospitalisation et six mois suivant l'intervention sont disponibles	exclu, parce que le tirofiban est le comparateur et que seules les données sur 30 jours et six mois suivant l'intervention sont disponibles

n=nombre; ECR=essai clinique contrôlé et randomisé; DI=double insu; S/O=sans objet; IM=infarctus du myocarde; ICP=intervention coronaire percutanée; PAC=pontage aortocoronarien.

c) Méthode analytique

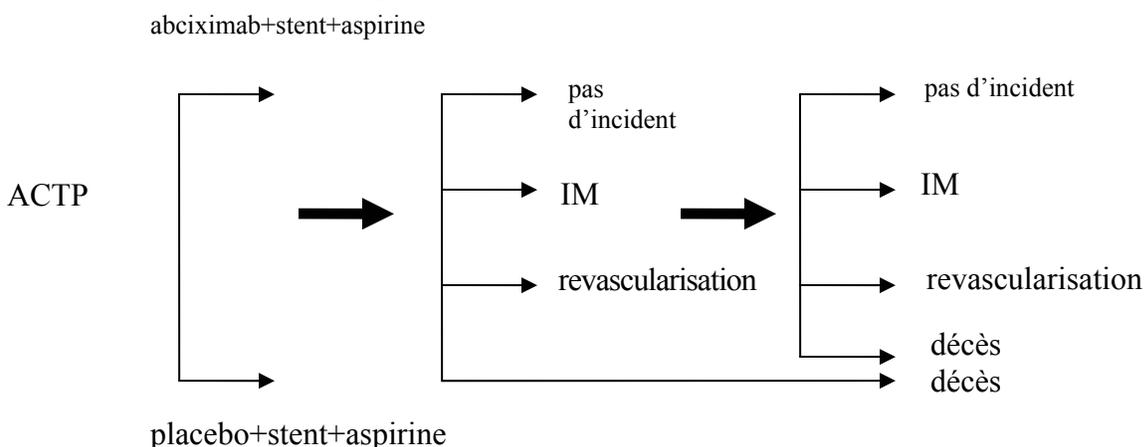
Les modèles économiques ont été construits à l'aide du logiciel DATA par TreeAge (v.4) d'après les données cliniques et les algorithmes de traitement. Pour les besoins de l'analyse, cinq arbres à brève échéance et cinq à longue échéance ont été conçus. L'âge des patients pris en

considération dans les modèles est soit l'âge médian ou l'âge moyen des essais cliniques (62 quant à ESPRIT et 59 quant à EPISTENT).

Modélisation à brève échéance

Le modèle analytique décisionnel est illustré à la figure 2. Les patients souffrant d'un SCA, à risque faible à modéré, devant subir une ICP, en urgence ou élective, accompagnée de la pose de stents représentent les racines de l'arbre décisionnel. La population à l'étude est ensuite stratifiée en un groupe sous inhibiteur des GP IIb-IIIa + pose de stents et un groupe subissant la pose de stents seulement. Le modèle à brève échéance couvre deux horizons temporels : 30 jours et un an suivant l'intervention. Dans chacun des groupes existe la probabilité que les patients soient indemnes ou subissent un incident cardiaque indésirable majeur (ICIM) dans les 30 jours suivant l'intervention. Une fois passé les 30 premiers jours, existe encore la probabilité que les personnes soient indemnes ou subissent un ICIM un an suivant l'intervention.

Figure 2 : Modélisation à brève échéance



ACTP=angioplastie coronaire transluminale percutanée; IM=infarctus du myocarde.

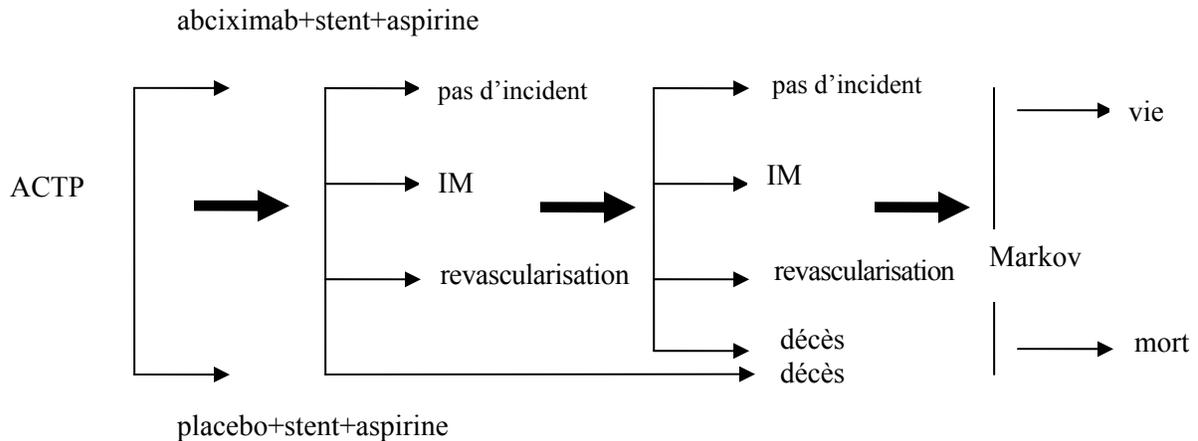
Cinq scénarios ont été soumis à la modélisation analytique décisionnelle à brève échéance :

- l'abciximab dans la population porteuse de stents en général
- l'eptifibatide dans la population porteuse de stents en général
- l'abciximab dans le sous-groupe des diabétiques porteurs de stents
- l'eptifibatide dans le sous-groupe des diabétiques porteurs de stents
- l'eptifibatide dans le sous-groupe des non-diabétiques porteurs de stents.

Modélisation à long terme

L'issue à long terme, soit la survie, chez les patients souffrant du SCA, à risque faible à modéré, a été déterminée par l'application de cinq modèles analytiques décisionnels de Markov dont la durée du cycle est d'un an pour couvrir la durée de vie. Les modèles sont conçus en fonction des options « vie » et « mort ». La modélisation de la survie est présentée à la figure 3. Pour évaluer la rentabilité des inhibiteurs des GP IIb-IIIa, la modélisation analytique décisionnelle à long terme et à brève échéance est fondée sur la probabilité des incidents et celle des gains.

Figure 3 : Modélisation de la survie



ACTP=angioplastie coronaire transluminale percutanée; IM=infarctus du myocarde.

Les cinq scénarios soumis à la modélisation analytique décisionnelle à longue échéance sont :

- l'abciximab dans la population porteuse de stents en général
- l'eptifibatide dans la population porteuse de stents en général
- l'abciximab dans le sous-groupe des diabétiques porteurs de stents
- l'eptifibatide dans le sous-groupe des diabétiques porteurs de stents
- l'eptifibatide dans le sous-groupe des non-diabétiques porteurs de stents.

d) Résultats cliniques : détermination, mesure et estimation

Cinq essais cliniques retenus évaluent un inhibiteur des GP IIb-IIIa en thérapie d'appoint à l'ICP accompagnée de pose de stents. Toutes les études portent sur des cas non émergents.

Deux modèles analytiques décisionnels ont été construits pour l'évaluation des deux inhibiteurs des GP IIb-IIIa, principalement parce que les cas non émergents sont étudiés en deux groupes, les cas non urgents (ESPRIT) et les cas électifs ou en urgence (EPISTENT).

ESPRIT

Randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et de chassé-croisé autorisé, l'étude ESPRIT³¹ comporte deux groupes en parallèle, l'un américain, l'autre canadien. Les critères de recrutement des participants sont la présence d'une coronopathie et l'ICP non urgente accompagnée de la pose de stents prévue sans que le traitement par un inhibiteur des GP IIb-IIIa durant l'ICP soit envisagé. Les critères d'exclusion sont :

- le traitement par un inhibiteur des GP IIb-IIIa ou une thiényridine dans les 30 jours avant la randomisation;
- une ICP dans les 90 jours précédents, la pose de stents antérieure à la lésion cible ou une ICP progressive prévue 30 jours suivant la randomisation;
- un IM 24 heures avant la randomisation;
- des antécédents de diathèse hémorragique ou des signes de saignement anormal;
- la survenue d'un AVC ou d'un accident ischémique transitoire 30 jours avant la randomisation ou des antécédents d'AVC hémorragique;
- la présence d'une douleur thoracique persistante motivant un renvoi urgent en ICP;

- l'hypertension non maîtrisée (pression sanguine (PS) systolique >200 mm Hg, pression sanguine diastolique >110 mm Hg);
- intervention chirurgicale majeure dans les six mois précédents;
- une thrombocytopénie (numération plaquettaire <100 x 10⁹/L) ou créatinine sérique >350 µmol/L.

Tous les patients ont été traités par l'aspirine et une thiénopyridine (ticlopidine ou clopidogrel) avant la randomisation. Les participants ont été répartis au hasard dans les groupes sans inhibiteur des GP IIb-IIIa et de l'éptifibatide immédiatement avant l'ICP. Aucune restriction quant au type de stents. L'éptifibatide est administré en bolus (180 µg/kg) immédiatement avant l'ICP. Le bolus est suivi d'une perfusion (2,0 µg/kg/minute) maintenue jusqu'au congé de l'hôpital ou pendant 18 à 24 heures. Un second bolus (180 µg/kg) est administré dix minutes après le premier. Tous les participants sont traités par de l'héparine non fractionnée à faible dose en fonction du poids. La population est à faible risque puisque <20 % ont présenté un SCA dans les 48 heures de l'ICP ou une élévation du segment ST dans les sept jours du recrutement.

Un sauvetage par l'éptifibatide de façon ouverte était possible en situation d'urgence (traitement direct de la fermeture abrupte, pas de rétablissement de la circulation, thrombose coronaire ou autre complication de l'ICP). Le régime de sauvetage diffère selon le groupe d'intervention, deux flacons d'éptifibatide en prévision d'un bolus dans le groupe sans traitement par un inhibiteur des GP IIb-IIIa ou des flacons de placebo dans le groupe traité par l'éptifibatide.

Le principal paramètre d'intérêt de l'analyse est un paramètre composite formé du décès, de l'IM, de la revascularisation en urgence et d'un sauvetage par thrombolyse dans les 48 heures de la randomisation. Le paramètre d'intérêt secondaire, composite également, est formé du décès, de l'IM et de la nécessité de la revascularisation urgente du vaisseau cible dans les 30 jours de la randomisation. La revascularisation urgente du vaisseau cible couvre le PAC quel qu'il soit ou la deuxième ICP dans le même vaisseau. Les paramètres de l'innocuité sont le saignement, la nécessité d'une transfusion et l'AVC. Les participants randomisés sont au nombre de 2 064, leur poids moyen est de 84,4 kg, 27 % sont des femmes, 23 % ont déjà subi une ICP, 32 % ont déjà souffert d'un IM et 26 % proviennent de centres canadiens. Les caractéristiques de référence dans les groupes de l'éptifibatide (n=1 040) et de l'absence d'un inhibiteur des GP IIb-IIIa ou de la pose de stents seulement (n=1 024) sont sensiblement les mêmes. Quarante-huit heures suivant l'intervention, les deux groupes se distinguent par une différence statistiquement significative sous l'angle du principal paramètre d'intérêt (combinaison du décès, de l'IM, de la revascularisation urgente et du sauvetage par thrombolyse) dont la fréquence est de 6,6 % dans le groupe sous éptifibatide et de 10,5 % dans le groupe de la pose de stents seulement (p<0,0015). Trente jours suivant l'intervention, les deux groupes diffèrent toujours de manière statistiquement significative quant au principal paramètre d'intérêt (combinaison du décès, de l'IM et de la revascularisation urgente), dont le taux est de 6,8 % dans le groupe sous éptifibatide et de 10,5 % dans le groupe de la pose de stents (p=0,0034).

Plus de 88 % des incidents se produisent dans les 48 heures de l'ICP. Comme il est mentionné que l'IM de grande ampleur (ou IM enzymatique, défini comme étant une EMCK d'au moins trois fois la limite supérieure de la normale) frappe 3,3 % de la population traitée par l'éptifibatide contre 4,9 % de la population porteuse de stents, la fréquence de l'IM de grande

ampleur 30 jours suivant l'intervention est déterminée par calcul comme étant de 2,9 % dans le groupe sous eptifibatide et de 4,3 % dans le groupe sous placebo.

L'administration d'eptifibatide associée à la pose de stents réduit de façon significative, de même que sous l'angle clinique, les complications ischémiques subséquentes. Les personnes à risque élevé ont été exclues de l'étude. L'annexe 4 présente une synthèse des résultats 48 heures, 30 jours³¹ et un an⁴³ suivant l'intervention.

Les résultats de l'étude 48 heures et 30 jours suivant l'intervention sont suivis de l'évaluation des résultats un an plus tard. L'évaluation s'est effectuée par entrevue téléphonique ou consultation en clinique 12 mois suivant l'intervention⁴³. L'évaluation porte sur 988 des 1 040 (95 %) des participants du groupe sous eptifibatide et sur 976 des 1 024 (95,3 %) des participants du groupe ayant subi la pose de stents seulement⁴³. Les caractéristiques démographiques et angiographiques au moment de référence sont du même ordre dans les deux groupes. Les résultats indiquent que⁴³ la fréquence de l'issue combinée du décès, de l'IM et de la revascularisation du vaisseau cible est de 17,5 % dans le groupe sous eptifibatide et de 22,1 % dans le groupe de la pose de stents seulement ($p=0,007$). La différence entre les deux groupes quant au décès ou à l'IM est également statistiquement significative ($p=0,001$), soit 12,4 % ($n=121$) dans la cohorte de la pose de stents seulement et 8,0 % ($n=79$) dans la cohorte traitée par l'eptifibatide⁴³. Les résultats révèlent que l'évolution de l'état de santé à brève échéance maintient le cap jusqu'à 12 mois suivant l'intervention.

Labinaz et ses collègues ont également évalué l'évolution de l'état de santé un an suivant l'intervention⁴⁴. Les données de la période de suivi s'appliquent à 1 039 patients traités par l'eptifibatide et à 1 022 personnes traitées par la pose de stents seulement. Les résultats, ainsi que l'évolution de l'état de santé 30 jours suivant l'intervention comme élément d'information de la modélisation, sont synthétisés à l'annexe 5.

EPISTENT

Randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et de chassé-croisé autorisé, l'étude EPISTENT³⁰ comporte deux groupes en parallèle, l'un américain, l'autre canadien. Le critère de sélection des participants est l'ICP, élective ou en urgence, prévue. L'aspirine est administrée deux heures avant l'ICP et une fois par jour ensuite. Les participants sont répartis de façon aléatoire dans les groupes de la pose de stents seulement ($n=809$), de l'abciximab (bolus de 0,5 mg/kg et perfusion de 0,125 µg/kg/minute pendant 12 heures) accompagné de la pose de stents ($n=794$) et de l'abciximab accompagné de l'angioplastie transluminale ($n=796$) au plus tard une heure avant l'ICP. La ticlopidine est administrée à tous les patients dans les deux groupes (le clopidogrel n'était pas approuvé au moment de l'étude). La dose d'héparine est adaptée au poids du patient et varie selon le groupe de randomisation. La cohorte de l'abciximab se voit administrer au moins 70 U/kg d'héparine et des bolus supplémentaires pour faire en sorte que le temps de coagulation activé se maintienne à >200 secondes, alors que la cohorte de la pose de stents seulement se voit administrer >100 U/kg et des bolus supplémentaires de sorte que le temps de coagulation activé soit maintenu à >300 secondes.

Le principal paramètre d'intérêt de l'analyse est un paramètre formé du décès, de l'IM et de la revascularisation urgente dans les 30 jours de la randomisation. Les paramètres d'intérêt secondaires sont l'IM et le décès ou l'IM de grande ampleur. Les aspects de la sécurité à l'étude

comprennent le saignement majeur ou mineur. Pour les besoins de l'analyse, seuls les résultats concernant les populations traitées par l'abciximab accompagné de la pose de stents et par la pose de stents seulement sont évalués. Dans l'étude EPISTENT, l'IM est défini comme étant « des ondes Q nouvelles ou pathologiques, ou une élévation de la créatine-kinase ou de son isoenzyme MB d'au moins cinq fois la limite supérieure établie au laboratoire de l'hôpital participant »³⁰.

Dans le groupe des 2 399 patients soumis à l'évaluation, 1 603 (67 %) ont subi la mise en place d'un stent. Le groupe des 796 patients soumis à l'angioplastie transluminale et au traitement par l'abciximab ont été exclus de l'analyse. Dans l'ensemble, l'âge moyen est d'environ 60 ans, et 25 % de la population est féminine. Le poids moyen n'est pas indiqué, mais dans l'analyse de Lincoff portant sur les diabétiques de l'essai EPISTENT, 46,1 % des 491 diabétiques, contre 33,5 % des 1 908 autres patients, ont un poids >90 kg³⁸. L'annexe 6 présente la synthèse des résultats 30 jours³⁰ et un an³⁷ suivant l'intervention.

La survenue des décès, de l'IM et de la revascularisation a été évaluée 30 jours³⁰ et un an³⁷ suivant l'ICP. Le traitement par l'abciximab semble très avantageux 30 jours suivant l'intervention comme en témoigne la réduction de la survenue de la principale issue d'intérêt, soit le décès, l'IM ou la revascularisation urgente, dans le groupe sous abciximab accompagné de la pose de stents (n=42) comparativement au groupe soumis à la pose de stents seulement (n=87). L'avantage se maintient un an suivant l'intervention (n=160 contre n=194; p=0,039). Les résultats cliniques pris en compte dans la modélisation sont synthétisés à l'annexe 7.

ERASER

À double insu, contrôlée par placebo et randomisée, l'étude ERASER compare l'abciximab (0,25 mg/kg en bolus suivi d'une perfusion à raison de 0,125 µg/kg/minute) pendant 12 heures et pendant 24 heures à la pose de stents dans le cadre d'une ICP³³. L'échantillon dans l'ensemble se compose de 225 personnes. Les résultats cliniques sont évalués au congé de l'hôpital et six mois plus tard. Les résultats sont présentés à l'annexe 8.

L'essai ERASER étudie l'abciximab à la même dose que l'étude EPISTENT (seule la durée de la perfusion passe de 12 heures à 24 heures). En comparant les résultats obtenus au terme de la période de suivi de six mois, il ressort que 20,3 % des patients de l'essai ERASER soumis à la perfusion pendant 12 heures ont subi l'un ou l'autre des incidents regroupés dans le paramètre composite (décès + IM + RLC) comparativement à 6,4 % des patients de l'étude EPISTENT (décès + IM + revascularisation répétée urgente)³⁶. À noter également que 97,3 % du groupe sous abciximab dans l'étude EPISTENT³⁰ ont subi la mise en place de stents, alors que 100 % des patients dans l'essai ERASER ont reçu des stents.

Bien que l'étude ERASER satisfasse à tous les critères de sélection pour les besoins de l'évaluation économique, les résultats cliniques sont évalués à des moments différents de ceux du modèle analytique décisionnel. Les tentatives pour obtenir des données brutes à extrapoler à la période de six mois se sont avérées vaines. L'étude a donc été exclue de l'analyse.

PRICE

L'étude PRICE est un essai clinique randomisé, à double insu, comparant directement l'abciximab (n=163) et l'eptifibatide (n=157) dans le cadre d'une ICP³². Les critères de sélection

des participants comprennent l'âge supérieur à 21 ans, et une angiographie coronaire transluminale percutanée ou la pose de stents non urgente, élective. L'aspirine a été administrée plus de deux heures avant l'ICP. Les patients devant subir la mise en place de stents ont également été traités par le clopidogrel. Par randomisation, les patients ont été répartis dans les groupes de l'abciximab (0,25 mg/kg en bolus + 0,125 µg/kg/minute en perfusion) pendant 12 heures et de l'eptifibatide (180 µg/kg en bolus + 2,0 µg/kg/minute en perfusion continue pendant 18 à 24 heures). Tous les participants ont également été traités par l'héparine à une dose déterminée en fonction du poids. Le principal paramètre d'intérêt est le coût hospitalier total eu égard à l'abciximab et à l'eptifibatide. Les paramètres d'intérêt secondaires comprennent les taux de mortalité, d'IM, d'ICP urgente répétée et de PAC à l'hôpital et 30 jours suivant l'intervention (voir l'annexe 9).

Les résultats indiquent que 4,9 % des personnes du groupe sous abciximab comparativement à 5,1 % des personnes du groupe sous eptifibatide ont subi l'un des incidents du paramètre composite avant le congé hospitalier. Trente jours suivant l'intervention, 5,6 % des patients traités par l'abciximab contre 6,3 % des patients traités par l'eptifibatide ont subi l'un des incidents formant le paramètre composite. Toujours 30 jours suivant l'intervention, 3,1 % des utilisateurs d'abciximab comparativement à 1,9 % des utilisateurs d'eptifibatide ont subi un saignement grave. Les résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

L'abciximab et l'eptifibatide sont administrés aux mêmes doses que dans les études EPISTENT et ESPRIT. La comparaison des résultats 30 jours suivant l'intervention fait ressortir que 6,3 % des patients traités par l'eptifibatide dans l'étude PRICE ont subi l'un des incidents du paramètre composite comparativement à 6,0 % des participants de l'essai ESPRIT³¹. Dans l'étude ESPRIT, 95 % des patients du groupe de l'eptifibatide ont subi la mise en place de stents, alors que cette proportion est de 91,4 % dans l'essai PRICE. Concernant les groupes sous abciximab, 5,6 % des patients de l'étude PRICE ont subi l'un des incidents du paramètre composite comparativement à 6,4 % des patients de l'étude EPISTENT³⁶, tandis que 97,3 % des patients de l'étude EPISTENT³⁰ ont subi la mise en place de stents contre 91 % des patients dans l'essai PRICE.

L'étude satisfait à tous les critères de sélection pour les besoins de l'évaluation économique. Malheureusement, les données publiées ont été stratifiées selon le médicament seulement, et non selon la pose de stents ou l'angioplastie transluminale. Par conséquent, il a été impossible d'évaluer l'effet du médicament dans la population porteuse de stents.

Tamburino

Tamburino et ses collègues comparent l'abciximab au traitement sans inhibiteur des GP IIb-IIIa chez des personnes devant subir la pose de stents coronaires élective dans le cadre d'une étude ouverte, unicentrique et randomisée (n=107). Le principal paramètre d'intérêt est formé du décès, de l'IM ou de la revascularisation urgente à l'hôpital et six mois suivant l'intervention. Les résultats à l'hôpital et six mois suivant l'intervention sont présentés à l'annexe 10³⁴.

Dans cette étude, l'abciximab est administré à la même dose que dans l'essai EPISTENT. La comparaison des résultats six mois suivant l'intervention met en relief que 11,1 % des patients traités par l'abciximab ont subi l'un des incidents du paramètre composite comparativement à 6,4 % des patients de l'essai EPISTENT³⁶. Dans le groupe sous abciximab, 97,3 % des patients

de l'étude EPISTENT ont subi la mise en place de stents³⁰, tandis que cette proportion est de 100 % dans l'essai de Tamburino et ses collaborateurs.

L'étude respecte tous les critères de sélection pour les besoins de l'évaluation économique. Cependant, les résultats cliniques sont évalués à des moments différents de ceux du modèle analytique décisionnel et les traitements sont administrés selon une structure d'étude ouverte. Les tentatives pour obtenir les données brutes afin de les extrapoler à la période de six mois suivant l'intervention ont été vaines. Par conséquent, l'étude a été exclue de l'analyse.

TARGET

Dans cette étude prospective, multicentrique, à double insu et randomisée, les personnes souffrant d'un SCA (n=3 025) sont traitées par l'abciximab, lequel a pour effet d'abaisser la fréquence de l'IM 30 jours suivant l'intervention (5,8 % contre 8,5 %; p=0,004) et six mois suivant l'intervention (7,2 % contre 9,8 %; p=0,013). Le taux de mortalité six mois suivant l'intervention (1,39 %) est identique dans les deux groupes d'intervention. Chez les personnes ne souffrant pas d'un SCA (n=1 784), le tirofiban améliore la survie sans incidents six mois suivant l'intervention comparativement à l'abciximab (89,7 % contre 86,6 %; p=0,056)³⁵. Les résultats un an suivant l'intervention sont présentés dans une publication concernant la population de l'étude TARGET traitée au préalable par le clopidogrel⁵². Trente jours suivant l'intervention, la survenue des incidents formant le principal paramètre composite d'intérêt, soit le décès, l'IM ou la RVC urgente, est moins fréquente dans le groupe traité au préalable par le clopidogrel que dans l'autre groupe (6,6 % contre 10,4 %; p=0,009), comme c'est le cas pour l'IM (6,0 % contre 9,5 %; p=0,012). Un an suivant l'intervention, le groupe traité au préalable par le clopidogrel se caractérise par un taux de mortalité moindre (1,7 % contre 3,6 %; p=0,011). Les auteurs concluent que dans une population devant subir la mise en place de stents coronaires, traitée par l'aspirine et un inhibiteur des GP IIb-IIIa, le traitement préalable par le clopidogrel amène une réduction de la mortalité et de l'IM quel que soit l'inhibiteur des GP IIb-IIIa.

