

Rapport coût-efficacité du rivaroxaban dans le monde réel par rapport aux antagonistes de la vitamine K dans le contexte de la prévention des AVC dans la fibrillation auriculaire en France

Kevin Bowrin, Jean-Baptiste Brière, Laurent Fauchier, Craig Coleman, Aurélie Millier, Mondher Toumi, Emilie Clay, Pierre Levy

Publié: 24 janvier 2020 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225301>

Abstrait

Objectif

L'objectif était d'évaluer la rentabilité réelle du rivaroxaban, par rapport aux antagonistes de la vitamine K (AVK), pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) dans une perspective d'assurance maladie nationale française.

Méthodes

Un modèle de Markov a été développé avec un horizon de vie et une durée de cycle de 3 mois. Toutes les entrées ont été tirées d'études de preuves du monde réel (RWE): les données sur les caractéristiques de base des patients à l'entrée du modèle ont été obtenues à partir d'une étude française RWE, les taux d'événements cliniques ainsi que les taux de persistance pour le bras de traitement AVK ont été estimés à partir d'une variété de RWE des études et une méta-analyse ont fourni une efficacité comparative du rivaroxaban par rapport à l'AVK. Les résultats du modèle comprenaient les coûts (coûts des médicaments, les coûts des événements cliniques et les coûts de surveillance des AVK), les années de vie ajustées en fonction de la qualité (QALY) et les années de vie (LY) gagnées, le coût différentiel par QALY et le coût différentiel par année. Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour tester la robustesse du modèle et mieux comprendre les facteurs de résultats.

Résultats

Dans l'analyse du cas de base, le coût total supplémentaire était de 714 € et le total des QALY et LY supplémentaires était de 0,12 et 0,16, respectivement. Le coût différentiel / QALY et le coût différentiel / LY qui en résultaient étaient respectivement de 6 006 € et 4 586 €. Les résultats étaient plus sensibles à l'inclusion des diminutions d'utilité spécifiques au traitement et des taux d'événements cliniques.

Conclusions

Bien qu'il n'y ait pas de seuil officiel de consentement à payer en France, ces résultats suggèrent que le rivaroxaban est susceptible d'être rentable par rapport à l'AVK chez les patients français atteints de FA du point de vue de l'assurance nationale.

Référence: Bowrin K, Briere JB, Fauchier L, Coleman C, Millier A, Toumi M, et al. (2020) Rapport coût-efficacité réel du rivaroxaban par rapport aux antagonistes de la vitamine K dans le contexte de la prévention des AVC dans la fibrillation auriculaire en France. PLoS ONE 15 (1): e0225301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225301>

Editeur: Nienke van Rein, Leiden University Medical Center, PAYS-BAS

Reçu: 5 février 2019; **Accepté:** 1 novembre 2019; **Publié:** 24 janvier 2020

Copyright: © 2020 Bowrin et al. Il s'agit d'un article en libre accès distribué sous les termes de la [licence d'attribution Creative Commons](#), qui permet une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support, à condition que l'auteur et la source d'origine soient crédités.

Disponibilité des données: toutes les données pertinentes se trouvent dans le document.

Financement: LF, CC et PL ont reçu des honoraires de Bayer AG pour leur contribution essentielle à la conception de l'étude et à l'analyse des résultats. Bayer Plc. fourni un soutien sous forme de salaire pour l'auteur KB; Bayer AG a fourni un soutien sous forme de salaire à l'auteur JBB. Bayer AG a parrainé l'étude, et Bayer AG ainsi que Bayer Plc ont joué un rôle dans la conception de l'étude, la collecte et l'analyse des données, la décision de publier ou la préparation du manuscrit.

Intérêts concurrents: Les auteurs de ce manuscrit ont les intérêts concurrents suivants: KB est un employé de Bayer Plc. JBB est un employé de Bayer AG. Bayer AG a parrainé l'étude. AM, EC et MT sont des employés de Creativ-Ceutical. En tant que société de conseil, Creativ-Ceutical a joué un rôle dans la conception de l'étude, la collecte de données, l'analyse, la décision de publier et la préparation du manuscrit. LF, CC et PL ont reçu des honoraires de Bayer AG pour leur contribution essentielle à la conception de l'étude et à l'analyse des résultats. Cela ne modifie pas notre adhésion à toutes les politiques de PLOS ONE sur le partage de données et de matériel. Il n'y a aucun brevet, produit en développement ou produit commercialisé à déclarer.

La fibrillation auriculaire (FA) est une arythmie cardiaque avec des anomalies structurelles et / ou électrophysiologiques qui induisent un remodelage des oreillettes; c'est l'arythmie cardiaque la plus courante [1 - 3]. Dans le monde, on estime que 3% des adultes âgés de 20 ans ou plus souffrent de FA, environ 20,9 millions d'hommes et 12,6 millions de femmes [2]. En raison du vieillissement de la population, la prévalence mondiale devrait au moins doubler dans de nombreux pays au cours des prochaines décennies [4 , 5].

La FA est associée à une morbidité et une mortalité importantes [2]. Par rapport aux individus par ailleurs en bonne santé, les hommes et les femmes atteints de FA présentent un risque 1,5 fois et 2 fois plus élevé de mortalité toutes causes confondues, respectivement [2], et le risque d'accident vasculaire cérébral augmenté de 2 à 7 fois [4]. Les accidents vasculaires cérébraux sont associés à un fardeau financier important [6]; en 2015, le coût total des soins de l'AVC dans l'Union européenne (UE) était estimé à 45 milliards d'euros [7]. On prévoit qu'entre 2015 et 2035, il y aura une augmentation de 34% du nombre total d'événements d'AVC dans l'Union européenne [7].

