

Le facteur VII activé recombinant dans la prévention de l'hémorragie non liée à l'hémophilie : étude méthodique clinique et économique

Sommaire

Sujet

Le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) est un agent hémostatique approuvé pour le traitement des épisodes hémorragiques du patient hémophile de type A ou B conjointement avec des inhibiteurs des facteurs de coagulation. Il est utilisé hors indications chez les patients non hémophiles ayant subi une intervention chirurgicale. Le rFVIIa est un produit coûteux et on ne sait trop si l'avantage de son utilisation hors indications l'emporte sur ses effets nuisibles potentiels et son coût.

Objectifs

Ce rapport évalue l'incidence de l'utilisation du rFVIIa dans la prévention de l'hémorragie chez des patients non hémophiles ou non atteints de troubles hémorragiques héréditaires.

Voici les questions de la recherche :

1. Quelle est l'efficacité clinique des doses et des schémas posologiques évalués du rFVIIa comparativement à un placebo, à l'absence de traitement ou à d'autres thérapies standard dans la prévention de l'hémorragie associée à une transplantation hépatique, à une prostatectomie, à une chirurgie cardiaque ou à une anticoagulation supraphéropéutique chez les personnes sans hémophilie, désordres plaquettaires héréditaires ou autres coagulopathies?
2. Quelles sont les lignes directrices de pratique utilisées pour surveiller l'innocuité et l'efficacité du rFVIIa lorsqu'il est utilisé dans la prévention de l'hémorragie associée à une transplantation hépatique, à une prostatectomie, à une chirurgie cardiaque ou à une anticoagulation supraphéropéutique chez les personnes sans hémophilie, désordres plaquettaires héréditaires ou autres coagulopathies?
3. Quel est le rapport coût-efficacité du rFVIIa comparativement à un placebo, à l'absence de traitement ou à d'autres thérapies classiques lorsqu'il est utilisé aux fins d'une transplantation hépatique, d'une prostatectomie, d'une chirurgie cardiaque ou d'une anticoagulation supraphéropéutique chez les personnes sans hémophilie, désordres plaquettaires héréditaires ou autres coagulopathies?

Méthodes

On a procédé à une étude méthodique de la documentation clinique et économique. Ont aussi été inclus dans l'étude des essais contrôlés randomisés (ECR), des essais cliniques contrôlés non randomisés, des études prospectives contrôlées d'observation, des lignes directrices fondées sur des données probantes et des analyses économiques répondant aux critères d'inclusion. La sélection des études et l'extraction des données ont été faites à part par deux chercheurs.

Efficacité clinique

Huit ECR et deux études de cohorte ont porté sur des patients qui avaient reçu le rFVIIa, un placebo ou des soins habituels pour prévenir une hémorragie après une intervention chirurgicale. Aucune étude n'a évalué l'utilisation du rFVIIa dans la prévention de l'hémorragie chez des patients ayant reçu des agents anticoagulants. Selon deux lignes directrices fondées sur des données probantes, aucune méthode particulière ne permet de surveiller l'efficacité du rFVIIa dans la prévention de l'hémorragie.

En raison de l'hétérogénéité du très petit nombre d'études cernées pour chacun des cas, on a procédé à une synthèse narrative. La plupart des essais n'ont pas calculé les écarts moyens entre les groupes ni les intervalles de confiance à 95 % qui leur étaient associés. Les essais ont plutôt servi à résumer les comparaisons entre les groupes à l'aide de statistiques descriptives et de valeurs P provenant de la validation des hypothèses. Lorsqu'il n'y avait pas d'estimations des écarts entre les groupes, on a résumé les interprétations des conclusions présentées par les auteurs de chaque étude.

Dans un ECR regroupant 82 enfants ayant subi une chirurgie cardiaque, on n'a trouvé aucune différence statistiquement significative favorisant une thérapie par le rFVIIa comparativement à un placebo pour ce qui est du volume de globules rouges ou de plaquettes transfusé ou de la durée de l'intervention. Dans un ECR regroupant 20 adultes subissant une chirurgie cardiaque, on n'a constaté aucune différence statistiquement significative entre le rFVIIa et le placebo pour l'une ou l'autre des mesures de résultat (volume des produits sanguins, durée de séjour ou effets indésirables). Un second ECR contrôlé (22 patients) a permis de constater des réductions statistiquement significatives favorisant le rFVIIa dans le volume des globules rouges ou des plaquettes transfusées ainsi que dans la durée du séjour à l'unité de soins intensifs.

Chez des patients adultes subissant une transplantation hépatique, les rapports de deux petits ECR (25 patients ou moins dans chaque cas) ont révélé que le rFVIIa avait diminué de façon statistiquement significative le volume des globules rouges et de plasma frais congelé transfusé, comparativement à un placebo ou à des soins habituels. On n'a décelé aucune différence statistiquement significative dans le volume des produits sanguins transfusé chez les patients qui avaient reçu le rFVIIa pendant un essai contrôlé regroupant 87 patients et pendant un autre essai contrôlé regroupant 209 patients. La durée de séjour à l'hôpital ou à l'unité de soins intensifs a été similaire entre les groupes utilisant le rFVIIa et les témoins. Dans un ECR sur quatre,

l'utilisation du rFVIIa a permis de réduire de façon statistiquement significative la durée de la transplantation chirurgicale.