L'étude TARGET satisfait à tous les critères de sélection pour les besoins de l'évaluation économique. Toutefois, les patients ont été stratifiés selon le type de syndrome coronaire (aigu ou non aigu), et non selon la procédure de pose de stents. Par conséquent, il a été impossible d'évaluer l'effet de l'abciximab dans la population porteuse de stents.

Nous avons envisagé la possibilité de rassembler les groupes sous placebo des essais examinant l'eptifibatide et des essais sur l'abciximab afin d'établir une comparaison directe. Cependant, à l'examen approfondi des critères de sélection et des critères d'exclusion ainsi que de l'information sur le traitement préalable dans les essais cliniques pertinents (voir les annexes 11 et 12), il est devenu manifeste que ces essais cliniques divergent plus qu'ils ne se ressemblent. Au nombre des divergences figure le recours à une thérapie de sauvetage au vu et au su de tous en situation d'urgence dans la population sous eptifibatide, alors que cette thérapie n'était pas disponible pour la population sous abciximab. De plus, la posologie de l'héparine dans les groupes de l'inhibiteur des GP IIb-IIIa et de la pose de stents seulement est la même dans la population sous eptifibatide, alors qu'elle diffère dans les deux groupes d'intervention dans la population sous abciximab. D'après les critères d'exclusion de l'essai examinant l'eptifibatide, la population serait à risque plus élevé si l'on en juge par les délais plus courts imposés comme la survenue d'un AVC 30 jours avant la randomisation, et les seuils plus élevés pour déterminer l'hypertension non maîtrisée (PS systolique >200 mm Hg, diastolique >110 mm Hg)

comparativement à des antécédents d'AVC deux ans avant la randomisation et à l'hypertension non maîtrisée selon une PS systolique >180 mm Hg, diastolique >100 mm Hg dans la population sous abciximab. Nous avons donc convenu que chacun des inhibiteurs des GP IIb-IIIa serait étudié selon son propre modèle analytique décisionnel.

e) Résultats cliniques : détermination, mesure et estimation

Analyse de sous-groupe : population diabétique et population non diabétique

Les diabétiques représentent un grand nombre des patients devant subir une ICP (les essais révèlent qu'ils forment environ 20 % de cette population). Ces personnes sont considérées à risque plus élevé que les autres malades devant subir une ICP. Comme ce type d'analyse de sous-groupe n'a jamais été fait, nous l'avons entrepris. Quoique la pose de stents puisse améliorer l'évolution de l'état de santé des diabétiques à moyen terme, comparativement à l'angioplastie transluminale⁵³, les diabétiques sont toujours à risque de resténose suivant une ICP^{54,55}. La glycémie non maîtrisée, la taille du vaisseau et l'ACTP sont des indicateurs prévisionnels de la resténose chez les diabétiques⁵⁶. Chez ceux-ci, les plaquettes sont plus grosses et les récepteurs à la glycoprotéine sont plus nombreux que dans la population non diabétique^{57,58}. Le diabète s'associe à l'hypercoagulabilité en raison du niveau accru de fibrinogène, du facteur VII et de fibrinopeptide⁵⁹. En règle générale, les personnes souffrant de diabète de type II courent un risque de deux à quatre fois plus élevé d'être atteint d'une maladie cardiovasculaire⁶⁰.

Les annexes 13a, 13b, 14a et 14b renferment la synthèse des résultats dans les cohortes diabétique et non diabétique des études ESPRIT et EPISTENT respectivement.

ESPRIT

L'essai ESPRIT compte 2 061 participants dont 466 (22,6 %) souffrent de diabète. L'effet bénéfique de l'eptifibatide quant au paramètre composite (décès, IM, RVC urgente) dans la population diabétique est remarquable, mais ne franchit pas le seuil de la signification statistique 30 jours suivant l'intervention (5,6 % dans la population diabétique traitée par l'eptifibatide comparativement à 9,4 % dans la population diabétique traitée par la pose de stents; $p=0,755$); l'effet se maintient un an suivant l'intervention (20,8 % contre 28,2 %; $p=0,639$). La même tendance est observée s'agissant du taux de mortalité et de l'incidence de l'IM et de la RVC. Pour maîtriser la glycémie, 24 % de la population ont recours à l'insuline, alors que 65 % sont traités par un hypoglycémiant oral⁴⁴. Dans la cohorte non diabétique ($n=1 595$), l'eptifibatide produit le même effet bénéfique (toujours non significatif du point de vue statistique) quant au paramètre composite et à chacun des incidents qui forment ce paramètre.

EPISTENT

Dans l'étude EPISTENT, 173 (21,4 %) des 809 participants ayant subi la pose de stents seulement souffrent de diabète, alors que 162 (20,4 %) des 794 participants traités par l'abciximab souffrent également de diabète. La plupart des diabétiques sont traités par un hypoglycémiant oral (de 82 % à 96 %), tandis que de 24 % à 39 % ont recours à l'insuline³⁸. Dans la cohorte diabétique ($n=335$), l'abciximab produit un effet statistiquement significatif ($p=0,004$) sur le décès, l'IM ou la revascularisation urgente 30 jours suivant l'intervention, comparativement au traitement par la pose de stents seulement; les auteurs observent également une tendance non significative à la réduction de la mortalité et une différence remarquable quant

à l'IM de grande ampleur ($p=0,022$) et à la RVC ($p=0,035$) dans la cohorte sous abciximab accompagné de la pose de stents un an suivant l'intervention³⁷. Dans la cohorte non diabétique ($n=1\ 268$), l'abciximab produit un effet statistiquement significatif ($p<0,001$) sur le paramètre composite du décès, de l'IM ou de la revascularisation urgente 30 jours suivant l'intervention comparativement à la pose de stents seulement. Un an suivant l'intervention, les auteurs observent une tendance non significative à la réduction de la mortalité et une différence notable quant à l'IM de grande ampleur ($p=0,002$) ainsi qu'une tendance non significative à l'augmentation de la RVC dans la cohorte sous abciximab accompagné de la pose de stents (15,6 %) ³⁷.

Les annexes 15a et 16a présentent la synthèse des données cliniques modélisées concernant les deux cohortes diabétiques, alors que les annexes 15b et 16b présentent la synthèse des données cliniques modélisées concernant les deux cohortes non diabétiques.

f) Coûts : détermination, mesure et estimation de l'utilisation des ressources

La présente analyse économique s'inscrit dans la perspective d'un gouvernement payeur. Dans cette optique, seuls les coûts médicaux directs, dont le coût des médicaments, de l'hospitalisation, des consultations médicales, des soins infirmiers, de la réadaptation, des analyses de laboratoire et des procédures diagnostiques, sont pris en considération. Ces coûts sont présentés en dollars canadiens de 2002-2003. En raison de la perspective choisie, les coûts indirects comme les coûts de la perte de productivité, de l'absentéisme et les coûts assumés par le patient (p. ex., transport, stationnement) ne sont pas pris en compte dans l'évaluation.

Les coûts qui font l'objet de l'analyse économique proviennent de plusieurs sources. Les principales sources sont le barème des honoraires de médecin⁶¹, le Formulaire du programme de médicaments gratuits de l'Ontario⁶² et l'Ontario Case Costing Initiative (OCCI)⁶³.

L'OCCI calcule le coût global de l'hospitalisation selon le motif de la CIM9-MC. Le coût global comprend les coûts directs (soins infirmiers, médicaments, interventions et épreuves en milieu hospitalier) et les coûts indirects ou frais généraux (entretien, finances, administration). Le coût des soins infirmiers représente la plus grande partie des coûts hospitaliers. Les honoraires de médecin ne font pas partie des coûts de l'hospitalisation, puisqu'ils sont imputés directement au ministère de la Santé. Il s'ensuit que les coûts hospitaliers redressés en 2003 (voir la colonne 5 de l'annexe 20) sont probablement plus élevés que les coûts hospitaliers habituels en raison de la prise en compte de légers frais généraux indirects et des coûts des épreuves d'investigation en milieu hospitalier. Les coûts des inhibiteurs des GP IIb-IIIa et de l'ICP ont été défalqués du coût de l'hospitalisation.

Coût des inhibiteurs des GP IIb-IIIa

Le coût de ces médicaments provient de PPS Pharma Publication⁶⁴, qui renferme le coût unitaire des médicaments. Nous n'avons pas fractionné le coût du flacon si la quantité du médicament contenue dans le flacon n'était pas utilisée en entier. Pour calculer le coût total de chacun des inhibiteurs des GP IIb-IIIa, nous avons d'abord déterminé les quantités utilisées en fonction de la dose du bolus et de celle de la perfusion, en fonction du poids médian des patients indiqué dans le compte rendu publié des essais cliniques. L'annexe 17 présente la posologie et le calcul du coût.

Coût du stent, des autres médicaments et thérapies en 2003

L'annexe 18 renferme la synthèse de ces coûts, soit celui du stent de métal nu mis en place durant l'ICP, celui des médicaments administrés en parallèle avec les inhibiteurs des GP IIb-IIIa et celui des autres thérapies.

Coûts hospitaliers

Les coûts hospitaliers globaux relatifs à l'IM, à la revascularisation et au pontage aortocoronarien (PAC) proviennent de l'OCCI. Tous les codes de la CIM9-MC ont été confirmés par un cardiologue interventionnel expert (entretien personnel du printemps 2003 avec le D^r Eric Cohen de la Division de cardiologie, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Toronto).

Nous avons relevé toutes les hospitalisations pour ces motifs dans la période allant du 1^{er} avril 2000 au 31 mars 2001 pour prendre en compte dans la présente analyse tous les patients âgés de plus de 18 ans, que nous avons répartis en huit groupes (voir l'annexe 19).

Les renseignements économiques proviennent de l'OCCI, initiative du ministère de la Santé et des Soins de longue durée. Cette initiative a vu le jour dans le but de poursuivre sur la lancée du Ontario Case Costing Project (OCCP). Les principaux objectifs de l'OCCI consistent à collecter des données sur les coûts de la prise en charge des diagnostics afin d'éclairer la prise de décisions et l'élaboration du mode de financement des hôpitaux. Les hôpitaux participants appliquent une méthode de détermination des coûts normalisée, mise au point par l'OCCI, et se sont prêtés à des vérifications périodiques pour assurer la qualité des données. L'OCCI collecte des données sur les coûts concernant les malades hospitalisés en soins actifs, la chirurgie de jour et les soins ambulatoires. L'ensemble de données collectées par l'OCCI en 2000-2001 comprend des données sur les coûts relatifs à des dossiers médicaux précis dans huit hôpitaux en Ontario : Arnprior and District Memorial Hospital Corporation, Lakeridge Health Corporation, London Health Sciences Centre, Mount Sinai Hospital, l'Hôpital général d'Ottawa, St. Michael's Hospital, Trillium Health Centre et le University Health Network.

L'OCCI a également indiqué les données suivantes concernant chacun des huit sous-groupes :

- le nombre total (n) d'hospitalisations;
- le coût moyen (+ écart type) et le coût médian accompagnés de l'écart allant de la limite inférieure à la limite supérieure;
- le nombre (%) d'hommes et de femmes;
- l'âge moyen (+ écart type) et l'âge médian des patients, accompagnés de la gamme au moment de l'hospitalisation;
- la durée moyenne (+ écart type) et la durée médiane du séjour hospitalier, accompagnées de la gamme;
- le nombre (%) de personnes chez qui on a posé des stents (code 36.06 de la CIM9-MC);
- le nombre (%) de personnes traitées par un inhibiteur plaquettaire (code 99.2 de la CIM9-MC).

À la première colonne de l'annexe 20 figurent les quatre types de coûts hospitaliers dont tiennent compte les modèles. Les coûts moyens totaux en 2000-2001 correspondants (coûts globaux) figurent à la colonne 2. Pour que les coûts globaux (les coûts de la colonne 3 sont les coûts indexés en 2003 en fonction du taux d'inflation de la Banque du Canada) de l'ICP ne

comprennent que les coûts de l'hospitalisation, les coûts des stents et des inhibiteurs des GP IIb-IIIa (pondérés en fonction de la proportion) ont été soustraits (voir la colonne 4).

Le coût de la revascularisation, déterminé comme étant une moyenne pondérée du coût global de l'ICP (25 %) et du coût global du PAC (75 %), s'élève à 10 427 \$. Outre le coût de l'intervention, le coût global comprend les honoraires de médecin, le coût d'acquisition des médicaments, le coût de la réadaptation cardiaque et les autres coûts pertinents.

Le coût du décès équivaut au coût de l'IM, puisque l'on suppose que 100 % des décès sont imputables à l'IM dans cette population. En se fondant sur cette hypothèse, il se pourrait que le coût du décès soit surévalué.

Coûts des consultations médicales, des épreuves diagnostiques et des analyses de laboratoire

Les coûts des consultations médicales n'ont pas été incorporés au coût de l'hospitalisation de l'OCCI; ils ont été calculés séparément (voir les annexes 21 et 22). L'annexe 22 ne renferme que les coûts des analyses de laboratoire et des épreuves diagnostiques en consultations externes.

Le coût de la consultation médicale et le coût des épreuves diagnostiques proviennent du barème des honoraires des médecins⁶¹ de l'Ontario et ils ont été jugés représentatifs de la situation dans tout le Canada. Les coûts des analyses de laboratoire, tirés du barème de tarification des laboratoires⁶⁵ en Ontario, ont également été appliqués pour représenter la situation dans tout le Canada.

Les codes de facturation médicale, les codes des épreuves diagnostiques et les codes des analyses de laboratoire ont été validés par des cardiologues interventionnels (entretien personnel du printemps 2003 avec le D^r Eric Cohen; entretien personnel du printemps 2003 avec le D^r Lawrence Title, Division de cardiologie, Queen Elizabeth II Health Sciences Center, Halifax). L'annexe 21 contient les codes de consultation médicale en fonction des scénarios cliniques pendant une hospitalisation; l'annexe 22, les épreuves diagnostiques prescrites en consultations externes; et l'annexe 23, les analyses de laboratoire effectuées en consultations externes (les unités ont toutes un tarif fixe de 0,517 \$).

Détermination de l'utilisation des ressources

L'utilisation des ressources a été déterminée d'après la documentation ayant fait l'objet d'un examen par des pairs, des algorithmes de traitement et l'opinion d'experts. Tous les aspects du système de santé intervenant du SCA à l'ICP pendant la période d'un an ont été pris en considération. Les coûts de l'utilisation des ressources pendant une période d'hospitalisation n'ont pas été ventilés parce que ces données sont agrégatives dans les groupes de codification de la CIM. Les services médicaux (aux malades hospitalisés et en consultations externes), les épreuves diagnostiques (en consultations externes) et les analyses de laboratoire (en consultations externes) se sont vus attribuer un coût distinct. Les annexes 24 à 28 présentent les données sur l'utilisation des ressources qui ont été incorporées aux modèles analytiques décisionnels. L'annexe 29 présente les probabilités quant à la survie, dont tiennent compte les modèles.

Dans certains cas, il a été impossible d'obtenir de l'information sur l'utilisation des ressources ou les proportions dans la documentation publiée, particulièrement en ce qui concerne la population canadienne. La fréquence des interventions dans la population canadienne est disponible (par exemple, Cardiac Care Network of Ontario; APPROACH en Alberta, Colombie-Britannique). Ces bases de données renferment de l'information générale sur le nombre d'interventions et le nombre de patients. Elles ne contiennent pas beaucoup de renseignements, cependant, sur la prise en charge clinique précise des malades subissant une ICP.

Comme les coûts pris en considération dans la présente analyse proviennent de l'Ontario, nous avons décidé de nous en remettre à l'opinion d'experts de cette province. Le D^r Eric Cohen est le directeur de la salle de cathétérisme cardiaque au SWCHSC à Toronto. Il y exerce la cardiologie interventionnelle depuis 1992. Professeur agrégé à la faculté de médecine de l'Université de Toronto, il préside le groupe de travail sur l'angioplastie et le cathétérisme du CCN (Cardiac Care Network) de l'Ontario. Il a présidé le groupe d'experts du CCN sur le stent coronaire et l'abciximab en 1997-1998. Depuis 1995, il siège au comité de direction de l'Association canadienne des cardiologues interventionnels (ACCI, sous-groupe de la Société canadienne de cardiologie). D'autre part, la version préliminaire du présent rapport renfermant l'information sur l'utilisation des ressources a été révisée par le D^r Lawrence Title, cardiologue interventionnel et chercheur au Queen Elizabeth II Health Sciences Centre à Halifax, et le D^r Stephen Fremes, chirurgien cardiologue au Centre de cardiologie Schulich au SWCHSC à Toronto.

Pour déterminer le coût médical d'une ACTP (voir l'annexe 21), nous avons demandé au D^r Eric Cohen (entretien personnel du printemps 2003) de mettre son expertise à contribution pour déterminer la répartition des personnes nécessitant une angioplastie selon le nombre de vaisseaux sanguins à traiter (voir l'annexe 24).

Le coût médical du PAC a également été pondéré en fonction du nombre de vaisseaux (voir l'annexe 21); nous avons donc demandé au D^r Stephen Fremes (entretien personnel du printemps 2003 avec le D^r Stephen Fremes, Division de cardiologie, Sunnybrook and Women's Health Sciences Centre, Toronto) de ventiler en pourcentage le nombre de personnes nécessitant un PAC selon le nombre de vaisseaux sanguins à traiter (voir l'annexe 25).

Les annexes 26 à 28 présentent les algorithmes relatifs aux coûts en milieu hospitalier et en consultations externes de l'ICP initiale et des complications subséquentes (« scénarios ») modélisées au regard du traitement par l'abciximab ou l'eptifibatide. Les données cliniques pertinentes (voir les annexes 5, 7, 15a, 15b, 16a, 16b) ont également été incorporées dans les modèles analytiques décisionnels, mais elles ne sont pas prises en considération aux annexes 26 à 28. Les algorithmes sont les mêmes quant au groupe d'intervention de la pose de stents seulement, à l'exception du coût des inhibiteurs des GP IIb-IIIa.

De plus, nous devons indiquer les proportions et les probabilités de survie avant d'appliquer les modèles analytiques décisionnels (voir les annexes 29 et 30). Deux cardiologues interventionnels (entretien personnel du printemps 2003 avec le D^r Eric Cohen et entretien personnel du printemps 2003 avec le D^r Lawrence Title) sont intervenus en tant qu'experts pour indiquer la plupart des proportions dont tiennent compte les modèles.

La mortalité de base jusqu'à l'âge de 106 ans représente la survie à long terme dans les modèles, qui tiennent compte également des probabilités de survie concernant le décès vasculaire et le décès vasculaire subséquent à un incident (voir l'annexe 30).

g) Analyse incrémentale

Quand aucun des traitements ne prédomine, il convient d'effectuer une analyse incrémentale qui prend en considération les coûts et les résultats. Le principal résultat d'intérêt sera l'« incident évité » et c'est de ce point de vue que sera comparé l'inhibiteur des GP IIb-IIIa à la pose de stents seulement en fonction de la formule suivante :

$$\text{ratio incrémental} = \frac{\text{coût de l'inhibiteur des GP IIb-IIIa} - \text{coût de la pose de stents seulement}}{\text{résultat sous l'effet de l'inhibiteur des GP IIb-IIIa} - \text{résultat sous l'effet de la pose de stents seulement}}$$

Analyse à court terme

Dans le cadre de l'analyse à court terme, le résultat d'intérêt est l'incident cardiaque indésirable majeur (ICIM) évité. Le coût par ICIM évité concernant l'abciximab et l'eptifibatide comparativement à la pose de stents seulement figure aux annexes 31, 32, 36 et 37. Nous examinerons également le coût par décès évité.

Analyse à long terme

En ce qui concerne l'analyse à long terme, le résultat d'intérêt est le nombre d'années de vie gagnées. Le coût par année de vie gagnée sous abciximab ou eptifibatide comparé à la pose de stents seulement paraît aux annexes 31, 32, 36 et 37.

h) Analyse de sous-groupe portant sur les diabétiques et les patients non diabétiques

Une analyse des diabétiques, comparativement à la population non diabétique, a été effectuée selon les données cliniques présentées aux annexes 13 à 16. Le modèle économique a été conçu à l'aide du logiciel DATA par TreeAge (v.4).

Quatre arbres décisionnels principaux à brève échéance ont été appliqués : les diabétiques et l'abciximab, la population non diabétique et l'abciximab, les diabétiques et l'eptifibatide et la population non diabétique et l'eptifibatide.

Quatre arbres décisionnels principaux à longue échéance ont été appliqués : les diabétiques et l'abciximab, la population non diabétique et l'abciximab, les diabétiques et l'eptifibatide et la population non diabétique et l'eptifibatide.

i) Principales hypothèses

- L'essai EPISTENT évalue des patients subissant une intervention élective ou une intervention urgente. L'essai ESPRIT évalue des patients subissant une intervention élective. Tous les patients sont considérés comme des cas non émergents.
- En général, les participants dans les essais n'ont qu'un seul vaisseau atteint. Par exemple, moins de 10 % de la population de l'étude EPISTENT ayant plus d'un vaisseau atteint ont nécessité une intervention. Par conséquent, une ICP est considérée dans l'utilisation des ressources.

- Tous les décès rapportés dans les essais cliniques sont supposément d'origine cardiaque (IM).
- Dans l'étude EPISTENT, près de 50 % des incidents du paramètre composite sont survenus dans les six mois de l'ICP^{36,37}. Par conséquent, nous avons supposé que tous les incidents postérieurs à l'hospitalisation (décès, IM, PAC, revascularisation) se produisent dans les six mois.
- Le coût des incidents cliniques secondaires est le même que le coût des incidents cliniques primaires (par exemple, l'ICP répétée est du même coût que l'ICP initiale).
- Le coût du décès est le même que le coût de l'IM.
- Dans l'étude, il n'y a pas de distinction entre le coût d'un IM de grande ampleur et celui d'un IM léger sous l'angle des coûts hospitaliers globaux de l'OCCI.
- La fréquence du saignement et celle de l'IM de grande ampleur dans la population diabétique sont les mêmes que celles dans la population porteuse de stents.
- L'arbre décisionnel a été structuré en fonction d'horizons temporels de 30 jours et d'un an. La fréquence des incidents est rapportée dans la période de zéro à 30 jours et dans la période de zéro à 365 jours. Les études cliniques ne signalent pas les fréquences d'incidents dans la période allant de 31 jours à 365 jours. Ces fréquences ont été calculées selon la formule suivante : (31 à 364 jours) = (0 jour à 365 jours) – (0 jour à 30 jours)
- Sur le plan de l'utilisation des ressources, les personnes souffrant d'un IM ou devant subir un PAC bénéficient d'une consultation externe supplémentaire en cardiologie et de deux consultations supplémentaires par un omnipraticien.

Concernant l'utilisation des ressources en soins ambulatoires en général, nous avons supposé qu'il n'y aurait pas de différence incrémentale après la première année.

4.2.2 Résultats

Les annexes 31 à 36 présentent les résultats (coût escompté moyen, ICIM et taux de mortalité) concernant l'abciximab et l'eptifibatide à deux moments (à brève échéance ou 30 jours suivant l'intervention et à longue échéance, soit la survie) dans la population porteuse de stents. Aux annexes 33 et 36 figurent les analyses incrémentales axées sur l'abciximab, inutiles dans le cas de l'eptifibatide en raison de sa prédominance en matière de coûts et de résultats (années de vie).

a) Analyse à brève échéance

Un an suivant l'intervention, l'utilisation d'eptifibatide se traduit par une réduction des coûts et une amélioration des résultats cliniques comparativement au stent seul, tandis que l'abciximab est plus dispendieux que le stent mais amène de meilleurs résultats cliniques.

Eptifibatide

Sur les plans des coûts et des résultats, l'eptifibatide est considéré comme étant le traitement prédominant. Comparativement au stent seul, l'eptifibatide coûte moins cher (-59 \$) et son emploi s'accompagne de taux moindres d'ICIM (-5,6 %) et de mortalité (-1 %) (voir l'annexe 31). Étant donné la prédominance de cette stratégie, il n'y a pas eu lieu de procéder à une analyse incrémentale.

Abciximab

Quoique plus dispendieux que le stent (+1 171 \$), l'abciximab provoque un moins grand nombre d'incidents cliniques (-7 %) et un taux moindre de mortalité (-1 %) par rapport au stent (voir l'annexe 32). Nous avons donc calculé le ratio incrémental (voir l'annexe 33).

b) Analyse à longue échéance

En matière de survie, les deux inhibiteurs des GP IIb-IIIa s'accompagnent d'une hausse des années de vie gagnées (avec ou sans actualisation) (voir les annexes 34 et 35).

Eptifibatide

Comparativement au stent, l'eptifibatide coûte moins cher (-59 \$) et se traduit par un plus grand nombre d'années de vie non actualisées (+0,22) et actualisées (+0,12) (voir l'annexe 34). Étant donné sa prédominance des points de vue des coûts et des résultats, nous n'avons pas procédé à une analyse incrémentale.

Abciximab

Plus dispendieux que le stent (+1 171 \$), l'abciximab se traduit par un gain plus élevé d'années de vie non actualisées (+0,12) et actualisées (+0,07) (voir l'annexe 35). Nous avons calculé le ratio incrémental (voir l'annexe 36).

c) Analyse de sous-groupe de la population diabétique

Les annexes 37 à 42 présentent les résultats dans la population diabétique (coût escompté moyen, ICIM et taux de mortalité) eu égard à l'abciximab et à l'eptifibatide à deux moments (à brève échéance ou 30 jours suivant l'intervention et à longue échéance, soit la survie).

Analyse à brève échéance de la population diabétique

Eptifibatide : L'eptifibatide constitue le traitement dominant quant aux coûts. Ainsi, son coût est moindre (-166 \$) et son utilisation se traduit par des taux moindres d'ICIM (-7,1 %) et de mortalité (-2 %) comparativement au stent (voir l'annexe 37). Au vu de sa prédominance, nous n'avons pas calculé d'analyse incrémentale.

Abciximab : L'abciximab est plus dispendieux que le stent (+81 \$), mais il se traduit par des taux moindres d'ICIM (-18,5 %) et de mortalité (-3 %) par rapport au stent (voir l'annexe 38). Nous avons donc calculé le ratio incrémental (voir l'annexe 39).

Analyse à longue échéance de la population diabétique

En matière de survie, les deux inhibiteurs des GP IIb-IIIa s'accompagnent d'une hausse des années de vie gagnées, actualisées et non actualisées (voir les annexes 40 et 41).

Eptifibatide : L'eptifibatide représente un coût moindre (-166 \$) et amène un gain supérieur d'années de vie non actualisées (+0,31) et actualisées (+0,22) comparativement au stent (voir l'annexe 40). Étant donné sa prédominance sur les plans des coûts et des résultats, nous n'avons pas procédé à l'analyse incrémentale.

Abciximab : L'abciximab est plus dispendieux que le stent (+1 171 \$), mais il s'accompagne d'un plus grand gain d'années de vie non actualisées (+0,35) et actualisées (+0,22) par rapport au stent (voir l'annexe 41). Nous avons calculé le ratio incrémental (voir l'annexe 42).

d) Population non diabétique

Les annexes 43 et 44 renferment les résultats concernant la population non diabétique (coût escompté moyen, ICIM et taux de mortalité) sous l'effet de l'abciximab et de l'eptifibatide à deux moments (à brève échéance ou 30 jours suivant l'intervention et à longue échéance, soit la survie).

Analyse à brève échéance de la population non diabétique

Eptifibatide : L'eptifibatide est considéré comme étant le traitement dominant sur le plan des coûts. Son coût est moindre (-140 \$) et il s'accompagne de taux moindres d'ICIM (-6,4 %) et de mortalité (-1 %) comparativement au stent (voir l'annexe 43). Compte tenu de sa prédominance, nous n'avons pas procédé à l'analyse incrémentale.

Abciximab : Il n'y a pas de résultats cliniques disponibles 30 jours suivant l'intervention concernant l'abciximab dans la population non diabétique.

Analyse à longue échéance de la population non diabétique

Eptifibatide : L'eptifibatide a un coût moindre (-140 \$) et amène un plus grand gain d'années de vie non actualisées (+0,15) et actualisées (+0,07) comparativement au stent (voir l'annexe 44). Compte tenu de sa prédominance sur les plans des coûts et des résultats, nous n'avons pas procédé à l'analyse incrémentale.

Abciximab : Même en disposant des données cliniques un an suivant l'intervention, le calcul de la période « de 31 à 364 jours » n'a pu s'effectuer, pour cause d'absence de données sur les résultats cliniques 30 jours suivant l'intervention dans la population non diabétique.

e) Synthèse des résultats

Les coûts aux issues de chacun des modèles analytiques décisionnels concernant une population en particulier figurent aux annexes 44b (dans l'ensemble), 44c (population diabétique) et 44d (population non diabétique). D'après la moyenne pondérée des quatre résultats (pas d'incident, IM, revascularisation et décès) dans la population dans l'ensemble, l'eptifibatide représente le choix le meilleur marché comparativement au stent (économies de 59 \$), tandis que l'abciximab se révèle plus dispendieux que le placebo (perte de 1 171 \$). Dans la population diabétique, les deux inhibiteurs des GP IIb-IIIa constituent des options moins coûteuses que le stent lui-même.

f) Analyse de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste a été exécutée à l'aide du logiciel Crystal Ball^{MC}. Une telle analyse, sur le modèle de la simulation Monte Carlo, s'avère appropriée pour évaluer l'effet de l'incertitude entourant certaines données de la modélisation dans l'évaluation d'interventions sanitaires⁶⁶. La simulation Monte Carlo permet d'obtenir diverses estimations des résultats, comme les coûts et l'espérance de vie, en variant la valeur des données de la modélisation décisionnelle⁶⁷. Ces valeurs sont choisies au hasard en fonction de certaines distributions théoriques. Le modèle est appliqué chaque fois que la valeur attribuée à une donnée change afin d'obtenir un ensemble de résultats. Il n'y a pas de règle qui détermine le nombre approprié d'applications du modèle, qui varie selon le degré d'incertitude lié au résultat d'intérêt. Plus le nombre d'applications est élevé, plus l'estimation du résultat est précise. Dans le cadre de la présente analyse, la simulation comporte 5 000 applications du modèle.

Pour les besoins de l'analyse économique des inhibiteurs des GP IIb-IIIa, il s'avère nécessaire de préciser la distribution théorique de quatre ensembles de paramètres : la loi de probabilité fondamentale à brève échéance des résultats cliniques (IM, pas d'incident, revascularisation, saignement et décès), le risque relatif d'incidents à brève échéance particuliers aux traitements, la mortalité annuelle à longue échéance relative à une maladie en particulier et la loi de probabilité des coûts (voir l'annexe 45).

S'agissant des probabilités de transition, l'incertitude est caractérisée par une distribution bêta. La loi de probabilité fondamentale à brève échéance a été obtenue en combinant les données des groupes d'intervention de la pose de stents seulement dans les essais cliniques sur l'abciximab et l'eptifibatide. Quant aux données sur la mortalité à longue échéance, la distribution théorique a été fondée sur les données brutes disponibles. Concernant les risques relatifs, l'incertitude est caractérisée par une distribution log-normale. En ce qui a trait aux données sur les coûts, nous avons supposé que l'incertitude pouvait être caractérisée par une distribution normale. Étant donné que l'information provient de cliniciens experts, nous nous sommes inspirés d'études antérieures fondées sur un écart type équivalant à 50 % de la moyenne en supposant que la taille de l'échantillon est de quatre (donc, l'erreur type est de 25 % de la moyenne)⁶⁸. Le coût des médicaments est invariable.

La rentabilité des options thérapeutiques s'exprime ici sous la forme du coût incrémental par année de vie gagnée (RCEI), soit le ratio des coûts incrémentaux moyens par rapport aux avantages incrémentaux⁶⁹. L'analyse repose sur la comparaison individuelle entre une modalité thérapeutique et l'abstention thérapeutique. La rentabilité est présentée comme la valeur escomptée de l'avantage monétaire net, établi en fonction de la volonté de payer une unité de résultat (λ)⁷⁰. Par exemple, pour un niveau de λ particulier, si l'avantage net d'un traitement est positif, le traitement est alors considéré comme étant rentable.

Dans la présente analyse, le calcul de l'avantage monétaire net (AMN) de l'abciximab et de l'eptifibatide est fondé sur l'hypothèse que la valeur-seuil d'une année de vie est de 50 000 \$, tout en analysant également la gamme de valeurs de 20 000 \$ à 100 000 \$²⁹.

L'incertitude quant à la rentabilité de l'abciximab et de l'eptifibatide a été évaluée par des intervalles plausibles et des courbes d'acceptabilité de la rentabilité. Semblable à l'intervalle de confiance, l'intervalle plausible va de la limite inférieure à la limite supérieure d'un intervalle de 95 % des résultats. Les courbes d'acceptabilité de la rentabilité illustrent la probabilité qu'un traitement soit rentable en fonction de la volonté de payer selon les données disponibles⁷¹.

L'annexe 46 renferme la valeur escomptée des coûts et avantages incrémentaux et les paramètres de la rentabilité dans la comparaison entre l'abciximab et le traitement courant en l'absence d'un inhibiteur des GP IIb-IIIa en thérapie d'appoint et dans la comparaison entre l'eptifibatide et le traitement courant en l'absence d'un inhibiteur des GP IIb-IIIa chez tous les patients. L'annexe 47 reprend cette structure concernant la population diabétique.

L'abciximab est plus dispendieux que le traitement courant mais plus efficace. Le RCEI de la comparaison entre le médicament et le traitement courant est de 6 000 \$ pour tous les patients et de 2 000 \$ s'agissant des diabétiques. Concernant tous les patients, l'eptifibatide est moins dispendieux et plus efficace que le traitement courant. S'agissant de la population diabétique, le médicament est plus dispendieux et plus efficace, son RCEI est de 300 \$.

L'incertitude quant aux coûts et effets incrémentaux des deux traitements médicamenteux et quant à savoir lequel des deux est le plus rentable ne peut être dissipée ici puisque chacun des inhibiteurs des GP IIB-IIIa a été analysé de façon distincte étant donné que les patients à qui ils ont été administrés n'ont pas les mêmes caractéristiques. À noter cependant que l'incertitude quant à la rentabilité de la modalité thérapeutique (inhibiteur des GP IIB-IIIa + stent + soins habituels) comparativement au traitement courant (stent + soins habituels) est minime.

Les courbes d'acceptabilité de la rentabilité eu égard à l'ensemble des patients et à la population diabétique illustrent que, lorsque la valeur d'une année de vie est inférieure à 20 000 \$, la probabilité que le traitement courant soit plus rentable que l'abciximab ou l'eptifibatide est inférieure à 20 % (voir les annexes 48 et 49). Si la valeur d'une année de vie est de 50 000 \$, la probabilité que l'abciximab soit plus rentable que le traitement courant dans l'ensemble de la population est de 98,6 %, tandis qu'elle est de 92,5 % s'agissant de l'eptifibatide.

4.2.3 Discussion

Plusieurs études ont évalué les coûts de l'emploi des inhibiteurs des GP IIB-IIIa. En ce qui a trait à l'abciximab, une analyse des coûts effectuée dans une perspective sociétale européenne révèle que les coûts médicaux directs dans une période de six mois du stent seulement s'élèvent à 8 207 euros, de l'abciximab et du stent s'établissent à 8 971 euros et de l'abciximab et de l'angioplastie correspondent à 8 085 euros⁷². Une autre analyse a déterminé les coûts globaux en se fondant sur l'essai EPISTENT (patients américains seulement). Les coûts hospitaliers (5 096 \$US) sont plus élevés lorsque la pose de stents s'accompagne de l'emploi d'abciximab que lorsqu'il s'agit de la pose de stents seulement (4 723 \$US). Ces coûts sont inférieurs à ceux de l'angioplastie accompagnée de la pose de stents (6 013 \$US) dans la période initiale³⁷. Selon les résultats, la valeur incrémentale de l'année de vie gagnée supplémentaire dans le groupe de la pose de stents + abciximab est de 6 213 \$ en comparaison avec le groupe de la pose de stents seulement. Les coûts originaux, dans les deux études^{37,72}, confirment les résultats de notre analyse, selon laquelle l'abciximab est plus dispendieux que le stent en soi.

Cohen et ses collaborateurs constatent que le coût hospitalier estimatif dans l'étude ESPRIT⁴⁵ (à l'exclusion du coût des médicaments) est inférieur de 185 \$ par patient dans le groupe sous eptifibatide comparativement au groupe de la pose de stents seulement (10 412 \$). L'abciximab, dont le coût d'acquisition est supérieur à celui de l'eptifibatide, s'accompagne d'un coût supérieur à celui de l'eptifibatide pendant l'hospitalisation (8 268 \$US contre 7 207 \$US) et durant six mois chez les patients à faible risque³².

Dans un article de fond, Hillegass et ses collègues⁷³ examinent les résultats cliniques de nombreux essais étudiant des patients subissant une ICP et souffrant d'un SCA sans élévation du segment ST. Ils font état de RCEI variant de 2 800 \$US à 14 000 \$US.

Notre valeur incrémentale actualisée de 16 729 \$ par année de vie gagnée concernant l'abciximab dans la population porteuse de stents se compare aux ratios établis d'autres modalités thérapeutiques⁷⁴. Nous n'avons pas déterminé le ratio incrémental concernant l'eptifibatide dans la population dans l'ensemble porteuse de stents et concernant les deux

médicaments dans la population diabétique, puisque ce sont des stratégies thérapeutiques dominantes sur le plan des coûts et des résultats.

Les résultats présentés ici découlent de l'analyse des données d'essais cliniques desquels les patients « émergents » ont été exclus (à savoir les patients à risque le plus élevé devant subir une ICP dans l'immédiat comme traitement primaire d'un IM aigu caractérisé par l'élévation du segment ST). La population à l'étude est soit à risque faible, soit à risque modéré. Par conséquent, les résultats de la présente évaluation ne s'appliqueraient pas à la population à risque élevé. Néanmoins, ils s'appliquent à la plupart des patients devant subir une ICP, puisque l'IM avec élévation du segment ST constitue une indication rare de l'ICP dans la plupart des milieux de pratique.

La resténose est fréquente en présence de lésions complexes, particulièrement des lésions de petits vaisseaux et de longues lésions⁷⁵. Les essais cliniques examinés ici n'ont pas admis de patients dont les lésions ne se prêtaient pas à la pose de stents. En tenant compte des stents disponibles au moment où ces essais ont été menés, on peut en déduire que les patients présentant de longues lésions ou de petits vaisseaux ont été exclus, ce qui limite la portée des résultats dans ce sous-groupe de patients⁷⁶⁻⁷⁹.

La présente étude ne porte que sur les coûts médicaux directs. La décision d'exclure les coûts indirects découle du choix de la perspective de l'analyse et le fait qu'une autre revascularisation n'influencerait pas de façon notable l'emploi⁸⁰.

L'effet des inhibiteurs des GP IIb-IIIa sur la durée du séjour hospitalier a été étudié⁸¹. L'examen des données sur des malades devant subir une ICP, provenant de 72 hôpitaux américains, révèle que les patients traités par l'abciximab demeurent à l'hôpital 0,83 jour de moins que les patients traités par l'eptifibatide ($p < 0,001$). À l'examen approfondi, il ressort toutefois que les patients traités par l'eptifibatide sont beaucoup plus vieux que les patients traités par l'abciximab, et qu'ils ont subi plus d'angioplastie et moins de pose de stents que les patients traités par l'abciximab.

Nous avons pu disposer de données cliniques sur l'abciximab et l'eptifibatide dans une population diabétique. Dans les deux cas, près de 20 % de la population souffrent de diabète, quoique seule l'étude ESPRIT ait collecté des données sur les résultats 30 jours et un an suivant l'intervention chez les patients non diabétiques. La comparaison entre la population diabétique et la population non diabétique sous l'angle des résultats à un an par suite du traitement par l'eptifibatide révèle que les taux de mortalité et d'IM sont du même ordre, tandis que la revascularisation s'est avérée nécessaire chez 16 % de la population diabétique comparativement à 10 % de la population non diabétique.

La présente étude ne compare pas directement l'abciximab et l'eptifibatide. En principe, il serait possible de regrouper les groupes témoins dans ESPRIT concernant l'eptifibatide et dans EPISSENT concernant l'abciximab pour obtenir les taux de base de l'IM, du décès, de la revascularisation et du saignement en ce qui a trait à l'option de la pose de stents seulement. On pourrait par la suite appliquer un modèle décisionnel aux trois groupes : les groupes combinés de la pose de stents, le groupe de l'eptifibatide et le groupe de l'abciximab. Pour procéder de cette façon, les groupes de patients doivent être comparables. Le Dr Eric Cohen a siégé au comité de

direction des deux essais cliniques. Même si les deux essais n'ont pas admis de patients émergents, l'étude EPISTENT a admis des patients devant subir une revascularisation coronaire percutanée élective (prévue) ou urgente (douleur thoracique récente ou continue), tandis que l'essai ESPRIT n'a admis que des patients devant subir une intervention élective sans symptômes réfractaires permanents. L'annexe 11 souligne les différences entre les deux essais cliniques. Étant donné que les caractéristiques des groupes de patients sont différentes, d'où la nécessité d'analyses distinctes, il n'y a pas eu de comparaison entre l'abciximab et l'éptifibatide du point de vue des résultats globaux.

Le D^r Cohen a précisé que l'étude ESPRIT a été amorcée à la suite de l'essai EPISTENT, qui démontrait déjà les bienfaits apparents de l'abciximab chez les porteurs de stents. EPISTENT compte des participants de divers degrés de risque, même si le risque le plus élevé (IM aigu et choc cardiogène) était exclu. Il a semblé contraire à l'éthique d'entreprendre ESPRIT au vu des constatations d'EPISTENT. En raison de contraintes liées au coût cependant, la plupart des établissements de soins restreignent l'emploi de l'abciximab aux patients à risque plus élevé que la moyenne. Il a donc semblé conforme à l'éthique de recruter des patients à risque moyen ou sous la moyenne dans l'étude ESPRIT. Il s'ensuit que le degré de risque dans l'ensemble dans l'essai ESPRIT est inférieur à celui dans l'étude EPISTENT, parce que les patients à risque le plus élevé n'ont pas été admis à l'étude (ce qui ressort d'ailleurs des caractéristiques de base dans les deux essais cliniques). Dans le milieu de pratique du D^r Cohen et à d'autres établissements, l'abciximab est réservé aux patients à risque élevé, alors que l'éptifibatide est administré aux patients à risque moyen ou faible. Dans l'esprit des auteurs, « risque élevé » s'applique principalement aux cas d'IM aigu et de diabète (EC, observations inédites, 2003).

Même si l'IM aigu n'a pas été examiné dans notre étude, de nombreuses autres constatent que les inhibiteurs des GP IIb-IIIa dans la pose de stents sont efficaces dans cette indication. L'étude *Abciximab before Direct angioplasty and stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long term follow-up (ADMIRAL)*⁸² et l'étude *Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients With Acute Myocardial Infarction (STOPAMI)*⁸³ évaluent l'effet de l'abciximab, accompagné ou non de la pose de stents, dans les 48 heures de la survenue d'un IM aigu. Les résultats révèlent que l'abciximab accompagné de la pose de stents est plus efficace que la pose de stents seule.

L'étude *Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC)*⁸⁴, randomisée, non à l'aveugle et multicentrique, compte 2 082 participants souffrant d'IM aigu devant subir l'ACTP seule (n=518), l'ACTP plus abciximab (n=528), la pose de stents seule (n=512) ou la pose de stents accompagnée de l'administration d'abciximab (n=524). Six mois suivant l'intervention, la principale issue d'intérêt (paramètre composite formé du décès, du nouvel infarctus du myocarde, de l'AVC incapacitant et de la revascularisation du vaisseau cible pour cause d'ischémie) est survenue chez 20,0 % des patients soumis à l'ACTP seule, 16,5 % des patients ayant subi l'ACTP accompagnée de l'abciximab, 11,5 % des patients ayant subi la pose de stents et 10,2 % des patients ayant subi la pose de stents accompagnée de l'administration d'abciximab (p<0,001)⁸⁴.

Limites de l'évaluation économique

- La modélisation économique ne prend pas en considération les coûts à long terme de la prise en charge des patients. Tenir compte de ces coûts produirait un RCEI moins favorable. Pour la plupart, les éléments d'information sur l'utilisation des ressources proviennent de l'opinion d'experts. En théorie, une évaluation économique devrait être prospective et porter sur l'utilisation des ressources réelle et les résultats cliniques en milieu de pratique durant une longue période de suivi. Parfois, une telle démarche est impossible.
- En règle générale, la modélisation s'applique à des paramètres dont le comportement a été étudié dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. On ne peut pas nécessairement généraliser ces données à la pratique réelle.
- La présente étude n'a pas envisagé de comparer directement l'abciximab et l'eptifibatide, car les caractéristiques des groupes de patients à l'étude ainsi que celles de la structure des études sont différentes (voir l'annexe 11). Aucun essai clinique ne compare directement l'abciximab et l'eptifibatide.
- Les coûts pris en considération dans la présente analyse sont ceux de l'Ontario, et ils pourraient ne pas être les mêmes dans d'autres provinces. Dans la même veine, certains coûts incorporés à l'analyse sont ceux du SWCHSC, et ils peuvent ne pas être les mêmes dans d'autres hôpitaux.
- Nous n'avons pu déterminer l'effet de diverses durées de séjour hospitalier dans l'analyse économique globale parce que les coûts hospitaliers pris en compte sont des coûts globaux qui n'ont pas été ventilés.
- La morbidité grave n'englobe que les incidents cardiaques. L'incidence de l'AVC, par exemple, n'est pas documentée de façon uniforme dans les essais cliniques pertinents. Les fréquences mentionnées sont peu élevées et n'auraient eu aucun impact sur l'analyse (voir les annexes 50a, 50b et 50c). Brown⁸⁵ a examiné 450 comptes rendus de décès reliés au traitement par un inhibiteur des GP IIb-IIIa, présentés à la FDA dans la période allant du 1^{er} novembre 1997 au 31 décembre 2000 (voir l'annexe 51). Dans son examen, Brown a appliqué un système de cotation normalisé pour évaluer la cause de chaque incident. Tous les décès imputables assurément ou probablement à un inhibiteur des GP IIb-IIIa ont été causés par une hémorragie incontrôlable. D'après ces constatations, il semblerait que les patients traités dans des conditions réelles seraient à risque plus élevé que ceux traités dans les essais cliniques. La prudence s'impose donc dans l'utilisation de ces médicaments. Il serait judicieux de procéder à une surveillance prospective des effets indésirables dans cette population de patients.

5 CONCLUSION

Le présent examen des données probantes économiques confirme la nécessité d'une évaluation économique actuelle des inhibiteurs des GP IIb-IIIa dans un contexte canadien. L'évaluation économique présentée ici révèle que l'eptifibatide et l'abciximab peuvent être considérés comme des traitements d'appoint rentables en vue de limiter les complications à la suite d'une ICP élective ou en urgence. L'analyse coût-efficacité incrémentale de l'abciximab dans la population à l'étude en général indique un coût global plus élevé et de meilleurs résultats que le traitement habituel, dans les limites de la rentabilité selon les critères généralement reconnus. Concernant l'eptifibatide dans la population à l'étude en général et les deux médicaments dans le sous-groupe de la population diabétique, l'analyse met en relief un coût inférieur et de meilleurs résultats que le traitement habituel. À notre avis, il ne serait pas indiqué de comparer directement l'eptifibatide et l'abciximab d'après ces données.