Un ECR regroupant 36 patients subissant une prostatectomie a conclu que l'utilisation du rFVIIa avait diminué le besoin d'une transfusion de globules rouges et le temps de l'intervention comparativement à l'utilisation d'un placebo. On n'a décelé aucune différence statistiquement significative entre les groupes pour ce qui est de la durée du séjour à l'hôpital, du nombre d'effets indésirables ou du nombre de décès.

Il n'a pas été possible d'évaluer suffisamment le risque d'effets indésirables associé à l'utilisation prophylactique du rFVIIa pendant les interventions chirurgicales. Les données sur les effets indésirables ont été mal déclarées dans les essais cliniques, et les études n'étaient pas conçues pour déterminer l'incidence variable d'effets inhabituels. La plupart des études ont exclu les patients qui risquaient de faire une thromboembolie. La qualité et la quantité des documents disponibles ont limité la solidité des données factuelles recueillies. Le risque de biais dans deux des huit ECR a été faible. Dans six études, le risque de biais n'a pu être établi avec certitude.

Examen économique

Trois études ont rapporté les coûts et les conséquences du traitement dans trois situations différentes. Les conclusions de ces études ont été présentées dans une synthèse narrative. Une étude rétrospective de transplantations hépatiques n'a révélé aucune différence dans les coûts ou les résultats entre les patients traités par le rFVIIa et ceux qui avaient reçu des soins habituels. Dans un essai contrôlé randomisé portant sur le remplacement de valvules cardiaques, l'utilisation de produits sanguins a été moindre, la durée de séjour à l'unité de soins intensifs a été plus courte et les coûts associés aux patients qui avaient été choisis au hasard pour recevoir le rFVIIa ont été plus élevés. Un essai contrôlé randomisé regroupant des patients ayant subi une prostatectomie abdominale a mis en évidence un effet dose-réponse de la valeur d'hématocrite transfusée et une intervention chirurgicale de plus courte durée pour les patients ayant reçu le rFVIIa. Il n'y a eu aucune évaluation des résultats au-delà du séjour à l'hôpital dans les trois études. Les coûts totaux d'hospitalisation ont été inférieurs chez les patients ayant reçu une dose plus élevée de rFVIIa comparativement à un placebo. Les trois études ont présenté des limitations : les données provenaient d'un seul centre hospitalier, les études sur lesquelles elles reposaient comportaient des échantillons de petite taille, les évaluations des résultats et des coûts ont été limitées à la durée du séjour à l'hôpital, et l'état de santé n'a pas été évalué. Les trois études n'ont pas donné suffisamment de détails pour qu'on puisse évaluer à fond les méthodes et les résultats, et leur généralisabilité à un milieu canadien était limitée.

Incidence sur les services de santé

Le rFVIIa est très peu utilisé dans la prévention de l'hémorragie au Canada en raison des risques de thromboembolie. Pour ce motif, il n'y a pas eu d'analyse formelle de l'impact budgétaire. Si d'autres recherches cliniques constatent que le rFVIIa est efficace et qu'il ne donne lieu qu'à un faible risque de thromboembolie, autant que 33 000 patients subissant une chirurgie cardiaque, une transplantation hépatique ou une prostatectomie pourraient recevoir ce traitement chaque année au Canada.

Conclusions

Les études ayant évalué la prévention de l'hémorragie chez les patients subissant une prostatectomie, une transplantation hépatique ou une chirurgie cardiaque n'ont pas été unanimes à dire que le rFVIIa est une thérapie bénéfique. On ne connaît pas le risque d'effets indésirables dus à l'utilisation prophylactique du rFVIIa chez les patients subissant une intervention chirurgicale. On ne peut tirer aucune conclusion de l'efficacité ou de l'innocuité du rFVIIa dans la prévention de l'hémorragie chez les patients qui ont reçu une dose suprathérapeutique d'agents anticoagulants. Lorsque le rFVIIa est utilisé dans la prévention de l'hémorragie, on ne dispose pas de méthode particulière pour en évaluer l'efficacité.

Étant donné le petit nombre d'études économiques à notre disposition et les limitations dans les rapports, les méthodes et la généralisabilité de ces études, on ne peut tirer de conclusions sur le rapport coût-efficacité de l'utilisation du rFVIIa dans la prévention de l'hémorragie dans un établissement canadien. Il sera sans doute plus approprié de procéder à une évaluation économique primaire informative lorsqu'on aura accès à des données probantes uniformes sur son efficacité et que ce produit sera utilisé plus fréquemment comme traitement préventif. Par conséquent, nous ne connaissons pas le rapport coût-efficacité du rFVIIa dans la prévention de l'hémorragie non liée à l'hémophilie. Advenant une utilisation préventive plus généralisée du rFVIIa par les cliniciens, la taille de la population potentiellement admissible à ce traitement serait énorme.