6 RÉFÉRENCES

1. Centre for Chronic Disease Prevention and Control, Health Canada, Canadian Cardiovascular Society, Heart and Stroke Foundation of Canada. *The growing burden of heart disease and stroke in Canada*. Ottawa: Heart and Stroke Foundation of Canada; 2003. Available: http://www.cvdinfobase.ca/cvdbook/CVD_En03.pdf (accessed 2004 Aug 4).
2. *Silent ischemia and ischemic heart disease* [database online]. Dallas: American Heart Association; 2003. Available: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4720>.
3. *The Michigan health & safety coalition consumer report* [database online]. Southfield (MI): Michigan Health and Safety Coalition; 2003. Available: http://www.mihealthandsafety.org/survey_results/consumer_survey_results_6b.html.
4. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA. A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1997;336(12):817-22.
5. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331(8):496-501.
6. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(8):489-95.
7. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Molstad P, Emanuelsson H, Albertsson P, et al. Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(6):1444-51.
8. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(26):1949-56.
9. Kiemeneij F, Serruys PW, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Albertsson P, et al. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: five-year clinical follow-up of Benestent-I trial. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(6):1598-603.
10. Rodriguez A, Bernardi V, Fernandez M, Mauvecin C, Ayala F, Santaera O, et al. In-hospital and late results of coronary stents versus conventional balloon angioplasty in acute myocardial infarction (GRAMI trial). Gianturco-Roubin in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1998;81(11):1286-91.
11. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138(10):777-86.
12. Holmes DR, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984;53(12):77C-81C.
13. Holmes DR, Hirshfeld J, Faxon D, Vlietstra RE, Jacobs A, King SB. ACC Expert Consensus document on coronary artery stents. Document of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(5):1471-82.

14. Spanos V, Stankovic G, Tobis J, Colombo A. The challenge of in-stent restenosis: insights from intravascular ultrasound. *Eur Heart J* 2003;24(2):138-50.
15. Yusuf S. *Evidence based cardiology*. London: BMJ Books; 1998.
16. Ibbotson T, McGavin JK, Goa KL. Abciximab: an updated review of its therapeutic use in patients with ischaemic heart disease undergoing percutaneous coronary revascularisation. *Drugs* 2003;63(11):1121-63.
17. *CPS: compendium of pharmaceuticals and specialties*. 37th ed. Ottawa: Canadian Pharmacists Association;2002.
18. Scarborough RM, Rose JW, Naughton MA, Phillips DR, Nannizzi L, Arfsten A, et al. Characterization of the integrin specificities of disintegrins isolated from American pit viper venoms. *J Biol Chem* 1993; 268(2):1058-65.
19. Kong DF, Califf RM, Miller DP, Moliterno DJ, White HD, Harrington RA, et al. Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. *Circulation* 1998;98(25):2829-35. Available: <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/98/25/2829.pdf> (accessed 2003 Aug 13)
20. Vorchheimer DA, Badimon JJ, Fuster V. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in cardiovascular disease. *JAMA* 1999;281(15):1407-14.
21. Drummond MF, Jefferson TO, BMJ Economic Evaluation Working Party. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ* 1996;313(7052):275-83. Available: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/313/7052/275>.
22. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354(9193):1896-900.
23. Brown RE, Henderson RA, Koster D, Hutton J, Simoons ML. Cost effectiveness of eptifibatid in acute coronary syndromes: an economic analysis of Western European patients enrolled in the PURSUIT trial. *Eur Heart J* 2002;23(1):50-8.
24. Kreatsoulas C, Natarajan MK, Velianou JL, Raco D. Is the routine use of abciximab in percutaneous coronary intervention with stents cost-effective? A cost-effectiveness analysis from a Canadian perspective. *Can J Cardiol* 2000;16 Suppl F:120F.
25. Newman AR, Raco DL, Hillegass WB. Comparative cost-effectiveness of the IIb/IIIa glycoprotein blockade agents in percutaneous coronary intervention [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(2 Suppl A):295A.
26. Zed PJ, Frighetto L, Sunderji R, Marra CA. Cost-effectiveness analysis of abciximab: a Canadian hospital perspective. *Ann Pharmacother* 1998;32(5):536-42.
27. Palmer S, Sculpher M, Philips Z, Robinson M, Ginnelly L, Bakhai A, et al. *A cost-effectiveness model comparing alternative management strategies for the use of glycoprotein IIb/IIIa antagonists in non-ST-elevation acute coronary syndrome*. London: National Institute for Clinical Excellence; 2002. Available: http://www.nice.org.uk/pdf/glycoprotein_modelling_report.pdf (accessed 2003 Nov 27).
28. Jefferson T, Smith R, Yee Y, Drummond M, Pratt M, Gale R. Evaluating the BMJ guidelines for economic submissions: prospective audit of economic submissions to BMJ and The Lancet. *JAMA* 1998;280(3):275-7.
29. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ* 1992;146(4):473-81.

30. EPISTENT Investigators (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting). Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352(9122):87-92.
31. ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356(9247):2037-44.
32. PRICE Investigators. Comparative 30-day economic and clinical outcomes of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use during elective percutaneous coronary intervention: Prairie ReoPro versus Integrilin Cost Evaluation (PRICE) Trial. *Am Heart J* 2001;141(3):402-9.
33. ERASER Investigators. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). *Circulation* 1999;100(8):799-806.
34. Tamburino C, Russo G, Nicosia A, Galassi AR, Foti R, Sciffignano V, et al. Prophylactic abciximab in elective coronary stenting: results of a randomized trial. *J Invasive Cardiol* 2002;14(2):72-9.
35. Stone GW, Moliterno DJ, Bertrand M, Neumann FJ, Herrmann HC, Powers ER, et al. Impact of clinical syndrome acuity on the differential response to 2 glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing coronary stenting: the TARGET Trial. *Circulation* 2002;105(20):2347-54.
36. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, Ellis SG, Ducas J, Kramer JH, et al. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. *N Engl J Med* 1999; 341(5):319-27.
37. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, Cohen E, Burton J, Kleiman N, et al. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. *Lancet* 1999;354(9195):2019-24.
38. Lincoff AM. Potent complementary clinical benefit of abciximab and stenting during percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT trial. *Am Heart J* 2000; 139(2 Pt 2):S46-S52.
39. Islam MA, Blankenship JC, Balog C, Iliadis EA, Lincoff AM, Tchong JE, et al. Effect of abciximab on angiographic complications during percutaneous coronary stenting in the Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Trial (EPISTENT). *Am J Cardiol* 2002;90(9):916-21.
40. Cho L, Marso SP, Bhatt DL, Topol EJ. Optimizing percutaneous coronary revascularization in diabetic women: analysis from the EPISTENT trial. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9(7):741-6.
41. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, Bhatt DL, Tanguay JF, Kleiman NS, et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting trial) diabetic substudy. *Circulation* 1999;100(25):2477-84. Available: <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/100/25/2477.pdf>.
42. O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, Hasselblad V, Lorenz TJ, Kitt MM, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention: the ESPRIT trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(19):2468-73.
43. O'Shea JC, Buller CE, Cantor WJ, Chandler AB, Cohen EA, Cohen DJ, et al. Long-term efficacy of platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention. *JAMA* 2002; 287(5):618-21.

44. Labinaz M, Madan M, O'Shea JO, Kilaru R, Chin W, Pieper K, et al. Comparison of one-year outcomes following coronary artery stenting in diabetic versus nondiabetic patients (from the Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor With Integrilin Therapy [ESPRIT] Trial). *Am J Cardiol* 2002;90(6):585-90.
45. Cohen DJ, O'Shea JC, Pacchiana CM, Levine G, Sarembock I, Slater J, et al. In-hospital costs of coronary stent implantation with and without eptifibatide (the ESPRIT Trial). *Am J Cardiol* 2002;89(1):61-4.
46. *Deaths*. Ottawa: Statistics Canada; 1999.
47. Topol EJ, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Cohen EA, Ferguson JJ, et al. Multi-year follow-up of abciximab therapy in three randomized, placebo-controlled trials of percutaneous coronary revascularization. *Am J Med* 2002;113(1):1-6.
48. Cohen DJ, Breall JA, Ho KK, Kuntz RE, Goldman L, Baim DS, et al. Evaluating the potential cost-effectiveness of stenting as a treatment for symptomatic single-vessel coronary disease. Use of a decision-analytic model. *Circulation* 1994;89(4):1859-74.
49. EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330(14):956-61.
50. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336(24):1689-96.
51. Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, Tchong JE, Ellis SG, Kleiman NS, et al. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta3 blockade with percutaneous coronary intervention. EPIC Investigator Group. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition for Prevention of Ischemic Complication. *JAMA* 1997;278(6):479-84.
52. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SL, et al. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7):1188-95.
53. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T, et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997;96(5):1454-60.
54. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(3):584-9.
55. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(7):1866-73.
56. Mazeika P, Prasad N, Bui S, Seidelin PH. Predictors of angiographic restenosis after coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 2003;145(6):1013-21.
57. Tschoepe D, Roesen P, Kaufmann L, Schauseil S, Kehrel B, Ostermann H, et al. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1990;20(2):166-70.
58. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(3):528-35.
59. Ostermann H, van de Loo J. Factors of the hemostatic system in diabetic patients. A survey of controlled studies. *Haemostasis* 1986;16(6):386-416.

60. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4):229-34.
61. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. *Schedule of benefits: physician services under the Health Insurance Act (July 1, 2003)*. Toronto: The Ministry; 2003.
62. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. *Ontario drug benefit formulary/comparative drug index (Jan 30, 2003)*. Toronto: The Ministry; 2003.
63. Ontario Case Costing Initiative. *Ontario case costing acute inpatient database - fiscal year 2000/2001*. Toronto: Ministry of Health & Long-Term Care; 2002.
64. *PPS pharma publication*. Moncton (NB): Total Pricing System; 2002.
65. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Schedule of benefits for laboratory services (April 1, 1999). In: *Ontario Health Insurance (OHIP): schedule of benefits and fees*. Ottawa: The Ministry; 1999. Available: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohip/sob/lab/lab_mn.html.
66. Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics* 2000;17(5):479-500.
67. Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC, Braun P, McNeil BJ. Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation. A practical approach. *Med Decis Making* 1985;5(2):157-77.
68. Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G, O'Brien BJ. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Med Decis Making* 2002; 22(4):290-308.
69. Stinnett AA, Paltiel AD. Estimating CE ratios under second-order uncertainty: the mean ratio versus the ratio of means. *Med Decis Making* 1997;17(4):483-9.
70. Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* 1998;18(2 Suppl):S68-S80. Available: <http://umg.umdj.edu/smdm/pdf/18-02-S68.pdf> (accessed 2003 Oct 30).
71. Fenwick E, Claxton K, Sculpher M. Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Econ* 2001;10(8):779-87.
72. Zwart-van Rijkom JE, van Hout BA. Cost-efficacy in interventional cardiology; results from the EPISTENT study. *Eur Heart J* 2001;22(16):1476-84.
73. Hillegass WB, Newman AR, Raco DL. Glycoprotein IIb/IIIa receptor therapy in percutaneous coronary intervention and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Estimating the economic implications. *Pharmacoeconomics* 2001;19(1):41-55.
74. Mark DB, Talley JD, Topol EJ, Bowman L, Lam LC, Anderson KM, et al. Economic assessment of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition for prevention of ischemic complications of high-risk coronary angioplasty. *Circulation* 1996;94(4):629-35. Available: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/94/4/629>.
75. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Dirschinger J, Mehilli J, Schuhlen H, et al. Prognostic value of the modified american college of Cardiology/American heart association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1999;100(12):1285-90.
76. Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann FJ, Schomig A. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol* 1999;83(12):1617-22.

77. Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, Akiyama T, Reimers B, Finci L, et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(3):651-9.
78. Koning R, Eltchaninoff H, Commeau P, Khalife K, Gilard M, Lipiecki J, et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for small coronary arteries: in-hospital and 6-month clinical and angiographic results. *Circulation* 2001;104(14):1604-8.
79. Doucet S, Schaliij MJ, Vrolix MC, Hilton D, Chenu P, de Bruyne B, et al. Stent placement to prevent restenosis after angioplasty in small coronary arteries. *Circulation* 2001;104(17):2029-33.
80. Mark DB, Lam LC, Lee KL, Jones RH, Pryor DB, Stack RS, et al. Effects of coronary angioplasty, coronary bypass surgery, and medical therapy on employment in patients with coronary artery disease. A prospective comparison study. *Ann Intern Med* 1994;120(2):111-7.
81. Lage MJ, Barber BL, McCollam PL, Bala M, Scherer J. Impact of abciximab versus eptifibatide on length of hospital stay for PCI patients. *Cathet Cardiovasc Interventions* 2001;53(3):296-303.
82. Collet JP, Montalescot G, Lesty C, Mishal Z, Soria J, Choussat R, et al. Effects of abciximab on the architecture of platelet-rich clots in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Circulation* 2001;103(19):2328-31.
83. Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343(6):385-91.
84. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346(13):957-66.
85. Brown DL. Deaths associated with platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor treatment. *Heart* 2003;89(5):535-7.
86. Cardiac Care Network of Ontario. *Cardiac Care Network of Ontario - Statistical Reports (January 2003)*. Toronto: The Network; 2003.
87. *The Ontario cardiac rehabilitation pilot project: report and recommendations*. Toronto: Cardiac Care Network of Ontario; 2002. Available: http://www.ccn.on.ca/rehabpublic/FinalReport_PDF_Sept30_02_FINALpassword.pdf.
88. Cardiac Care Network of Ontario. *Cardiac Care Network of Ontario - Statistical Reports (February 2003)*. Toronto: The Network; 2003.

ANNEXE 1a : Recherche documentaire en vue de l'étude méthodique des données économiques probantes

Legend:

!	Explode the search term.
?	Truncation symbol, one character.
*	Truncation symbol, any number of characters.
()	Proximity operator. Words must be adjacent.
N	Terms are near each other, in any order
#N	Terms are near each other, specified number of words.
Next	Proximity operator. Words must be adjacent.
ti	Search in record title.
ab	Search in record abstract.
de	Descriptor i.e subject heading
ME	Medical subject heading.
MeSH	Medical subject heading.
RN	Registry number

Databases

DIALOG®

MEDLINE®
(1966-2003/Jan W3)
EMBASE®
(1974-2003/Jan W3)
BIOSIS Previews®
(1969-2003/Jan W3)
PASCAL
(1973-2003/Jan W3)

DIALOG® Alerts:
MEDLINE®
EMBASE®
BIOSIS Previews®

Search and updates on PubMed and the Cochrane Library (CD-ROM, 2003, 2004)

Web sites of HTA and related agencies, trial registers and other databases were searched for grey literature.

For eg: NICE, AHRQ; University of York NHS Centre for Reviews and Dissemination – CRD database; LILACS; National Research Register; CMA Infobase;

One Search on DIALOG® System

1. platelet glycoprotein gpiib-iiia complex/de
[MEDLINE]
2. glycoprotein iib/de OR glycoprotein iiia/de
[EMBASE]
3. abiciximab/de or eptifibatide/de or tirofiban/ de
[BIOSIS, EMBASE]
4. abciximab/ti,ab or reopro/ti,ab or eptifibatide/ti,ab or integrilin/ti,ab or
5. intigrilin/ti,ab or integrilin/ti,ab
6. (gp? or glycoprotein?)(iib or 2b))/ti,ab
7. gpiib/ti,ab or gp2b/ti,ab or glycoproteiniib/ti,ab or glycoprotein2b/ti,ab
8. RN=143653-53-6 or RN=144494-65-5 or RN=188627-80-7
9. s1:s8
10. angina pectoris!/de or exp myocardial ischemia!/ or angina, unstable/ or coronary disease!/ or myocardial infarction!/de or coronary restenosis/de
[MEDLINE]
11. angina pectoris!/ or heart infarction!/de or heart muscle ischemia/de or restenosis/de or coronary artery disease!/de
[EMBASE]
12. myocardial ischemia!/de or heart attack/de or heart failure/de
13. angina pectoris!/de or myocardial infarction/de or stable angina/de or stable angina pectoris/de or unstable angina/de or unstable angina pectoris/de or coronary disease!/de or restenosis/de
[BIOSIS]
14. unstable(angina/ti,ab or stable(angina/ti,ab or heart()infarction?/ti,ab or coronary()disease?/ti,ab or coronary()syndrome?/ti,ab or restenosis/ti,ab

15. angioplasty, transluminal, percutaneous coronary!/de or catheter, ablation/de or angioplasty, balloon!/de
16. stents/de and coronary/ti,ab [MEDLINE]
17. percutaneous transluminal angioplasty/de or transluminal coronary angioplasty/de or coronary stent/de or artery catheterization/de or heart muscle revascularization/de or coronary artery recanalization/de [EMBASE]
18. percutaneous transluminal coronary angioplasty/ or coronary stenting/ or coronary stent/ [BIOSIS Previews]
19. pci/ti,ab or percutaneous(coronary) intervention?/ti,ab
20. balloon()angioplast?/ti,ab
21. PTCA/ti,ab
22. ((coronary or heart or balloon or percutaneous) (2N) (angioplast? or stent? or intervention? or revascularization? or recanalization?)/ti,ab
23. ((atherectomy, coronary!/de or coronary(1n)atherectom?) and (directional or rotational or extraction?)/ti,ab
24. catheter()ablation?/ti,ab
25. s10:s24
26. economics!/ or quality of life/de or quality-adjusted life years/de or costs-and-cost analysis!/de or or health economics/ or budgets/ or economics, medical/ or economics, pharmaceutical/ or economics, hospital/ [MEDLINE]
27. cost-effectiveness analysis/de or cost minimization analysis/de or cost-benefit analysis/de or cost utility analysis/de or economic- evaluation/de or health care cost/de or quality adjusted life year/de [EMBASE]
28. economics/de or economic factors/de or economic impact/de or economic value/de or cost/de or cost analysis/de or cost effectiveness/de or cost savings/de or costs/de or quality of life/de or health care cost/de or pharmacoeconomics/de [BIOSIS]
29. economic?/ti,ab or cost?/ti,ab or price?/ti,ab or pricing/ti,ab or expenditure?/ti,ab or budget?/ti,ab or

- QOL/ti,ab or qaly/ti,ab or quality()adjusted life()year?/ti,ab or cost(2N)effect?/ti,ab or cost (2N) benefit?/ti,ab or cost(2N) utilit?/ti,ab or pharmacoeconomic?/ti,ab
30. willingness(2N) pay/ti,ab or value (3N) life/ti,ab
31. s26:s30
32. s9 and s25 and s31
33. human? or people or person?
34. s32 and s33
35. RD s34

*Total Hits 504 unique records
 MEDLINE 159 records
 EMBASE 276 records
 BIOSIS Previews 64 records
 PASCAL 5 records*

Search performed on January 27, 2003. Regular alerts set up using same subject headings (except in EMBASE alerts).

The Cochrane Library (CD-ROM)

The numerical drug qualifiers were not used for the Cochrane search as they are ignored by the software used by the Cochrane Library.

- 1 Platelet Glycoprotein GPIIb-IIIa Complex single term (MeSH)
- 2 (abciximab or integrilin or integrelin or tirofiban or aggrastat or glycoprotein*)
- 3 (gpiib or glycoproteiniib* or gp2b* or glycoprotein2b*)
- 4 (glycoprotein next iib*) or (gp next iib*)
- 5 (#1 or #2 or #3 or #4)
- 6 MYOCARDIAL ISCHEMIA explode tree 1 (MeSH)
- 7 ANGINA UNSTABLE explode tree 1 (MeSH)
- 8 CORONARY DISEASE explode tree 1 (MeSH)
- 9 (myocardi* next infarct*)
- 10 (heart next attack*)
- 11 ((coronary next disease*) or (coronary next syndrome*))
- 12 (unstable next angina)
- 13 (#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #11 or #12)
- 14 (#5 and #13)
- 15 ATHERECTOMY CORONARY single term (MeSH)
- 16 CATHETER ABLATION single term (MeSH)

- 17 ANGIOPLASTY TRANSLUMINAL
PERCUTANEOUS CORONARY single
term (MeSH)
- 18 MYOCARDIAL
REVASCULARIZATION explode tree
2 (MeSH)
- 19 STENTS single term (MeSH) and coronary
- 20 (((percutaneous next coronary next
intervention*) or (percutaneous next
transluminal next coronary next angioplasty)
or ptca or pci or (balloon next angioplast*))
- 21 (#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20)

22 # 13 and #21

23 #5 and #22

**HEED:Health Economic Evaluations
Database, 2003, 2004**

Same keywords as the original DIALOG® search
78 records

PubMed

PubMed updates were performed periodically to
retrieve pre-Medline and additional references.

ANNEXE 1b : Recherche documentaire en vue de l'étude méthodique des données cliniques

Legend:

exp	Explode the search term. Retrieve the search .
?	Truncation symbol, one character.
\$	Truncation symbol, any number of characters.
adj	Proximity operator. Words must be adjacent. Terms are near each other, in any order
adj#	Terms are near each other, specified number of words.
tw	Textwords
/	Descriptor i.e subject heading
ME	Medical subject heading.
MeSH	Medical subject heading.
rn	Registry number
mp	Search in major headings including title, keywords, subject headings, abstract, heading word, registry number

Databases

Ovid Technologies, Inc:

MEDLINE[®]

EMBASE[®]

BIOSIS Previews[®]

Current Contents[®]

HealthSTAR[®]

DIALOG[®] Alerts:

MEDLINE[®]

EMBASE[®]

BIOSIS Previews[®]

Search and updates on PubMed and the Cochrane Library (CD-ROM, 2001-2004, Issue 1)

Web sites of HTA and related agencies, trial registers and other databases were searched for grey literature.

For e.g.: NICE, AHRQ; University of York NHS Centre for Reviews and Dissemination – CRD database; LILACS; National Research Register; CMA Infobase;

Multiple-file Search on OVID Technologies

1. exp platelet glycoprotein gpiib-iiiia complex/
[MEDLINE]
2. exp glycoprotein iib/ OR glycoprotein iiiia/
[EMBASE]
3. abiciximab/ or eptifibatide/ or tirofiban/
[BIOSIS, EMBASE]
4. (abciximab or reopro).mp.
5. (eptifibatide or integrilin or intigrilin).mp.
6. (gpiib\$ or gp2b\$ or glycoproteiniib\$ or glycoprotein2b\$).mp.
7. 143653-53-6.rn. or 144494-65-5.rn. or 188627-80-7.rn.
8. (tirofiban or abciximab or eptifibatide or reopro or aggrastat or integrelin or integrilin).tw,mp.
9. ((gp or glycoprotein) adj iib).mp.
10. or/1-9
11. exp myocardial ischemia/ or angina, unstable/ or exp coronary disease/ or myocardial infarction/ [MEDLINE]
12. unstable angina pectoris/ or exp heart infarction/ or exp heart muscle ischemia/ or restenosis/ or exp coronary artery disease/
[EMBASE]
13. exp myocardial ischemia/ or heart attack/ or heart failure/
14. coronary atherosclerosis/ or coronary restenosis/ or unstable angina/ or unstable angina pectoris/
[BIOSIS]
15. unstable angina.mp, tw.or restenosis.mp or heart adj3 attack\$.mp,tw or coronary disease\$.mp,tw. or myocardial infarct\$
16. or/11-15
17. exp angioplasty, transluminal, percutaneous coronary/
18. exp stents/ and coronary.mp.
[MEDLINE]
19. percutaneous transluminal angioplasty/ or coronary stent/ [EMBASE]

20. percutaneous transluminal coronary angioplasty/ or coronary stenting/ or coronary stent/ [BIOSIS]
21. ((pci or percutaneous adj coronary adj intervention\$).mp, tw.
22. ((balloon adj angioplast\$).mp, tw.
23. PTCA.mp.
24. percutaneous transluminal coronary angioplast\$.mp,tw.
25. exp atherectomy, coronary/ [MEDLINE]
26. (coronary adj atherectomy).mp,tw.
27. (directional or rotational or extraction).mp, tw.
28. ((24 or 25) and 26)
29. (transluminal adj extraction atherectomy).mp.
30. (transluminal adj extraction adj catheter\$).mp.
31. or/19-23, 27-30
32. 16 and 31
33. 32 and 10
34. exp meta analysis/ or exp clinical trial/ or placebo/ major clinical study/ or exp controlled study/ or crossover procedure/ or exp comparative study/ or exp evidence based medicine/ [EMBASE]
35. meta-analysis/ or clinical trial/ or placebo/ or randomized clinical trial/ or randomized controlled trial/ or comparative study/ or evidence-based medicine/ [BIOSIS]
36. exp clinical trials/ or meta analysis/ or comparative study/ or evidence based medicine/ or cross-over studies/ or meta-analysis.pt. or controlled clinical trial.pt.or randomized controlled trial.pt. or exp epidemiologic research design/ [MEDLINE]
37. (meta analysis or metaanal\$ or meta analy\$).mp.tw.
38. crossover\$.mp,tw. or cross-over\$.mp,tw.
39. controlled clinical trial\$.tw,mp.
40. (research adj2(integrati\$ or overview)).tw,mp.
41. (quantitative adj2 (review\$ or overview\$ or synthes?s)).tw,mp.

42. ((methodologic or systematic or collaborative) adj2 (review\$ or overview\$)).tw,mp.
43. (multicent\$ adj stud\$).tw,mp.
44. (multicent\$ adj trial\$).tw,mp.
45. comparative adj stud\$.tw,mp.
46. ((singl\$ or doubl\$ or treble\$ or tripl\$) adj5 (blind\$ or mask\$ or dumm\$)
47. (placebo\$ or prospectiv\$ or random\$ or rct\$).mp,tw.
48. or/34-47
49. 33 and 48
50. human\$ or people or person\$.tw,mp
51. 49 and 50
52. remove duplicates from 51

*Total hits 781 records
 MEDLINE 126 records
 EMBASE 644 records
 BIOSIS Previews 6 records
 HealthSTAR 3 records
 Current Contents 2 records*

Search performed 14 November 2001..

DIALOG® Alerts

*Bi-weekly alerts were set up for MEDLINE®
 EMBASE®, BIOSIS Previews® on the
 DIALOG® system.*

1. Platelet glycoprotein gpiib-iiia complex/de or glycoprotein iib/ or glycoprotein iiia/ [MEDLINE, EMBASE]
2. abciximab/de or eptifibatide/de or tirofiban/ de [BIOSIS, EMBASE]
3. RN=143653-53-6 OR RN=144494-65-5 OR RN=188627-80-7
4. abciximab/ti,ab or reopro/ti,ab or aggrastat/ti,ab or integrilin/ti,ab
5. gpiib?/ti,ab or gp2b? or glycoproteiniib? or glycoprotein2b?
6. tirofiban/ti,ab or aggrastat/ti,ab or eptifibatide/ti,ab
7. gp(1n)iib? or glycoprotein(1n)iib? or gp(1n)2b? or glycoprotein(1n)2b?
8. S1:S7 (*adds sets together*)
9. angina, unstable/de or coronary disease!/de or myocardial infarction!/de

- [MEDLINE]
10. myocardial ischemia!/de or heart attack/de or heart failure/de or coronary restenosis/de or unstable angina/de or unstable angina pectoris/de [BIOSIS]
 11. coronary()restenosis/ti,ab or unstable(angina/ti,ab)
 12. S9:S11 (*adds sets together*)
 13. angioplasty, transluminal, percutaneous coronary/de [MEDLINE]
 14. percutaneous transluminal coronary angioplasty/de or coronary stenting/de or coronary stent/de or percutaneous transluminal angioplasty/de [BIOSIS]
 15. pci/ti,ab or coronary()intervention? or coronary()angioplast?
 16. atherectomy, coronary!/de
 17. transluminal()extraction()atherectom?/ti, ab
 18. transluminal()extraction()catheter?/ti,ab
 19. stents!/de and coronary
 20. s13:s19 (*adds sets together*)
 21. meta-analysis/de or clinical trial!/de or placebo/de or randomized clinical trial/de or comparative study/de or randomized controlled trial/de or evidence-based medicine/de [BIOSIS]
 22. clinical trials!/de or evidence based medicine/de or epidemiologic research design!/de or dt=meta-analysis or dt=controlled clinical trial or dt=randomized controlled trial [MEDLINE]
 23. meta(1n)analy? or metaanaly? or meta()analy?
 24. crossover? or cross-over?
 25. ((singl? or doub? or trebl? or tripl?)(5n)(blind? or mask? or dumm?))
 26. placebo? or prospectiv? or random? or rct?
 27. s21:s26 (*adds sets together*)
 28. human? or people? or person?
 29. s8 and s12 and s20 and s27 and s28

The Cochrane Library (CD-ROM)

The numerical drug qualifiers were not used for the Cochrane search as they are ignored by the

software used by the Cochrane Library. Clinical trial filter excluded from the search.

1. Platelet Glycoprotein GPIIb-IIIa Complex:ME
2. (abciximab or integrilin or integrelin or tirofiban or aggrastat or glycoprotein*)
3. (gpiib or glycoproteiniib*)
4. (glycoprotein next iib*) or (gp next iib*)
5. (#1 or #2 or #3 or #4)
6. MYOCARDIAL ISCHEMIA explode tree 1 (MeSH)
7. ANGINA UNSTABLE explode tree 1 (MeSH)
8. (myocardi* next infarct*)
9. (heart next attack*)
10. ((coronary next disease*) or (coronary next syndrome*))
11. (unstable next angina)
12. (#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #11)
13. (#5 and #12)
14. ATHERECTOMY CORONARY single term (MeSH)
15. CATHETER ABLATION single term (MeSH)
16. ANGIOPLASTY TRANSLUMINAL PERCUTANEOUS CORONARY single term (MeSH)
17. MYOCARDIAL REVASCULARIZATION explode tree 2 (MeSH)
18. STENTS single term (MeSH) and coronary
19. (((percutaneous next coronary next intervention*) or (percutaneous next transluminal next coronary next angioplasty) or ptca or pci or (balloon next angioplast*))
20. (#15 or #16 or #17 or #18 or #19)
21. # 13 and #20

PubMed

PubMed updates were performed periodically using same MeSH headings and keywords as MEDLINE® to retrieve pre-Medline and additional references

ANNEXE 1c : Recherche documentaire du Centre de recherche HOPE

Limits:	English only, humans only
Publication type:	randomized controlled trials
Publication years:	1993 to 2004
Age group:	adults
Text words:	abciximab (ReoPro [®]) eptifibatide (Integrilin [®]) tirofiban (Aggrastat [®]) glycoprotein IIb/IIIa inhibitors percutaneous coronary intervention (PCI) stenting
Databases:	BIOSIS Previews Current Contents EMBASE MEDLINE University of York Center for Reviews and Dissemination

ANNEXE 2 : Liste de vérification de la qualité du BMJ

Élément		Oui	Non
Structure de l'étude			
1	La question de recherche est énoncée.		
2	L'importance économique de la question de recherche est précisée.		
3	Les perspectives de l'analyse sont clairement indiquées et justifiées.		
4	Le bien-fondé du choix des programmes ou interventions faisant l'objet de la comparaison est indiqué.		
5	Les options faisant l'objet de la comparaison sont précisément décrites.		
6	Le type d'évaluations économiques est indiqué.		
7	Le choix du type d'évaluations économiques en fonction de la question de recherche est motivé.		
Collecte des données			
8	Les sources des estimations de l'efficacité pratique sont indiquées.		
9	Les caractéristiques de la structure de l'étude et les résultats quant à l'efficacité pratique sont mentionnés s'il s'agit d'une seule étude.		
10	La méthode de synthèse des données ou la méta-analyse des estimations (s'il s'agit d'un examen d'études sur l'efficacité pratique) sont décrites.		
11	Les principaux paramètres d'intérêt de l'évaluation économique sont mentionnés.		
12	Les méthodes d'estimation des états de santé et d'autres effets bénéfiques sont présentées.		
13	Les caractéristiques des personnes évaluées sont précisées.		
14	Les variations de la productivité (si celle-ci est prise en compte) sont rapportées de façon distincte.		
15	La pertinence de la variation de la productivité en rapport avec la question de recherche est abordée.		
16	Les quantités de ressources sont mentionnées de façon distincte des coûts unitaires.		
17	Les méthodes d'estimation des quantités et des coûts unitaires sont présentées.		
18	La devise et l'information sur les prix sont consignées.		
19	L'indexation des prix au regard de l'inflation ou les taux de change sont précisés.		
20	Les caractéristiques des modèles sont indiquées.		
21	Le bien-fondé du choix du modèle et des principaux paramètres est indiqué.		
Analyse et interprétation des résultats			
22	L'horizon temporel des coûts et des avantages est indiqué.		
23	Le taux d'actualisation est précisé.		
24	Le choix du taux est justifié.		
25	Si les coûts ou les avantages ne sont pas actualisés, le motif est indiqué.		
26	Les tests statistiques et les intervalles de confiance applicables aux		

	données stochastiques sont indiqués.		
27	La méthode choisie en matière d'analyse de sensibilité est indiquée.		
28	Le choix des variables soumises à l'analyse de sensibilité est justifié.		
29	Les fourchettes de variation des variables sont précisées.		
30	Des options pertinentes sont comparées.		
31	L'analyse incrémentale est présentée.		
32	Les principaux paramètres sont présentés de façon globale et de façon distincte.		
33	La réponse à la question de recherche est indiquée.		
34	Des conclusions sont tirées des résultats présentés.		
35	Les conclusions sont accompagnées des limites.		

ANNEXE 3 : Résultats de l'évaluation de la qualité

	Zed	Newman	Kreatsoulas	Brown	Palmer
Structure de l'étude					
La question de recherche est énoncée.	O	N	O	O	O
L'importance économique de la question de recherche est précisée.	O	N	O	O	O
La perspective de l'analyse est indiquée et motivée.	O	N	O	O	O
Le bien-fondé du choix des programmes ou interventions faisant l'objet de la comparaison est indiqué.	N	N	N*	N*	O
Les options faisant l'objet de la comparaison sont décrites.	N	N	N*	N*	O
Le type d'évaluations économiques choisi est indiqué.	O	O	N	O	N
Le choix du type d'évaluations économiques est justifié en rapport avec la question de recherche.	N	N	N	O	N
Collecte des données					
La source d'information des estimations de l'efficacité pratique est indiquée.	O	O	O	O	O
Les caractéristiques de la structure de l'étude et les résultats sur l'efficacité pratique sont mentionnés (s'il s'agit d'une seule étude).	S/O	S/O	N	O	S/O
La méthode de synthèse des données ou la méta-analyse des estimations sont présentées (si l'étude examine plusieurs études sur l'efficacité pratique).	I	N	S/O	S/O	N#
Le principal paramètre d'intérêt de l'évaluation économique est indiqué.	O	O	O	O	O
Les méthodes d'estimation des états de santé et autres avantages sont précisées.	O	O	N	O	O
Les caractéristiques des personnes évaluées sont mentionnées.	O	N	N	O	O
La variation de la productivité (le cas échéant) est mentionnée de façon distincte.	S/O	N	S/O	S/O	S/O
La pertinence de la variation de la productivité au regard de la question à l'étude est abordée.	S/O	N	S/O	S/O	S/O
La quantité des ressources et les coûts unitaires sont indiqués de façon distincte.	N	N	N	O	N
Les méthodes d'estimation des quantités et des coûts unitaires sont présentées.	O	N	N	O	O
L'information sur la devise et les prix est consignée.	O	N	O	O	O
L'indexation des prix en fonction de l'inflation ou les taux de change sont indiqués.	O	N	N	O	O
Les caractéristiques des modèles utilisés sont précisées.	O	N	S/O	O	O

	Zed	Newman	Kreatsoulas	Brown	Palmer
Le choix du modèle et des principaux paramètres de la modélisation est justifié.	O	N	S/O	O	O
Analyse et interprétation des résultats					
L'horizon temporel des coûts et des avantages est indiqué.	O	N	N	O	O
Le taux d'actualisation est mentionné.	S/O	N	N	O	O
Le choix du taux est motivé.	S/O	N	N	O	O
Si les coûts ou les avantages ne sont pas actualisés, ce choix est motivé.	O	N	N	S/O	S/O
Les tests statistiques et les intervalles de confiance applicables aux données stochastiques sont indiqués.	N	N	N	O	O
La méthode choisie en matière d'analyse de sensibilité est indiquée.	O	N	N	N	N
Le choix des variables soumises à l'analyse de sensibilité est justifié.	O	N	N	O	O
Les fourchettes de variation des variables sont précisées.	O	N	N	O	O
Des options pertinentes sont comparées.	N [§]	N	N	O	O
L'analyse incrémentale est présentée.	O	O	O	O	O
Les principaux paramètres sont présentés de façon globale et de façon distincte.	O	O	N	O	O
La réponse à la question de recherche est indiquée.	O	N	N	O	O
Des conclusions sont tirées des résultats présentés.	O	O	O	O	O
Les conclusions sont accompagnées des limites.	O	I	I	O	O
Somme des réponses N et I	7	27	22	3	5

O=oui; N=non; I=incertain; S/O=énoncé non applicable dans ce cas; *évaluation économique effectuée en parallèle avec un ECR (le protocole de l'essai et les résultats cliniques ont été publiés dans un autre article); [§]l'auteur ne peut repérer d'évaluations économiques semblables à comparer avec cette étude; #la méthode de synthèse des données est présentée dans l'étude méthodique connexe.

Dans le cas de Brown et ses collaborateurs²³, il s'agit d'une analyse coût-efficacité dans le cadre d'un ECR. À cinq des sept questions concernant la structure de l'étude, la réponse est « oui ». La question de recherche, l'importance économique de la question de recherche ainsi que la perspective de l'analyse sont mentionnées. À l'instar de Bakhai et ses collègues, les auteurs ne décrivent pas en détail le comparateur et ne motivent pas le choix du comparateur. Les caractéristiques de l'ECR ont paru dans un autre article. Cette étude satisfait à tous les critères de la collecte de données. La structure de l'étude, les résultats et la source d'information sur l'efficacité pratique dans l'ECR sont précisés. La méthode et la source du principal paramètre et de l'estimation de l'efficacité pratique sont présentées dans l'étude. L'étude respecte également les critères concernant la détermination des coûts et la modélisation. La réponse à 12 des 13 questions de la section de l'analyse et de l'interprétation est « oui ». L'étude aborde la question de l'actualisation des coûts et des avantages. L'actualisation et l'analyse de sensibilité

ont été également mises à l'épreuve concernant l'incertitude, mais la méthode de l'analyse de sensibilité n'est pas indiquée.

Zed et ses collaborateurs²⁶ ont procédé à une analyse coût-efficacité selon un modèle analytique décisionnel. Concernant la structure de l'étude, la réponse à quatre des sept questions de la section est « oui ». La question de recherche, l'importance économique de la question de recherche et la perspective de l'analyse sont mentionnées. Les comparateurs des trois ECR pris en compte dans la modélisation sont indiqués. Le bien-fondé du choix du comparateur et les détails concernant le comparateur ne sont pas indiqués. L'étude respecte neuf des 11 critères de la section de la collecte des données. Les auteurs ne rapportent pas de façon distincte les quantités de ressources et les coûts unitaires et ne mentionnent pas la méthode de synthèse des données. La réponse à dix des 12 questions à la section de l'analyse et de l'interprétation des résultats est « oui ». L'étude aborde la question de l'actualisation des coûts et des avantages. L'actualisation et l'analyse de sensibilité sont mises à l'épreuve pour évaluer l'incertitude, mais les intervalles de confiance ne sont pas mentionnés eu égard aux données stochastiques. Il n'y a pas de comparaison entre les résultats de l'étude et ceux d'autres études examinant les mêmes paramètres d'intérêt en l'absence d'évaluations économiques canadiennes semblables.

Le modèle coût-efficacité NICE utilisé par Palmer et ses collègues²⁷, est en fait une analyse coût-utilité par modélisation analytique décisionnelle. La réponse à cinq des sept énoncés de la section sur la structure de l'étude est « oui ». L'étude mentionne la question de recherche, l'importance économique de la question de recherche ainsi que la perspective de l'analyse. Le comparateur est décrit et le motif de ce choix est indiqué. Les QALY sont le paramètre d'intérêt de l'étude; le type d'évaluations économiques n'est pas mentionné. Le motif du choix du type d'évaluations économiques n'est pas abordé. La réponse à neuf des 11 énoncés concernant la collecte des données est « oui ». La source d'information de l'évaluation de l'efficacité pratique et des coûts est mentionnée. La mesure et l'estimation des avantages sont précisées en détail. Aucun détail n'est indiqué concernant la méthode de méta-analyse des estimations, mais la synthèse des données a été effectuée dans le cadre d'une étude méthodique clinique connexe. Concernant les coûts, les quantités des ressources ne sont pas indiquées séparément des coûts unitaires. Les coûts unitaires sont tirés d'autres essais cliniques menés au Royaume-Uni. L'année de la devise et des prix est indiquée. Les modèles sont décrits. La réponse à 12 des 13 énoncés sur l'analyse et l'interprétation des résultats est « oui ». L'étude a pris en compte l'actualisation des coûts et des avantages. Bien des facteurs sont étudiés dans l'analyse de sensibilité, quoique la méthode ne soit pas précisée. Les options faisant l'objet de la comparaison sont pertinentes.

Dans le cas de Kreatsoulas et ses collègues²⁴, il s'agit du résumé d'une analyse coût-efficacité en parallèle à un ECR. La réponse à quatre des sept énoncés concernant la structure de l'étude est « oui ». Le résumé satisfait à trois critères concernant la question de recherche. Les détails sur les options de rechange sont absents, et la source d'information sur l'efficacité pratique est l'étude EPIDENT. Le type d'évaluation économique n'est pas précisé. Le RCEI est indiqué, quoique la méthode analytique décrite correspond à une analyse coût-avantages. À la section de la collecte des données, le résumé respecte trois des neuf critères. Il indique la source d'information sur l'efficacité pratique, le principal paramètre d'intérêt de l'évaluation économique et l'année de la devise. Par contre, le résumé ne dit rien sur les aspects de l'étude, la mesure et l'estimation des avantages et la détermination des coûts. La réponse à deux des 11 énoncés dans cette section est

« oui ». Le résumé ne renferme que le RCEI et la conclusion. L'étude comporte une analyse de sensibilité sans que la méthode et les caractéristiques soient mentionnées. Le résumé est muet sur l'actualisation des coûts et des avantages, l'actualisation ou les intervalles de confiance des données stochastiques. Il ne compare pas les résultats à ceux d'autres études ni n'évalue la rentabilité de l'abciximab durant l'ICP.

En ce qui concerne Newman et ses collaborateurs²⁵, il s'agit du résumé d'une analyse coût-efficacité selon un modèle analytique décisionnel. La réponse à un des sept énoncés sur la structure de l'étude est « oui ». Le type d'évaluations économiques est indiqué, mais le motif de ce choix ne l'est pas. La question de recherche, l'importance économique de la question de recherche ainsi que la perspective ne sont pas mentionnées. Les comparateurs ne sont pas décrits et le choix des comparateurs n'est pas motivé. Concernant la collecte des données, le résumé respecte trois des 13 critères. Il précise la source d'information sur l'efficacité pratique, le principal paramètre d'intérêt de l'évaluation économique et il aborde les méthodes d'estimation des états de santé et des autres avantages. Les autres aspects de la collecte des données ne sont pas précisés. La réponse à trois des 11 énoncés de cette section est « oui ». Le résumé présente les principaux paramètres de façon globale et de façon ventilée, et les résultats de l'analyse incrémentale. Cependant, l'étude ne dit rien de l'actualisation en fonction du moment de la détermination des coûts et des avantages. La démarche quant à l'estimation de l'incertitude, comme l'analyse de sensibilité et les intervalles de confiance concernant les données stochastiques, n'est pas abordée. L'étude ne compare pas ses résultats à ceux d'autres études examinant des paramètres semblables, de sorte qu'il est difficile de savoir si les conclusions sont appropriées. La question de recherche n'est pas mentionnée.

ANNEXE 4 : Résultats de l'étude ESPRIT 48 heures, 30 jours et un an suivant l'intervention

	Eptifibatide (n=1 040)	Stent seulement (n=1 024)	Signification	Sources d'information
30 jours				
Décès, IM, revascularisation urgente (paramètre composite)	6,8 % (n=71)	10,5 % (n=106)	p=0,0030	figure 4, chercheurs ESPRIT ³¹
Décès, IM	6,4 % (n=66)	10,2 % (n=103)	p=0,0014	figure 4, chercheurs ESPRIT ³¹
Décès	0,4 % (n=4)	0,6 % (n=6)	S/O	tableau 2, O'Shea ⁴²
IM	6,2 % (n=64)	9,7 % (n=99)	S/O	tableau 2, O'Shea ⁴²
IM grande ampleur	2,9 % (n=30)	4,3 % (n=44)	S/O	calculés selon les constatations 48 heures suivant l'intervention
Revascularisation du vaisseau cible	1,9 % (n=20)	2,3 % (n=24)	S/O	tableau 2, O'Shea ⁴²
1 an⁴³				
Décès, IM, RVC (paramètre composite)	17,5 % (173/988)	22,1 % (216/976)	p=0,007	figure 2B, texte ⁴³
Décès, IM	8,0 % (79/988)	12,4 % (121/976)	p=0,001	figure 2A, texte ⁴³
Décès	1,4 % (14/988)	2 % (20/976)	p=0,28	texte (page 620) ⁴³
1 an⁴⁴				
Décès, IM, RVC (paramètre composite)	17,1 % (178/1 039)	21,6 % (221/1 022)	S/O	tableau 3
Décès, IM	8,0 % (83/1 039)	12,2 % (125/1 022)	S/O	tableau 3
Décès	1,3 % (14/1 039)	2,0 % (20/1 022)	S/O	tableau 3
IM	69/1 039	105/1 022	S/O	calcul (décès, décès IM)
RVC	11,3 % (117/1 039)	12,6 % (129/1 022)	S/O	tableau 3

IM=infarctus du myocarde; RVC=revascularisation du vaisseau cible; S/O=sans objet.

ANNEXE 5 : Données cliniques provenant de l'étude ESPRIT

Eptifibatide	ICP à 30 jours	ICP : 31 à 364 jours (déduction mathématique)	ICP à un an
Décès	4/1 040	10/1 036	14/1 039
IM	64/1 040	5/1 036	69/1 039
IM grande ampleur	30/1 040	S/O	S/O
Revascularisation (en urgence à 30 jours, vaisseau cible à un an)	20/1 040	97/1 036	117/1 039
Saignement majeur	13/1 040	S/O	S/O
Stent seulement	ICP à 30 jours (n=1 024)	ICP : 31 à 364 jours (déduction mathématique)	ICP à un an (n=1 022)
Décès	6/1 024	14/1 018	20/1 022
IM	99/1 024	6/1 018	105/1 022
IM grande ampleur	44/1 024	S/O	S/O
Revascularisation (en urgence à 30 jours, vaisseau cible à un an)	24/1 024	105/1 018	129/1 022
Saignement majeur	4/1 024	S/O	S/O

IM=infarctus du myocarde; S/O=sans objet.

ANNEXE 6 : Résultats de l'étude EPISTENT 30 jours et un an suivant l'intervention

	Abciximab+stent (n=794)	Stent seulement (n=809)	Signification	Sources d'information
30 jours				
Décès, IM, revascularisation urgente (paramètre composite)	5,3 % (n=42)	10,8 % (n=87)	p<0,001	figure 2, EPISTENT ³⁰
Décès	0,3 % (n=2)	0,6 % (n=5)	S/O	figure 3, EPISTENT ³⁰
IM	4,5 % (n=36)	9,6 % (n=78)	S/O	figure 3, EPISTENT ³⁰
IM ondes Q	0,9 % (n=7)	1,4 % (n=11)	S/O	figure 3, EPISTENT ³⁰
Revascularisation urgente	1,3 % (n=10)	2,1 % (n=17)	S/O	figure 3, EPISTENT 1998 ³⁰
Saignement majeur	1,5 % (n=12)	2,2 % (n=18)	S/O	tableau 3, EPISTENT ³⁰
1 an				
Décès, IM, toute RVC (paramètre composite)	20,1 % (n=160)	24,0 % (n=194)	p=0,039	tableau 1, Topol ³⁷
Décès	1,0 % (n=8)	2,4 % (n=19)	p=0,037	tableau 1, Topol ³⁷
IM (tous)	5,9 % (n=47)	11,3 % (n=91)	p<0,001	tableau 1, Topol ³⁷
RVC (toutes)	15,2 % (n=121)	15,6 % (n=126)	p=0,805	tableau 1, Topol ³⁷

ANNEXE 7 : Données cliniques provenant de l'étude EPISTENT

Abciximab	ICP à 30 jours (n=794)	ICP : 31 à 364 jours (déduction mathématique)	ICP à un an (n=794)
Décès	2/794	6/792	8/794
IM (tous)	36/794	11/792	47/794
IM ondes Q	7/794	S/O	S/O
Revascularisation (en urgence à 30 jours, vaisseau cible à un an)	10/794	111/792	121/794
Saignement majeur	12/794	S/O	S/O
Stent seulement	ICP à 30 jours (n=809)	ICP : 31 à 364 jours (déduction mathématique)	ICP à un an (n=809)
Décès	5/809	14/804	19/809
IM	78/809	13/804	91/809
IM ondes Q	11/809	S/O	S/O
Revascularisation (en urgence à 30 jours, vaisseau cible à un an)	17/809	109/804	126/809
Saignement majeur	18/809	S/O	S/O

ANNEXE 8 : Résultats de l'étude ERASER pendant le séjour hospitalier et six mois suivant l'intervention

	Abciximab (12 heures)+stent (n=79)	Abciximab (24 heures)+stent (n=75)	Stent seulement (n=71)	Sources d'information
À l'hôpital (dans les 48 heures)				
Paramètre composite (décès, IM, RLC)	5,1 % ou 4/79	9,3 % ou 7/75	11,3 % ou 8/71	tableau 4, ERASER ³³
Décès	0 % ou 0/79	0 % ou 0/75	0 % ou 0/71	tableau 4, ERASER ³³
IM (tous)	5,1 % ou 4/79	9,3 % ou 7/75	11,3 % ou 8/71	tableau 4, ERASER ³³
RLC	0 % ou 0/71	0 % ou 0/71	1,4 % ou 1/71	tableau 4, ERASER ³³
Saignement majeur (TIMI)	3,8 % ou 3/79	1,3 % ou 1/75	1,4 % ou 1/71	tableau 4, ERASER ³³
6 mois				
Paramètre composite (décès, IM, RLC)	20,3 % ou 16/79	22,7 % ou 17/75	25,4 % ou 18/71	tableau 4, ERASER ³³
Décès	0 % ou 0/79	0 % ou 0/75	2,8 % ou 2/71	tableau 4, ERASER ³³
IM (tous)	7,6 % ou 6/79	9,3 % ou 7/75	12,7 % ou 9/71	tableau 4, ERASER ³³
RLC	13,9 % ou 11/71	13,3 % ou 10/71	15,5 % ou 11/71	tableau 4, ERASER ³³

ANNEXE 9 : Résultats de l'étude PRICE pendant le séjour hospitalier et 30 jours suivant l'intervention

	Abciximab (n=163)	Eptifibatide (n=157)	Valeur p
À l'hôpital			
Paramètre composite (décès, IM non mortel, RVC urgente)	4,9 % (n=8)	5,1 % (n=8)	0,84
Décès	0,6 % (n=1)	0 % (n=0)	0,99
IM non mortel	3,7 % (n=6)	4,4 % (n=7)	0,96
Autre ICP urgente	0,6 % (n=1)	0 % (n=0)	0,99
Saignement grave	3,1 % (n=5)	1,9 % (n=3)	0,72
30 jours			
Paramètre composite (décès, IM non mortel, RVC urgente)	5,6 % (n=9)	10 (6,3%)	0,95
Décès	0,6 % (n=1)	0,6 % (n=1)	0,99
IM non mortel	4,3 % (n=7)	5,1 % (n=8)	0,96
Autre ICP ou PAC en urgence	1,2 % (n=2)	1,3 % (n=2)	0,99

ANNEXE 10 : Résultats de l'étude Tamburino sur les incidents cardiaques indésirables majeurs à l'hôpital et six mois suivant l'intervention

	Abciximab+ stent (n=54)	Stent seulement (n=53)	Signification
Paramètre composite (décès, IM, revascularisation)	3,7 % ou 2/54	11,3 % ou 6/53	p=0,13
Décès	0 % ou 0/54	1,8 % ou 1/53	S/O
IM (ondes Q et pas ondes Q)	3,7 % ou 2/54	7,5 % ou 4/53	S/O
Thrombose aiguë du stent	0 % ou 0/54	1,8 % ou 1/53	S/O
Revascularisation urgente	0 % ou 0/54	0 % ou 0/53	S/O
Paramètre composite (décès, IM, revascularisation)	11,1 % ou 6/54	24,5 % ou 13/52	S/O
Décès	0 % ou 0/54	0 % ou 0/52	S/O
IM (ondes Q et pas ondes Q)	0 % ou 0/54	3,8 % ou 2/52	S/O
Thrombose aiguë du stent	11,1 % ou 6/54	20,7 % ou 11/52	p=0,17
Revascularisation de la lésion cible	11,1 % ou 6/54	21,1 % ou 11/52	p=0,06

Source : Tamburino³⁴

ANNEXE 11 : Critères d'inclusion et d'exclusion des études ESPRIT et EPISTENT (ainsi que les renseignements sur les traitements préalables)

ESPRIT ³¹	EPISTENT ³⁰
Sont admis les patients souffrant de coronopathie devant subir une ICP accompagnée de la pose de stents dans une artère coronaire native qui ne seraient pas traités de façon courante par un inhibiteur des GP IIb-IIIa.	Sont admis les patients devant subir une revascularisation coronaire percutanée urgente ou élective, pour autant que les lésions aient entraîné une sténose >60 % traitable par l'angioplastie transluminale percutanée ou la pose de stents et que le vaisseau à traiter ne soit pas une souche principale gauche non protégée sténosée.
Exclusion : IM 24 heures avant la randomisation, antécédents de diathèse hémorragique; signes de saignement anormal, d'AVC ou d'ischémie transitoire dans les 30 jours avant la randomisation, antécédents d'AVC hémorragique, douleur thoracique continue nécessitant le renvoi urgent en vue d'une ICP, ICP dans les 90 jours précédents, pose de stents antérieure à la lésion cible, chirurgie majeure dans les six mois précédents, hypertension non maîtrisée (PS systolique >200 mm Hg, diastolique >110 mm Hg), thrombocytopénie (numération plaquettaire <100 x 10 ⁹ /L), créatinine sérique >350 µmol/L, traitement par inhibiteur des GP IIb-IIIa ou thiényridine dans les 30 jours de la randomisation ou ICP en plusieurs temps prévue dans les 30 jours suivant la randomisation.	Exclusion : antécédents de diathèse hémorragique, néoplasme intracrânien, antécédents d'AVC dans les deux années précédentes, hypertension non maîtrisée (PS systolique >180 mm Hg, diastolique >100 mm Hg), chirurgie récente, ICP dans les trois mois précédents, thérapie concomitante par la warfarine et RIN >1,5 valeur de référence.
Tous les patients sont traités au préalable par l'aspirine et une thiényridine (ticlopidine ou clopidogrel) à une dose d'attaque le jour de la randomisation.	Tous les patients sont traités au préalable par l'aspirine à raison de 325 mg en administration orale >2 heures avant l'intervention et une fois par jour par la suite; ticlopidine à la dose de 250 mg bid dont l'administration commence au gré du chercheur avant l'instauration du médicament à l'étude, si possible.
Randomisation effectuée en salle de cathétérisme à la suite de l'angiographie coronaire confirmant le plan d'ICP.	Randomisation effectuée après l'appel au numéro de la ligne d'aide.
La posologie de l'héparine n'est pas sous le contrôle d'un coordonnateur à l'aveugle; dans les deux groupes, la dose du bolus est de 60 U/kg (6 000 U au maximum) suivie par une dose déterminée selon le poids pour atteindre un temps de coagulation activé de 200 secondes à 300 secondes; à la suite de l'ICP, l'héparine n'est pas préconisée.	Dans le groupe de la pose de stents seulement, la dose du bolus d'héparine est de 100 U/kg (10 000 U au maximum) suivie de bolus supplémentaires pour maintenir un temps de coagulation activé >300 secondes; dans le groupe sous abciximab, la dose du bolus d'héparine est de 70 U/kg (7 000 U au maximum) suivie de bolus supplémentaires pour maintenir un temps de coagulation activé >200 secondes, sous réserve que l'héparine soit cessée immédiatement après l'ICP et le retrait des gaines vasculaires lorsque le temps de coagulation activé est <175 secondes (après environ quatre heures).
Retrait des gaines d'accès vasculaire (et fermeture par artériotomie fémorale ou compression externe pour maintenir l'hémostase) dans les trois ou quatre heures de l'ICP.	Complications hémorragiques potentielles évitées par le retrait hâtif des gaines, l'évitement de la mise en place d'une gaine veineuse fémorale de routine et la compression de l'accès fémoral pendant >30 minutes pour maintenir l'hémostase.
N'importe quel type de stents ayant fait l'objet d'une approbation réglementaire peut être mis en place.	Le stent Palmaz-Schatz est le premier choix, mais d'autres types de stents pouvaient être utilisés si celui-ci n'était pas disponible.
Eptifibatide administré en deux bolus (le second administré dix minutes après le premier) suivis d'une perfusion pendant 18 à 24 heures ou jusqu'au congé de l'hôpital.	L'abciximab administré en bolus 60 minutes avant l'intervention, suivi d'une perfusion pendant 12 heures.
Thérapie de sauvetage au vu et au su disponible en situation d'urgence [traitement direct d'une fermeture brusque, pas de rétablissement de la circulation, thrombose coronaire ou autre combinaison d'incidents liés à l'ICP; la nature de la thérapie de sauvetage varie selon le schéma de randomisation (deux flacons supplémentaires d'eptifibatide dans le groupe sans inhibiteur des GP IIb-IIIa ou flacons de placebo dans le groupe sous eptifibatide)].	Pas de thérapie de sauvetage.

ANNEXE 12 : Comparaison des groupes soumis à la pose de stents seulement des études ESPRIT et EPISTENT

	ESPRIT	EPISTENT
N	1 024 (50 %)	809 (34 %)
Âge moyen	médian=62	59
PAC antérieur	10 %	11,1 %
IM antérieur	31 %	38,6 % (>7 jours)
ICP antérieure	24 %	S/O
Porteurs de stents	97 %	96 %
Paramètre composite 48 heures	9,3 %	S/O
Paramètre composite 30 jours	10,5 %	10,08 %
Paramètre composite 6 mois	18,3 %	12,1 %
Paramètre composite 1 an	22,1 %	24,0 %

ANNEXE 13a : Résultats de l'étude ESPRIT quant aux incidents dans la cohorte diabétique

Cohorte diabétique (n=466)	Eptifibatide+stent (n=232)	Stent seulement (n=234)	Sources d'information
30 jours			
Décès, IM, RVC urgente	5,6 % (n=13)	9,4 % (n=22)	tableau 3, Labinaz ⁴⁴
Décès, IM	5,6 % (n=13)	9,0 % (n=21)	tableau 3, Labinaz ⁴⁴
Décès	0,4 % (n=1)	0,9 % (n=2)	tableau 3, Labinaz ⁴⁴
IM	n=13-1=12	n=21-2=19	calcul
RVC	n=13-13=0	n=22-21=1	calcul
1 an (disponibilité de 94,4 % résultats cliniques, disponibilité de 98,3 % taux de mortalité)			
Décès, IM, RVC	20,8 % (n=47)	28,2 % (n=64)	tableau 3, Labinaz ⁴⁴
Décès, IM	7,8 % (n=18)	13,4 % (n=31)	tableau 3, Labinaz ⁴⁴
Décès	1,3 % (n=3)	3,5 % (n=8)	tableau 3, Labinaz ⁴⁴
IM	n=18-3=15	n=31-8=23	calcul
RVC	16,1 % (n=36)	18,1 % (n=40)	tableau 3, Labinaz ⁴⁴

ANNEXE 13b : Résultats de l'étude ESPRIT quant aux incidents dans la cohorte non diabétique

Cohorte non diabétique (n=1 585)	Eptifibatide+stent (n=807)	Stent seulement (n=788)	Sources d'information
30 jours			
Décès, IM, RVC urgente	7,2 % (n=58)	10,7 % (n=84)	tableau 3, Labinaz ⁴⁴
Décès, IM	6,6 % (n=53)	10,4 % (n=82)	tableau 3, Labinaz ⁴⁴
Décès	0,4 % (n=3)	0,5 % (n=4)	tableau 3, Labinaz ⁴⁴
IM	n=53-3=50	n=82-4=78	calcul
RVC	n=58-53=5	n=84-82=2	calcul
1 an (disponibilité de 95,6 % résultats cliniques, disponibilité de 98,5 % taux de mortalité)			
Décès, IM, RVC	16,6 % (n=131)	20,2 % (n=157)	tableau 3, Labinaz ⁴⁴
Décès, IM	8,1 % (n=65)	12,0 % (n=94)	tableau 3, Labinaz ⁴⁴
Décès	1,4 % (n=11)	1,5 % (n=12)	tableau 3, Labinaz ⁴⁴
IM	n=65-11=54	n=94-12=82	calcul
RVC	10,4 % (n=81)	11,6 % (n=89)	tableau 3, Labinaz ⁴⁴

ANNEXE 14a : Résultats de l'étude EPISTENT quant aux incidents dans la cohorte diabétique

Cohorte diabétique (n=335)	Abciximab+stent (n=162)	Stent seulement (n=173)	Sources d'information
30 jours (de diverses sources)			
Paramètre composite (décès, IM, revascularisation urgente)	5,6 % ou 9/162	12,1 % ou 21/173	figure 5, EPISTENT ³⁰
Décès, IM, nouvelle revascularisation urgente	6,9 % ou 11/162	10,8 % ou 19/173	texte, Lincoff AHJ ³⁸
Décès, IM, RVC	6 % ou 10/162	13 % ou 22/173	interpolation de la figure 1, Marso ⁴¹
Décès, IM	5 % ou 8/162	12 % ou 21/173	interpolation de la figure 1, Marso ⁴¹
Décès	hypothèse 0,6 % (n=1) (6 mois : 0,6 % ou n=1)	hypothèse 1,7 % (n=3) (6 mois : 1,7 % ou n=3)	source des données à six mois : Marso ⁴¹
IM	hypothèse 4,4 % (n=7) (6 mois : 6,2 % ou n=10)	hypothèse 10,4 % (n=18) (6 mois : 11 % ou n=19)	source des données à six mois : Marso ⁴¹
RVC	1 % ou 2/162	4 % ou 7/173	interpolation de la figure 1, Marso ⁴¹
6 mois			
Nouvelle RVC	8,1 %	16,6 %	figure 3, Lincoff ³⁸
1 an			
Décès, IM, RVC	S/O	S/O	
Décès, IM (grande ampleur)	4,9 % (n=8)	14,0 % (n=24)	tableau 2, Topol ³⁷
Décès	1,2 % (n=2)	4,1 % (n=7)	tableau 2, Topol ³⁷
IM (grande ampleur)	4,3 % (n=7)	11,1 % (n=19)	tableau 2, Topol ³⁷
RVC	13,7 % (n=22)	22,4 % (n=39)	tableau 2, Topol ³⁷

ANNEXE 14b : Résultats de l'étude EPISTENT quant aux incidents 30 jours et un an suivant l'intervention dans la cohorte non diabétique (n=1 268)

	Abciximab+stent (n=632)	Stent seulement (n=636)	Sources d'information
30 jours (diverses sources)			
Paramètre composite (décès, IM, revascularisation urgente)	5,2 % ou 33/632	10,5 % ou 67/636	figure 5, EPISTENT ³⁰
Décès, MI, nouvelle revascularisation urgente	S/O	S/O	S/O
Décès, IM, RVC	S/O	S/O	S/O
Décès, IM	S/O	S/O	S/O
Décès	S/O	S/O	S/O
IM	S/O	S/O	S/O
RVC	S/O	S/O	S/O
6 mois			
Nouvelle RVC	9,0 %	8,8 %	figure 3, Lincoff ³⁸
1 an			
Décès, IM, RVC	S/O	S/O	S/O
Décès, IM (grande ampleur)	5,4 % ou 34/632	10,3 % ou 65/635	tableau 2, Topol ³⁷
Décès	1,0 % ou 6/632	1,9 % ou 12/635	tableau 2, Topol ³⁷
IM (grande ampleur)	4,4 % ou 28/632	8,7 % ou 55/635	tableau 2, Topol ³⁷
RVC	15,6 % ou 99/632	13,7 % ou 87/635	tableau 2, Topol ³⁷

IM=infarctus du myocarde; RVC=revascularisation du vaisseau cible; S/O=sans objet.

ANNEXE 15a : Données cliniques sur la cohorte diabétique provenant de l'étude ESPRIT

Eptifibatide	ICP à 30 jours (n=232)	ICP : 31 à 364 jours (déduction mathématique)	ICP à un an (n=232)
Décès	1/232	2/231	3/232
IM	12/232	3/231	15/232
Revascularisation (urgente à 30 jours, vaisseau cible à un an)	0/232	36/231	36/232
Stent seulement	ICP à 30 jours (n=234)	ICP : 31 à 364 jours (déduction mathématique)	ICP à un an (n=234)
Décès	2/234	6/232	8/234
IM	19/234	4/232	23/234
Revascularisation (urgente à 30 jours, vaisseau cible à un an)	1/234	39/232	40/234

IM=infarctus du myocarde.

ANNEXE 15b : Données cliniques sur la cohorte non diabétique provenant de l'étude ESPRIT

Eptifibatide	ICP à 30 jours (n=807)	ICP : 31 à 364 jours (déduction mathématique)	ICP à un an (n=807)
Décès	3/807	8/804	11/807
IM	50/807	4/804	54/807
Revascularisation (urgente à 30 jours, vaisseau cible à un an)	5/807	76/804	81/807
Stent seulement	ICP à 30 jours (n=788)	ICP : 31 à 364 jours (déduction mathématique)	ICP à un an (n=788)
Décès	4/788	8/784	12/788
IM	78/788	4/784	82/788
Revascularisation (urgente à 30 jours, vaisseau cible à un an)	2/788	87/784	89/788

IM=infarctus du myocarde.

ANNEXE 16a : Données cliniques sur la cohorte diabétique provenant de l'étude EPISTENT

Abciximab	ICP à 30 jours (n=162)	ICP : 31 à 364 jours (déduction mathématique)	ICP à un an (n=162)
Décès	1/162	1/161	2/162
IM (tous)	7/162	0/161	7/162
Revascularisation (urgente à 30 jours, vaisseau cible à un an)	2/162	20/161	22/162
Stent seulement	ICP à 30 jours (n=173)	ICP : 31 à 364 jours (déduction mathématique)	ICP à un an (n=173)
Décès	3/173	4/170	7/173
IM	18/173	1/170	19/173
Revascularisation (urgente à 30 jours, vaisseau cible à un an)	7/173	32/170	39/173

IM=infarctus du myocarde.

ANNEXE 16b : Données cliniques sur la cohorte non diabétique provenant de l'étude EPISTENT

Abciximab	ICP à 30 jours (n=632)	ICP : 31 à 364 jours (déduction mathématique)	ICP à un an (n=632)
Décès	S/O	S/O	6/632
IM (tous)	S/O	S/O	28/632
Revascularisation (urgente à 30 jours, vaisseau cible à un an)	S/O	S/O	99/632
Stent seulement	ICP à 30 jours (n=636)	ICP : 31 à 364 jours (déduction mathématique)	ICP à un an (n=635)
Décès	S/O	S/O	12/635
IM	S/O	S/O	55/635
Revascularisation (urgente à 30 jours, vaisseau cible à un an)	S/O	S/O	87/635

S/O=sans objet; IM=infarctus du myocarde.

ANNEXE 17 : Posologie et calcul du coût (2003) de l'eptifibatide et de l'abciximab

Coût de l'eptifibatide

1. Dans les essais cliniques ESPRIT, la posologie est de 180 µg/kg en bolus x 2 + perfusion à raison de 2 µg/kg/min x 18 heures (fourchette de 18 heures à 24 heures).
2. Dans les essais cliniques ESPRIT, le poids médian des patients sous traitement par l'eptifibatide = 84 kg.
- 3a. Calcul de la quantité de médicament des bolus = 180 µg/kg x 84 kg x 2 = 30 240 µg = 30,24 mg.
- 3b. Comme la concentration du flacon de bolus est de 20 mg/10 mL et qu'il coûte 38 \$, il est nécessaire d'utiliser deux flacons au coût de 76 \$.
- 4a. Calcul de la quantité de médicament dans la perfusion = 2 µg/kg/min x 84 kg x (18 heures x 60 minutes/h) = 181 440 µg = 181,44 mg.
- 4b. Calcul du coût : un flacon de perfusion à 75 mg/100 mL au coût de 111,25 \$; nécessité d'utiliser trois flacons au coût de 333,75 \$.
5. Coût total du traitement par l'eptifibatide (76 \$ + 333,75 \$ = 409,75 \$).

Coût de l'abciximab

1. Dans les essais cliniques EPISTENT, la posologie est d'un bolus à raison de 0,25 mg/kg suivi d'une perfusion à raison de 0,125 µg/kg/minute (maximum de 10 µg/kg/minute) pendant 12 heures.
2. Dans les essais cliniques EPISTENT, le poids moyen n'est pas indiqué (seulement l'IMC et le % supérieur à 90 kg, à savoir 33,5 % des patients non diabétiques), de sorte que le poids médian des patients traités par l'eptifibatide dans l'essai ESPRIT a été pris en compte (84 kg).
- 3a. Calcul de la quantité de médicament du bolus = 0,25 mg/kg x 84 kg = 21 mg.
- 3b. Calcul de la quantité de médicament de la perfusion = 0,125 µg/kg x 84 kg x (12 heures x 60 minutes/h) = 7 560 µg = 7,560 mg.
4. Quantité totale d'abciximab = 28,56 mg.
5. Comme un flacon de 10 mg/5 mL coûte 536,65 \$ et qu'il est nécessaire d'utiliser trois flacons, le coût de l'abciximab est de 1 609,95 \$.

ANNEXE 18 : Coût des médicaments, des appareils et des programmes de soins

Élément	Coût	Dose	Coût annuel	Source d'information
Stent de métal nu	780 \$ le stent	S/O	Varie selon le nombre de stents mis en place.	(Entretien personnel du printemps 2003 avec le D ^r Eric Cohen)
			Le nombre moyen de stents par mise en place est de 1,58 dans les cas d'un seul ou de plusieurs vaisseaux atteints.	Rapport statistique du Cardiac Care Network of Ontario ⁸⁶
Aspirine	5,37 \$ par mois	81 mg	64,44 \$	ODB ⁶²
Clopidogrel	67,24 \$ par mois	75 mg	806,88 \$	ODB ⁶²
Curiethérapie	3 000 \$	S/O	S/O	« L'estimation de 3 000 \$ provient du coût du cathéter spécial, soit 2 500 \$, plus le coût du temps du physicien en salle de cathétérisme (<500 \$). » (Entretien personnel du printemps 2003 avec Nancy Cooper, Angioplasty Program Nurse Room, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Toronto)
Réadaptation cardiaque en consultations externes	1 580 \$	S/O	S/O	Rapport et recommandations du Ontario Cardiac Rehabilitation Pilot Project ⁸⁷

S/O=sans objet.

ANNEXE 19 : Description des sous-groupes de l'OCCI

Groupe	Description	Codes de la CIM
1: tous les patients subissant une ICP	l'un ou l'autre des trois codes d'acte de la CIM9-MC qui doit être relié à l'un des cinq codes du diagnostic prédominant de la CIM9-MC pour établir le coût total moyen de l'OCCI	36.01 ou 36.02 ou 36.05 (codes de l'acte ou CA) et l'un ou l'autre des codes 411.1 ou 411.81 ou 411.89 ou 413.9 ou 414.01 (codes du diagnostic prédominant ou CDP)
2: ICP sans complications	sous-groupe comportant l'un des trois mêmes codes d'acte devant être relié à l'un ou l'autre des cinq codes de diagnostic prédominant pour établir le coût total moyen de l'OCCI, mais 43 codes de diagnostic (les cinq premiers codes énumérés sont des codes d'acte) doivent être exclus dans l'un ou l'autre des autres champs d'acte et de diagnostic, dont les diagnostics et actes primaires	36.01 ou 36.02 ou 36.05 (CA) et l'un ou l'autre des codes 411.1 ou 411.81 ou 411.89 ou 413.9 ou 414.01 (CDP) à l'exclusion de l'un ou l'autre des codes suivants 36.10 ou 36.11 ou 36.12 ou 36.13 ou 36.14 (CA exclus) ou 410.00 ou 410.01 ou 410.02 ou 410.10 ou 410.11 ou 410.12 ou 410.20 ou 410.21 ou 410.22 ou 410.30 ou 410.31 ou 410.32 ou 410.40 ou 410.41 ou 410.42 ou 410.50 ou 410.51 ou 410.52 ou 410.60 ou 410.61 ou 410.62 ou 410.70 ou 410.71 ou 410.72 ou 410.80 ou 410.81 ou 410.82 ou 410.90 ou 410.91 ou 410.92 ou 432.9 ou 459.0 ou 578 ou 578.9 ou 998.11 + E879.0 ou 998.12 + E879.0 ou 998.11 + E947.8 ou 998.12 + E947.8 (codes d'exclusion)
3: ICP et complications de PAC seulement	patients caractérisés par l'un ou l'autre des trois mêmes codes d'acte et avec complications de PAC seulement	(36.01 ou 36.02 ou 36.05) ET (36.10 ou 36.11 ou 36.12 ou 36.13 ou 36.14) (CA) et l'un ou l'autre des codes 411.1 ou 411.81 ou 411.89 ou 413.9 ou 414.01 (CDP) à l'exclusion de l'un ou l'autre des codes suivants 410.00 ou 410.01 ou 410.02 ou 410.10 ou 410.11 ou 410.12 ou 410.20 ou 410.21 ou 410.22 ou 410.30 ou 410.31 ou 410.32 ou 410.40 ou 410.41 ou 410.42 ou 410.50 ou 410.51 ou 410.52 ou 410.60 ou 410.61 ou 410.62 ou 410.70 ou 410.71 ou 410.72 ou 410.80 ou 410.81 ou 410.82 ou 410.90 ou 410.91 ou 410.92 ou 432.9 ou 459.0 ou 578 ou 578.9 ou 998.11 + E879.0 ou 998.12 + E879.0 ou 998.11 + E947.8 ou 998.12 + E947.8 (codes d'exclusion)
4: ICP et IM en tant que CDP supplémentaire	patients comportant l'un ou l'autre des trois mêmes codes d'acte avec IM en tant que CDP supplémentaire	36.01 ou 36.02 ou 36.05 (CA) et l'un ou l'autre des codes suivants 411.1 ou 411.81 ou 411.89 ou 413.9 ou 414.01 ou 410.00 ou 410.01 ou 410.02 ou 410.10 ou 410.11 ou 410.12 ou 410.20 ou 410.21 ou 410.22 ou 410.30 ou 410.31 ou 410.32 ou 410.40 ou 410.41 ou 410.42 ou 410.50 ou 410.51 ou 410.52 ou 410.60 ou 410.61 ou 410.62 ou 410.70 ou 410.71 ou 410.72 ou 410.80 ou 410.81 ou 410.82 ou 410.90 ou 410.91 ou 410.92 (CDP) à l'exclusion de l'un ou l'autre des codes suivants 36.10 ou 36.11 ou 36.12 ou 36.13 ou 36.14 (CA exclus) ou 432.9 ou 459.0 ou 578 ou 578.9 ou 998.11 + E879.0 ou 998.12 + E879.0 ou 998.11 + E947.8 ou 998.12 + E947.8 (codes d'exclusion)
5: ICP et IM en tant que seul CDP	patients comportant l'un ou l'autre des trois mêmes codes d'acte et IM en tant que CDP	36.01 ou 36.02 ou 36.05 (CA) et l'un ou l'autre des codes suivants 410.00 ou 410.01 ou 410.02 ou 410.10 ou 410.11 ou 410.12 ou 410.20 ou 410.21 ou 410.22 ou 410.30 ou 410.31 ou 410.32 ou 410.40 ou 410.41 ou 410.42 ou 410.50 ou 410.51 ou 410.52 ou 410.60 ou 410.61 ou 410.62 ou 410.70 ou 410.71 ou 410.72 ou 410.80 ou 410.81 ou 410.82 ou 410.90 ou 410.91 ou 410.92 (CDP) à l'exclusion de l'un ou l'autre des codes suivants 36.10 ou 36.11 ou 36.12 ou 36.13 ou 36.14 (CA exclus) ou 432.9 ou 459.0 ou 578 ou 578.9 ou 998.11 + E879.0 ou 998.12 +

Groupe	Description	Codes de la CIM
		E879.0 ou 998.11 + E947.8 ou 998.12 + E947.8 (codes d'exclusion)
6: ICP et complication hémorragique	patients comportant l'un ou l'autre des trois mêmes codes d'acte et la complication hémorragique	36.01 ou 36.02 ou 36.05 (CA) et l'un ou l'autre des codes suivants 411.1 ou 411.81 ou 411.89 (CDP) ainsi que n'importe quel diagnostic subséquent 413.9 ou 414.01 ou 432.9 ou 459.0 ou 578 ou 578.9 ou 998.11 + E879.0 ou 998.12 + E879.0 ou 998.11 + E947.8 ou 998.12 + E947.8 à l'exclusion de l'un ou l'autre des codes suivants 36.10 ou 36.11 ou 36.12 ou 36.13 ou 36.14 (CA exclus) ou 410.00 ou 410.01 ou 410.02 ou 410.10 ou 410.11 ou 410.12 ou 410.20 ou 410.21 ou 410.22 ou 410.30 ou 410.31 ou 410.32 ou 410.40 ou 410.41 ou 410.42 ou 410.50 ou 410.51 ou 410.52 ou 410.60 ou 410.61 ou 410.62 ou 410.70 ou 410.71 ou 410.72 ou 410.80 ou 410.81 ou 410.82 ou 410.90 ou 410.91 ou 410.92 (codes d'exclusion)
7: IM en tant que CDP sans complication de PAC	Les groupes 7 et 8 ne comportent pas de codes d'acte, seulement l'un ou l'autre des codes de « diagnostic prédominant » et l'un ou l'autre des codes de diagnostic d'exclusion (groupe 7 seulement).	410.00 ou 410.01 ou 410.02 ou 410.10 ou 410.11 ou 410.12 ou 410.20 ou 410.21 ou 410.22 ou 410.30 ou 410.31 ou 410.32 ou 410.40 ou 410.41 ou 410.42 ou 410.50 ou 410.51 ou 410.52 ou 410.60 ou 410.61 ou 410.62 ou 410.70 ou 410.71 ou 410.72 ou 410.80 ou 410.81 ou 410.82 ou 410.90 ou 410.91 ou 410.92 (CDP) à l'exclusion de l'un ou l'autre des codes suivants 36.10 ou 36.11 ou 36.12 ou 36.13 ou 36.14 (CA exclus)
8: PAC en tant que CDP	pas de codes d'acte, seulement l'un ou l'autre des codes de « diagnostic prédominant »	36.10 ou 36.11 ou 36.12 ou 36.13 ou 36.14 (CDP)

CDP=code de diagnostic prédominant; PAC=pontage aortocoronarien; CIM=classification internationale des maladies; IM=infarctus du myocarde; ICP=intervention coronaire percutanée.

ANNEXE 20 : Coûts hospitaliers moyens totaux actualisés pris en compte dans la modélisation décisionnelle analytique

Motif d'hospitalisation	Coût moyen total en 2000-2001	Coût indexé en 2003*	Éléments défalqués	Coût redressé en 2003
groupe 2 = ICP originale	4 903 \$	5 208 \$	stent = 90,9 % x 780 \$ = 709 \$ médicament = 19,21 % x 1 007,85 \$ = 193,61 \$	4 305,39 \$
(groupe 6) – (groupe 2) = saignement	5 626 \$ – 4 903 \$ = 723 \$	5 976 \$	5 976 \$ stent = 94,12 % x 780 \$ = 734,136 \$ médicament = 17,8 % x 1 007,85 \$ = 179,40 \$	5 062,46 \$ – 4 305,39 \$ = 757,07 \$
groupe 7 = IM	7 863 \$	8 353 \$	S/O	8 353 \$
groupe 8 = PAC	13 822 \$	14 683 \$	S/O	14 683 \$

S/O=sans objet.

*La Banque du Canada diffuse un calculateur de l'inflation en ligne < http://www.banqueducanada.ca/fr/taux/inflation_calc-f.html> qui tient compte de l'indice des prix à la consommation (IPC) mensuel de 1914 à aujourd'hui pour illustrer la variation du coût d'un « panier » d'achats déterminé. Les résultats obtenus en utilisant le calculateur de l'inflation sont fondés sur l'IPC mensuel le plus récent disponible (en général, deux mois précédant le mois en cours).

ANNEXE 21 : Codes de facturation médicale et coûts (2003) des services aux malades hospitalisés

Description	Code	Page	Coût
Première ICP (élective ou urgente) et absence de complication			
Service de consultation cardiologique hospitalière non urgente	C605	A12	112,35 \$
Angioplastie coronaire transluminale; un ou plusieurs sites sur un vaisseau majeur	Z434	J6	427,10 \$
Chacun des vaisseaux majeurs supplémentaires	G262	J6	192,30 \$
Stent coronaire	G298	J6	71,45 \$
Première ICP et autre ICP			
Service de consultation cardiologique hospitalière non urgente	C605	A12	112,35 \$
Angiogramme et cathétérisme coronaire sélectif	G297 Z442	J6 J6	107,50 \$ 160,53 \$
Première ICP et hospitalisation longue (trois jours aux soins intensifs)			
Soins intensifs prodigués par le médecin en service la première journée	G400	J15	207,00 \$
Frais quotidiens de la deuxième à la 10 ^e journée inclusivement	G401	J15	89,70 \$
Première ICP et complication de PAC (le clopidogrel est cessé et l'aspirine est administrée)			
Service de consultation cardiologique hospitalière non urgente	C605	A12	112,35 \$
ACBx1			
Réparation artère coronaire (1 vaisseau)	R742	Q3	878,00 \$
18 unités* d'infirmière en chirurgie		Q3	183,60 \$
20 unités d'anesthésiste		Q3	235,40 \$
Pontage	E650	Q1	359,30 \$
28 unités d'anesthésiste		Q1	329,66 \$
Prime de soins intensifs	C101	xlvii	8,50 \$ x 2 =2 002,86 \$
ACBx2			
Réparation artère coronaire (2 vaisseaux)	R743	Q2	1 178,85 \$
18 unités d'infirmière en chirurgie		Q2	183,60 \$
20 unités d'anesthésiste		Q2	235,40 \$
Pontage	E650	Q1	359,30 \$
28 unités d'anesthésiste		Q1	329,66 \$
Prime de soins intensifs	C101	xlvii	8,50 \$ x 2 =2 303,81 \$
Chacun des pontages supplémentaires	E654	Q3	184,00 \$

*L'unité de temps correspond à une période de 15 minutes ou à une partie de cette période.

ANNEXE 22 : Codes de consultation médicale et d'épreuve diagnostique et coûts (2003) des services ambulatoires

Description	Code	Page	Coût
Première ICP (pas de complications, nouvelle ICP, hospitalisation longue)			
Consultation cardiologique en cliniques externes (évaluation)	C603	A11	57,10 \$
Épreuve d'effort (électrocardiogramme d'effort maximal)	G315 G319	J8	91,45 \$
Scintigraphie myocardique (6) <ul style="list-style-type: none"> • à l'effort • au repos • mouvement des parois • mouvement des parois à nouveau • tomographie monophonique d'émission (nucléaire) • tomographie monophonique d'émission (nucléaire) 	Page B3 J807/J607 J808/J608 J813/J613 J814/J614 J809/J609 J866/J666	$220,95 \$ (H)+44,10 \$ (P1)+22,55 \$ (P2) = 287,60 \$$ $81,35 \$ (H)+23,75 \$ (P1)+11,80 \$ (P2) = 116,90 \$$ $137,25 \$ (H)+77,35 \$ (P1)+39,35 \$ (P2) = 253,95 \$$ $48,90 \$ (H)+39,35 \$ (P1)+20,30 \$ (P2) = 108,55 \$$ $44,15 \$ (H)+26,20 \$ (P1)+13,15 \$ (P2) = 83,50 \$$ $44,15 \$ (H)+26,20 \$ (P1)+13,15 \$ (P2) = 83,50 \$$ Total = 934,00 \$	
Consultation de l'omnipraticien à l'externe (évaluation générale)	A003	A1	54,10 \$
Clopidogrel pendant 4 semaines	S/O	S/O	67,24 \$
Clopidogrel pendant 1 an	S/O	S/O	806,88 \$
Première ICP + complications de PAC (le clopidogrel est cessé et l'aspirine est administrée)			
Chirurgie cardiovasculaire et thoracique (évaluation particulière)	A093	A12	40,40 \$
Épreuve d'effort x 2	G315 G319	J8	182,90 \$
Consultation de l'omnipraticien à l'externe (évaluation générale)	A003	A1	53,55 \$

ANNEXE 23 : Coût des analyses de laboratoire pendant la période de soins ambulatoires (2003)

Analyse de laboratoire	Unités	Coût total (1 unité = 0,517 \$)
Numération sanguine complète	16	8,272 \$
Triglycérides	5	2,585 \$
Cholestérol total	5	2,585 \$
Glycémie aléatoire	5	2,585 \$

ANNEXE 24 : Répartition des patients nécessitant une angioplastie en fonction du nombre de vaisseaux sanguins (d'après l'opinion d'un expert)

Nombre de vaisseaux	Proportion des patients (%)
1	100
2	25
3	5
4	0
5	0

ANNEXE 25 : Répartition des patients nécessitant un PAC en fonction du nombre de vaisseaux (d'après l'opinion d'un expert)

Nombre de vaisseaux	Proportion des patients (%)
1	100
2	20
3	50
4	20
5	5

ANNEXE 26 : Algorithmes du coût des scénarios cliniques suivant l'ICP originale et l'absence d'incidents 30 jours suivant l'intervention dans le groupe d'intervention active

Scénario	Algorithme du coût		
<ul style="list-style-type: none"> pas d'incident à 30 jours pas d'incident à 1 an 	glycoprotéine (±) fréquence de saignement réadaptation	pas d'incident à 30 jours	pas d'incident à 1an
<ul style="list-style-type: none"> pas d'incident à 30 jours IM à 1 an 	glycoprotéine (±) fréquence de saignement réadaptation	pas d'incident à 30 jours	IM 1an IM médecin USI 2 (Consultation omni) Consultation médicale ext Clopidogrel 1 an
<ul style="list-style-type: none"> pas d'incident à 30 jours revascularisation à 1 an <p>(« revascularisation » est une moyenne pondérée des ACTP et PAC subséquents)</p>	glycoprotéine (±) fréquence de saignement réadaptation	pas d'incident à 30 jours	Consultation card. hosp. Médecin choisi coronaire Curiethérapie Nouvelle ACTP Médicament 2b-3a Stent Lab ext Diagnostic ext Médecin ACTP Médecin angioplastie Médecin vaisseau 2 Consultation médicale ext) Épreuve d'effort Test perfusion 2 (Consultation omni) Clopidogrel 1an Consultation card. hosp. PAC Médecin PAC Consultation chirurgien CT ext 2(Épreuve d'effort) Aspirine 2(Consultation omni) Clopidogrel 1an
<ul style="list-style-type: none"> pas d'incident à 30 jours décès à 1 an 	même que	pas d'incident à 30 jours IM à 1 an	

ANNEXE 27 : Algorithmes du coût des scénarios cliniques suivant l'ICP originale et l'IM à 30 jours dans le groupe d'intervention active

Scénario	Algorithme du coût		
<ul style="list-style-type: none"> • IM à 30 jours • pas d'incident à 1 an 	glycoprotéine (±) fréquence de saignement réadaptation	IM1an Médecin IM USI 2 (Consultation omni) Consultation médicale ext Clopidogrel 1an	Pas d'incident 1an
<ul style="list-style-type: none"> • IM à 30 jours • IM à 1 an 	glycoprotéine (±) fréquence de saignement réadaptation	IM1an Médecin IM USI 2 (Consultation omni) Consultation médicale ext Clopidogrel 1an	IM 1an Médecin IM USI (Consultation omni) Consultation médicale ext Clopidogrel 1an
<ul style="list-style-type: none"> • IM à 30 jours • revascularisation à 1 an <p>(« revascularisation » est une moyenne pondérée de l'ACTP et du PAC subséquents)</p>	glycoprotéine (±) fréquence de saignement réadaptation	IM1an Médecin IM USI 2 (Consultation omni) Consultation médicale ext Clopidogrel 1an	Consultation card. hosp. Médecin choisi coronaire Curiethérapie ACTP nouvelle Médicament2b3a Stent Lab ext Diagnostic ext Médecin ACTP Médecin angioplastie Médecin vaisseau 2 (Consultation médicale ext) Épreuve d'effort Test perfusion 2 (Consultation omni) Clopidogrel 1an
<ul style="list-style-type: none"> • IM à 30 jours • décès à 1 an 	même que	IM à 30 jours IM à 1 an	Consultation card. hosp. PAC Médecin PAC Consultation chirurgien CT ext 2 (Épreuve d'effort) Aspirine 2 (Consultation omni) Clopidogrel 1an

ANNEXE 28 : Algorithmes du coût des scénarios cliniques suivant l'ICP originale et la revascularisation à 30 jours dans le groupe d'intervention active

Scénario	Algorithme du coût		
<ul style="list-style-type: none"> • revascularisation à 30 jours • pas d'incident à 1 an <p>(« revascularisation » est une moyenne pondérée de l'ACTP et du PAC subséquents)</p>	glycoprotéine (±) fréquence de saignement réadaptation	Consultation card. hosp. Médecin choisi coronaire Curiethérapie ACTP nouvelle Médicament2b3a Stent Lab ext Diagnostic ext Médecin ACTP Médecin angioplastie Médecin vaisseau 2 (Consultation médicale ext) Épreuve d'effort Test perfusion 2 (Consultation omni) Clopidogrel 1an	Pas d'incident 1an
1) revascularisation à 30 jours 2) IM à 1 an	glycoprotéine (±) fréquence de saignement réadaptation	Consultation card. hosp. Médecin choisi coronaire Curiethérapie ACTP nouvelle Médicament 2b-3a Stent Lab ext Diagnostic ext Médecin ACTP Médecin angioplastie Médecin vaisseau 2 (Consultation médicale ext) Épreuve d'effort Test perfusion 2 (Consultation omni) Clopidogrel 1an	IM 1an Médecin IM USI 2 (Consultation omni) Consultation médicale ext Clopidogrel 1an

		Consultation card. hosp. PAC Médecin PAC Consultation chirurgien CT ext 2 (Épreuve d'effort) Aspirine 2 (Consultation omni) Clopidogrel 1an	
<ul style="list-style-type: none"> revascularisation à 30 jours revascularisation à 1 an 	glycoprotéine (±) fréquence de saignement réadaptation	Consultation card. hosp. Médecin choisi coronaire Curiethérapie ACTP nouvelle Médicament 2b-3a Stent Lab ext Diagnostic ext Médecin ACTP Médecin angioplastie Médecin vaisseau 2 (Consultation médicale ext) Épreuve d'effort Test perfusion 2 (Consultation omni) Clopidogrel 1an	Consultation card. hosp. Médecin choisi coronaire Curiethérapie ACTP nouvelle Médicament2b3a Stent Lab ext Diagnostic ext Médecin ACTP Médecin angioplastie Médecin vaisseau Consultation médicale ext Épreuve d'effort Testperfusion Consultation omni
		Consultation card. hosp PAC Médecin PAC Consultation chirurgien CT ext 2 (Épreuve d'effort) Aspirine 2(Consultation omni) Clopidogrel 1an	Consultation card. hosp. PAC Médecin PAC Consultation chirurgien CT ext Épreuve d'effort (2) Aspirine Consultation omni (2) Clopidogrel 1an
<ul style="list-style-type: none"> revascularisation à 30 jours décès à 1 an 	même que	revascularisation à 30 jours	IM à 1 an

ANNEXE 29 : Répartition des variables selon leur proportion respective

Variable	Proportion	Source d'information
Curiethérapie	3,19 %	« En 2002, 38 traitements par curiethérapie ont été administrés dans le cadre d'environ 1 190 ICP au SWCHSC. » (Entretien personnel du printemps 2003 avec Nancy Cooper)
Réadaptation cardiaque en consultations externes	20 %	rapport statistique du Cardiac Care Network of Ontario ⁸⁸
Coronopathie dans la cohorte diabétique	augmentation d'un facteur 2	Haffner ⁶⁰
Scintigraphie myocardique	60 %	opinion d'experts

Clopidogrel 4 semaines	toutes les ICP originales	opinion d'experts
Clopidogrel 1 an	toutes les interventions subséquentes 30 jours et 1 an suivant l'intervention originale (IM, nouvelle ICP, PAC)	opinion d'experts
Revascularisation (PAC)	25 %	opinion d'experts
Revascularisation (ACTP)	75 %	opinion d'experts
Épreuve d'effort (ECG d'effort maximal)	25 %	opinion d'experts

ANNEXE 30 : Probabilités de survie

Variable	Valeur (%)	Source
Probabilité de décès d'origine vasculaire	2	Topol ⁵¹
Probabilité de décès d'origine vasculaire suivant un IM	2	Topol ⁵¹
Mortalité cardiaque annuelle suivant intervention de revascularisation	0,4	Cohen ⁴⁸

ANNEXE 31 : Modélisation d'eptifibatide à brève échéance

Traitement	Coût moyen escompté	ICIM	Taux de mortalité
Eptifibatide+stent	2 838 \$	0,192	0,01
Stent seulement	2 897 \$	0,228	0,02
Différence (eptifibatide moins placebo)	-59 \$	-0,056	-0,01

ANNEXE 32 : Modélisation d'abciximab à brève échéance

Traitement	Coût moyen escompté	ICIM	Taux de mortalité
Abciximab+stent	4 512 \$	0,222	0,01
Stent seulement	3 341 \$	0,292	0,02
Différence (abciximab moins stent seulement)	1 171 \$	-0,070	-0,01

ANNEXE 33 : Analyses incrémentales concernant l'abciximab

<p>Analyse incrémentale du coût par ICIM évité</p> $= \frac{\text{coût d'abciximab+stent} - \text{coût de stent seulement}}{\text{résultat avec abciximab+stent} - \text{résultat avec stent seulement}}$ $= (4\,512 \$ - 3\,341 \$) / (0,222 - 0,292)$ $= 16\,729 \$ \text{ par ICIM évité}$
<p>Analyse incrémentale du coût par décès évité</p> $= \frac{\text{coût d'abciximab+stent} - \text{coût de stent seulement}}{\text{résultat avec abciximab+stent} - \text{résultat avec stent seulement}}$ $= (4\,512 \$ - 3\,341 \$) / (0,01 - 0,02)$ $= 117\,100 \$ \text{ par décès évité}$

ANNEXE 34 : Modélisation d'eptifibatide à longue échéance (survie)

Traitement	Années de vie non actualisées	Années de vie actualisées (5 %)
Eptifibatide+stent	15,33	10,19
Stent seulement	15,11	10,07
Différence (eptifibatide moins stent seulement)	0,22	0,12

ANNEXE 35 : Modélisation d'abciximab à longue échéance (survie)

Traitement	Années de vie non actualisées	Années de vie actualisées (5 %)
Abciximab+stent	16,95	10,84
Stent seulement	16,83	10,77
Différence (abciximab moins stent seulement)	0,12	0,07

ANNEXE 36 : Analyses incrémentales concernant l'abciximab

<p>Analyse incrémentale du coût par année de vie gagnée sans actualisation</p> $= \frac{\text{coût d'abciximab+stent} - \text{coût de stent seulement}}{\text{résultat d'abciximab+stent} - \text{résultat de stent seulement}}$ $= (4\,512 \$ - 3\,341 \$) / (16,95 - 16,83)$ $= 9\,758 \$ \text{ par année de vie gagnée non actualisée}$
<p>Analyse incrémentale du coût par année de vie gagnée actualisée</p> $= \frac{\text{coût d'abciximab+stent} - \text{coût de stent seulement}}{\text{résultat d'abciximab+stent} - \text{résultat de stent seulement}}$ $= (4\,512 \$ - 3\,341 \$) / (10,84 - 10,77)$ $= 16\,729 \$ \text{ par année de vie gagnée actualisée}$

ANNEXE 37 : Modélisation d'eptifibatide à brève échéance dans la cohorte diabétique

Traitement	Coût escompté moyen	ICIM	Taux de mortalité
Eptifibatide+stent	3 262 \$	0,233	0,01
Stent seulement	3 428 \$	0,303	0,03
Différence (eptifibatide moins stent seulement)	-166 \$	-0,071	-0,02

ANNEXE 38 : Modélisation d'abciximab à brève échéance dans la cohorte diabétique

Traitement	Coût escompté moyen	ICIM	Taux de mortalité
Abciximab+stent	4 161 \$	0,191	0,01
Stent seulement	4 080 \$	0,376	0,04
Différence (abciximab moins stent seulement)	81 \$	-0,185	-0,03

ANNEXE 39 : Analyses incrémentales concernant l'abciximab dans la cohorte diabétique

<p>Analyse incrémentale du coût par ICIM évité</p> $= \frac{\text{coût d'abciximab+stent} - \text{coût de stent seulement}}{\text{résultat d'abciximab+stent} - \text{résultat de stent seulement}}$ $= (4\,161 \$ - 4\,080 \$) / (0,191 - 0,376)$ $= 438 \$ \text{ par ICIM évité}$
<p>Analyse incrémentale du coût par décès évité</p> $= \frac{\text{coût d'abciximab+stent} - \text{coût de stent seulement}}{\text{résultat d'abciximab+stent} - \text{résultat de stent seulement}}$ $= (4\,161 \$ - 4\,080 \$) / (0,01 - 0,04)$ $= 2\,700 \$ \text{ par décès évité}$

ANNEXE 40 : Modélisation d'eptifibatide à longue échéance (survie)

Traitement	Années de vie non actualisées	Années de vie actualisées (5 %)
Eptifibatide+stent	9,71	7,45
Stent seulement	9,40	7,23
Différence (eptifibatide moins stent seulement)	0,31	0,22

ANNEXE 41 : Modélisation d'abciximab à longue échéance (survie) dans la cohorte diabétique

Traitement	Années de vie non actualisées	Années de vie actualisées (5 %)
Abciximab+stent	10,82	8,01
Stent seulement	10,48	7,79
Différence (abciximab moins stent seulement)	0,35	0,22

ANNEXE 42 : Analyses incrémentales concernant l'abciximab dans la cohorte diabétique

<p>Analyse incrémentale du coût par année de vie gagnée non actualisée</p> $= \frac{\text{coût d'abciximab+stent} - \text{coût de stent seulement}}{\text{résultat d'abciximab+stent} - \text{résultat de stent seulement}}$ $= (4\,161 \$ - 4\,080 \$) / (10,82 - 10,48)$ $= 231 \$ \text{ par année de vie gagnée non actualisée}$
<p>Analyse incrémentale du coût par année de vie gagnée actualisée</p> $= \frac{\text{coût d'abciximab+stent} - \text{coût de stent seulement}}{\text{résultat d'abciximab+stent} - \text{résultat de stent seulement}}$ $= (4\,161 \$ - 4\,080 \$) / (8,01 - 7,79)$ $= 368 \$ \text{ par année de vie gagnée actualisée}$

ANNEXE 43 : Modélisation d'eptifibatide à brève échéance dans la cohorte non diabétique

Traitement	Coût escompté moyen	ICIM	Taux de mortalité
Eptifibatide+stent	2 718 \$	0,181	0,01
Stent seulement	2 858 \$	0,244	0,02
Différence (eptifibatide moins stent seulement)	-140 \$	-0,064	-0,01

ANNEXE 44a : Modélisation d'eptifibatide à longue échéance (survie) dans la cohorte non diabétique

Traitement	Années de vie non actualisées	Années de vie actualisées (5 %)
Eptifibatide+stent	15,33	10,19
Stent seulement	15,18	10,12
Différence (eptifibatide moins stent seulement)	0,15	0,07

ANNEXE 44b : Résumé des coûts des issues (à brève échéance) dans la population globale

	Eptifibatide	Stent seulement	Abciximab	Stent seulement
Pas d'incidents	2 070 \$	1 770 \$	3 953 \$	2 244 \$
IM	11 332 \$	11 032 \$	13 215 \$	11 506 \$
Revascularisation	12 588 \$	11 981 \$	15 370 \$	12 455 \$
Décès	843 \$	427 \$	2 046 \$	441 \$
Moyenne pondérée	2 838 \$	2 897 \$	4 512 \$	3 341 \$

IM=infarctus du myocarde.

ANNEXE 44c : Résumé des coûts des issues (à brève échéance) dans la population diabétique

	Eptifibatide	Stent seulement	Abciximab	Stent seulement
Pas d'incidents	2 791 \$	2 651 \$	3 630 \$	2 744 \$
IM	12 053 \$	11 913 \$	12 891 \$	12 005 \$
Revascularisation	13 309 \$	12 861 \$	15 047 \$	12 954 \$
Décès	843 \$	427 \$	2 046 \$	441 \$
Moyenne pondérée	3 262 \$	3 428 \$	4 161 \$	4 080 \$

IM=infarctus du myocarde.

ANNEXE 44d : Résumé des coûts des issues (à brève échéance) dans la population non diabétique

	Eptifibatide	Stent seulement	Abciximab	Stent seulement
Pas d'incidents	2 084 \$	1 923 \$	S/O	S/O
IM	11 346 \$	11 184 \$	S/O	S/O
Revascularisation	12 602 \$	12 133 \$	S/O	S/O
Décès	843 \$	427 \$	S/O	S/O
Moyenne pondérée	2 718 \$	2 858 \$	S/O	S/O

IM=infarctus du myocarde; S/O=sans objet.

ANNEXE 45 : Lois de probabilité prises en compte dans l'analyse de sensibilité

Variable	Valeur de base	Loi de probabilité
Coût		
Épisode de saignement	757,07 \$	distribution normale (757,07 à 189,27)
Réadaptation	15 000 \$	distribution normale (15 000 à 3 750)
Pas d'incidents	108,20 \$	distribution normale (108,20 à 27,05)
IM	9 369,92 \$	distribution normale (9 369,92 à 2 342,48)

Revascularisation	10 318,40 \$	distribution normale (10 318,40 à 2 579,60)
Lois de probabilité de base		
IM à 30 jours : tous les patients	0,096	distribution bêta (177 à 1 656)
Revascularisation à 30 jours : tous les patients	0,022	distribution bêta (41 à 1 792)
Décès à 30 jours : tous les patients	0,006	distribution bêta (11 à 1 822)
IM à 1 an : tous les patients	0,010	distribution bêta (19 à 1 803)
Revascularisation à 1 an : tous les patients	0,117	distribution bêta (214 à 1 608)
Décès à 1 an : tous les patients	0,015	distribution bêta (28 à 1 794)
IM à 30 jours : patients diabétiques	0,090	distribution bêta (37 à 370)
Revascularisation à 30 jours : patients diabétiques	0,019	distribution bêta (8 à 399)
Décès à 30 jours : patients diabétiques	0,011	distribution bêta (5 à 402)
IM à 1 an : patients diabétiques	0,012	distribution bêta (5 à 397)
Revascularisation à 1 an : patients diabétiques	0,176	distribution bêta (71 à 331)
Décès à 1 an : patients diabétiques	0,024	distribution bêta (10 à 392)
Saignement	0,012	distribution bêta (22 à 1 811)
Mortalité annuelle : IM	0,02	distribution bêta (3,76 à 184,24)
Mortalité annuelle : revascularisation	0,02	distribution bêta (65 à 3 209)
Mortalité annuelle : vasculaire	0,004	distribution bêta (7 à 1 743)
Risque relatif : abciximab		
IM à 30 jours : tous les patients	0,47	distribution log-normale (0,47 à 1,22)
Revascularisation à 30 jours : tous les patients	0,60	distribution log-normale (0,60 à 1,48)
Décès à 30 jours : tous les patients	0,41	distribution log-normale (0,41 à 2,31)
IM à 1 an : tous les patients	0,86	distribution log-normale (0,86 à 1,50)
Revascularisation à 1 an : tous les patients	1,03	distribution log-normale (1,03 à 1,13)
Décès à 1 an : tous les patients	0,44	distribution log-normale (0,44 à 1,62)
IM à 30 jours : patients diabétiques	0,42	distribution log-normale (0,42 à 1,54)
Revascularisation à 30 jours : patients diabétiques	0,31	distribution log-normale (0,31 à 2,21)
Décès à 30 jours : patients diabétiques	0,36	distribution log-normale (0,36 à 3,36)
IM à 1 an : patients diabétiques	0,35	distribution log-normale (0,35 à 5,51)
Revascularisation à 1 an : patients diabétiques	0,66	distribution log-normale (0,66 à 1,30)
Décès à 1 an : patients diabétiques	0,26	distribution log-normale (0,26 à 3,04)
Risque relatif : eptifibatide		
IM à 30 jours : tous les patients	0,64	distribution log-normale (0,64 à 1,17)
Revascularisation à 30 jours : tous les patients	0,82	distribution log-normale (0,82 à 1,35)
Décès à 30 jours : tous les patients	0,66	distribution log-normale (0,66 à 1,90)
IM à 1 an : tous les patients	0,82	distribution log-normale (0,82 à 1,83)
Revascularisation à 1 an : tous les patients	0,91	distribution log-normale (0,91 à 1,14)
Décès à 1 an : tous les patients	0,70	distribution log-normale (0,70 à 1,51)
IM à 30 jours : patients diabétiques	0,64	distribution log-normale (0,64 à 1,43)
Revascularisation à 30 jours : patients diabétiques	0,34	distribution log-normale (0,34 à 5,51)
Décès à 30 jours : patients diabétiques	0,50	distribution log-normale (0,50 à 3,39)
IM à 1 an : patients diabétiques	0,75	distribution log-normale (0,75 à 2,13)
Revascularisation à 1 an : patients diabétiques	0,93	distribution log-normale (0,93 à 1,24)
Décès à 1 an : patients diabétiques	0,33	distribution log-normale (0,33 à 2,25)

IM=infarctus du myocarde.

ANNEXE 46 : Résultats incrémentaux de l'analyse probabiliste concernant tous les patients

	Eptifibatide contre traitement courant	Abciximab contre traitement courant
Années de vie incrémentales gagnées	0,11 (-0,05 à 0,22)	0,19 (0,05 à 0,30)
Coût incrémental	-30 \$ (-480 à 420)	1 200 \$ (680 à 1 730)
RCEI	stratégie dominante	6 200 \$
AMN (année de vie=50 000 \$)	5 600 \$ (-2 600 à 11 500)	8 400 \$ (1 000 à 13 800)

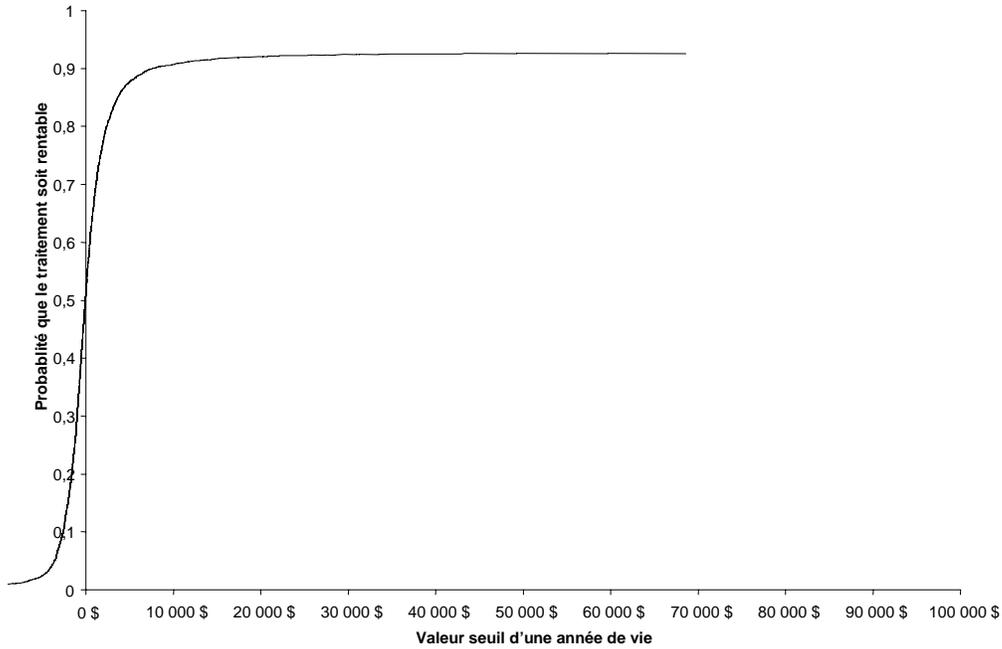
Les chiffres entre parenthèses délimitent l'intervalle plausible de 95 %. RCEI=ratio coût-efficacité incrémental, AMN=avantage monétaire net.

ANNEXE 47 : Résultats incrémentaux de l'analyse probabiliste concernant les patients diabétiques

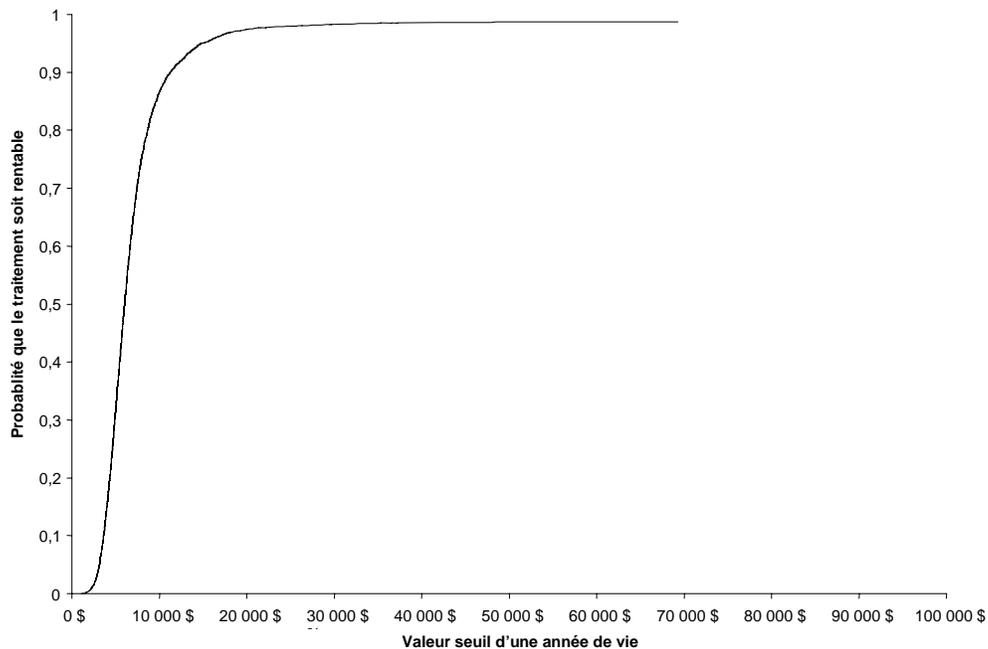
	Eptifibatide contre traitement courant	Abciximab contre traitement courant
Années de vie incrémentales gagnées	0,15 (-0,40 à 0,40)	0,24 (-0,36 à 0,49)
Coût incrémental	40 \$ (-1 060 à 1 550)	550 \$ (-540 à 1 860)
RCEI	300 \$	2 300 \$
AMN (année de vie=50 000 \$)	7 500 \$ (-21 100 à 20 600)	11 200 \$ (-19 400 à 24 600)

Les chiffres entre parenthèses délimitent l'intervalle plausible de 95 %. RCEI=ratio coût-efficacité incrémental, AMN=avantage monétaire net.

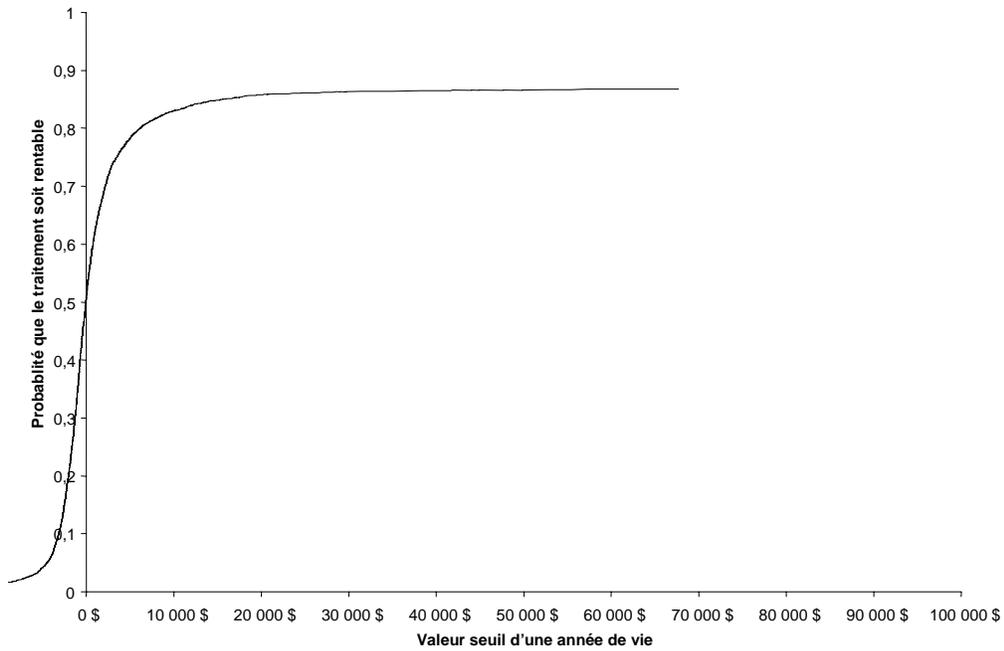
ANNEXE 48a : Courbe d'acceptabilité de la rentabilité de l'eptifibatide chez tous les patients



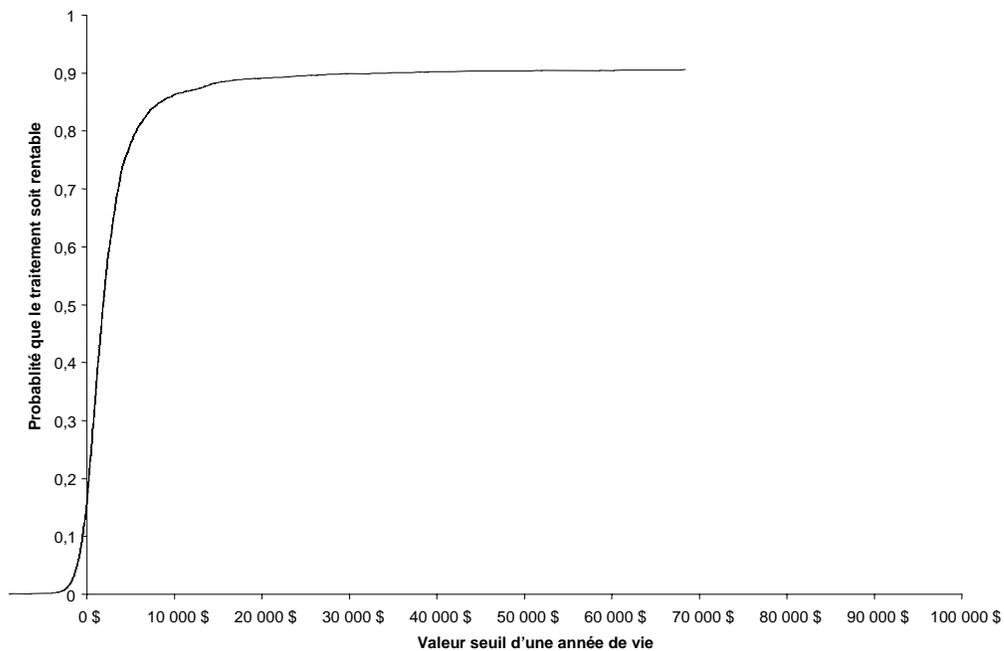
ANNEXE 48b : Résultats incrémentaux de l'analyse probabiliste concernant l'abciximab dans la cohorte diabétique



ANNEXE 49a : Courbe d'acceptabilité de la rentabilité d'eptifibatide dans la cohorte diabétique



ANNEXE 49b : Courbe d'acceptabilité de la rentabilité de l'abciximab dans la cohorte diabétique



ANNEXE 50a : AVC et complications hémorragiques dans l'étude ESPRIT

	30 jours		1 an	
	Eptifibatide	Stent seulement	Eptifibatide	Stent seulement
n	1 040	1 024	988	976
AVC non hémorragique	0,1 % (n=1)	0 %	S/O	S/O
Saignement intracrânien	0,2 % (n=2)	0,1 % (n=1)	S/O	S/O
Transfusion de globules rouges (y compris les transfusions liées au PAC)	1 % (n=15)	1 % (n=10)	S/O	S/O

n=nombre; PAC=pontage aortocoronarien; S/O=sans objet.

ANNEXE 50b : AVC et complications hémorragiques dans l'étude EPISTENT

	30 jours		1 an	
	Abciximab	Stent seulement	Abciximab	Stent seulement
n	794	809	794	809
AVC non hémorragique	0,4 %	0,1 %	S/O	S/O
Saignement intracrânien	0 %	0 %	S/O	S/O
Transfusion (y compris les transfusions de globules rouges et de plaquettes liées au PAC)	2,8 %	2,2 %	S/O	S/O

n=nombre; PAC=pontage aortocoronarien; S/O=sans objet.

ANNEXE 50c : Complications angiographiques six mois suivant l'intervention dans EPISTENT

	Abciximab	Stent seulement
n	784	803
Dissection coronaire mineure ou majeure	12,0 % (n=94)	16,6 % (n=133)
Embolie distale	1,3 % (n=10)	1,2 % (n=10)
Thrombus post-intervention	1,4 % (n=11)	1,5 % (n=15)
Occlusion branche latérale	2,4 % (n=19)	4,5 % (n=36)
Occlusion autre vaisseau	0,1 % (n=1)	0,6 % (n=5)
Sténose résiduelle >50 %	0,8 % (n=8)	1,5 % (n=12)
Occlusion coronaire transitoire	1,4 % (n=11)	2,4 % (n=19)
Thrombolyse finale dans l'infarctus du myocarde <3	2,5 % (n=19)	4,6 % (n=36)
Renvoi au PAC	0,6 % (n=5)	0,5 % (n=4)
Perforation locale	0,3 % (n=2)	0,2 % (n=2)

n=nombre; PAC=pontage aortocoronarien; S/O=sans objet.

ANNEXE 51 : Effets indésirables attribuables au traitement par un inhibiteur des GP IIb-IIIa selon la FDA

Deaths associated with platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor treatment. Heart. 2003 May; 89(5):535-7. Brown DL.

CONTEXTE : Les inhibiteurs des récepteurs à la glycoprotéine (GP) IIb-IIIa sont de puissants antagonistes de l'agrégation plaquettaire, dont l'usage est approuvé dans la prévention des complications thrombotiques de l'intervention coronaire percutanée et dans le traitement médical du syndrome coronaire ischémique aigu. Les données sur leur innocuité tirées d'essais cliniques laissent entrevoir que ces médicaments entraînent une hausse certaine, quoique bien tolérée, des complications hémorragiques non mortelles. Toutefois, le risque hémorragique des patients recrutés dans les essais cliniques pourrait ne pas être celui de la population traitée par ces médicaments en pratique courante.

OBJECTIF : Examiner les effets indésirables imputables aux inhibiteurs des GP IIb-IIIa signalés à la Food and Drug Administration (FDA).

MÉTHODE : 450 comptes rendus de décès reliés au traitement par un inhibiteur des GP IIb-IIIa ont été transmis à la FDA dans la période allant du 1^{er} novembre 1997 au 31 décembre 2000. À l'examen, chacun des incidents s'est vu attribuer une cote en fonction d'un système de cotation normalisé de la causalité.

RÉSULTATS : 44 % des 450 décès sont considérés comme étant imputables assurément ou probablement à l'inhibiteur des GP IIb-IIIa. L'âge moyen des patients décédés est de 69 ans, et les femmes représentent 47 % des décès. Tous les décès jugés comme étant assurément ou probablement attribuables au traitement par un inhibiteur des GP IIb-IIIa ont pour origine un saignement incontrôlable. Dans la plupart des cas, le système nerveux central est le site de l'hémorragie mortelle.

CONCLUSION : Le traitement par un inhibiteur des GP IIb-IIIa peut entraîner une hémorragie mortelle dans certains cas. Ces constatations révèlent que les patients traités en pratique courante seraient à risque plus élevé que les patients des essais cliniques. La prudence est donc de mise dans l'emploi de ces médicaments.

	Eptifibatide	Tirofiban	Abciximab	Total
Décès (n)	103	143	207	450
Femmes %	38	51	45	47
Âge moyen	70	71	67	69
Hémorragie %	85	72	82	80
IM %	16	24	17	19
Thrombocytopénie %	6	18	14	13