Les anticoagulants oraux, y compris les antagonistes de la vitamine K (AVK) ou les anticoagulants oraux non-AVK (NACO) tels que le rivaroxaban, le dabigatran, l'apixaban et l'édoxaban, ont été établis comme pierre angulaire de la prise en charge chez les patients atteints de FA et pour réduire l'incidence et la mortalité des AVC [2] dans des essais cliniques randomisés (ECR) [2].

De nombreuses incertitudes demeurent quant à la pertinence des résultats des ECR dans un contexte réel. Les preuves du monde réel (RWE) peuvent fournir des informations supplémentaires aux décideurs [8]. En effet, la taille de l'échantillon RWE n'est pas limitée comme c'est le cas des ECR. Les ECR doivent respecter les critères d'inclusion / exclusion concernant la sélection de la population. En outre, RWE peut offrir des résultats à long terme alors que la durée de l'ECR est généralement plus courte avec seulement quelques résultats [9].

Une méta-analyse comparant les NOAC avec les AVK et rapportant l'efficacité, la sécurité et la persistance à l'aide de RWE a récemment été publiée [10]. Il a confirmé les résultats de l'ECR pivot sur le rivaroxaban [11] et a conclu que le rivaroxaban est une alternative appropriée aux AVK dans la pratique clinique de routine. Les agences d'évaluation des technologies de la santé (HTA) demandent fréquemment aux fabricants de prouver les avantages de leur technologie de santé dans le monde réel, non seulement en termes de RWE clinique, mais aussi en termes de rentabilité de RWE. En effet, RWE présente un intérêt car il reflète plus étroitement ce qui se passe dans un contexte réel. Alors que de nombreuses décisions de couverture et de remboursement initiales sont basées sur des modèles de rentabilité utilisant des données d'efficacité et d'innocuité d'ECR, l'utilisation de RWE peut fournir des estimations plus réalistes de la rentabilité en fonction de la façon dont le médicament est utilisé dans la pratique clinique, de son efficacité, de sa sécurité, et les coûts associés.

En France, les NACO sont reconnus comme une composante importante du plan national d'AVC, mais le coût de ces thérapies est de plus en plus surveillé; par conséquent, une perspective d'assurance maladie nationale (NHI) française a été jugée pertinente pour démontrer la valeur réelle de ces thérapies.

Méthodes

Approche modèle

Un modèle de rentabilité de Markov déjà publié [12] a été adapté pour évaluer les coûts différentiels et les résultats pour la santé du rivaroxaban par rapport à l'AVK chez les patients atteints de FA en situation réelle (Fig.1). Les patients entrent dans le modèle en initiant un traitement de première intention avec le rivaroxaban ou l'AVK et pourraient progresser entre les états de santé en fonction des probabilités de transition. Les états de santé comprenaient la FA stable, l'AVC ischémique aigu et post-majeur (IS), l'EI aigu et post mineur, l'infarctus du myocarde (IM) aigu et post-intracranien (ICH), l'hémorragie gastro-intestinale (GI) et la mort. Les patients étaient toujours à risque d'un événement; cependant, le modèle supposait qu'un seul événement pouvait se produire par cycle. De plus, les conséquences à long terme d'un événement ont été considérées jusqu'à la mort ou jusqu'à la survenance d'un événement ultérieur avec des conséquences à long terme. Tous les patients peuvent être sous traitement (rivaroxaban, AVK initiale ou autre AVK après un changement) ou arrêter le traitement (une fois tous les traitements arrêtés). En effet, le modèle a permis à tous les patients d'arrêter leur traitement initial, de passer (du rivaroxaban à l'AVK, de l'AVK à une autre AVK) ou d'arrêter le traitement (du rivaroxaban ou AVK à l'absence de traitement). Les patients qui avaient changé ou interrompu le traitement pouvaient encore présenter un événement clinique.

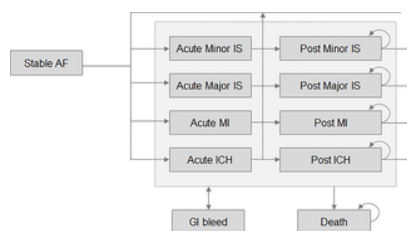


Fig 1. Schéma du modèle.

Abréviations: FA, fibrillation auriculaire; GI, gastro-intestinal; ICH, hémorragie intracrânienne; IS, AVC ischémique; MI, infarctus du myocarde.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225301.g001>

Les résultats du modèle comprenaient le nombre d'IS, le nombre d'IM et le nombre de saignements, ainsi que les années de vie totales ajustées sur la qualité (QALY), les années de vie totales (LY) gagnées, les coûts totaux et les surcoût par QALY ou par LY gagné. Toutes les entrées du modèle présentées dans le [tableau 1](#) ont été tirées des études RWE.

	Value	Range used in PKA	Distributions used in PKA	Source
Three month probabilities (VKA arm)				
Minor IS	0.151%	[0.146%, 0.157%]	Beta (1.53%, 2.80E-05)	Weighted average of event rates identified in Colonna et al. 2016 [11] + PKA et al. 2018 [11]
Major IS	0.237%	[0.231%, 0.243%]	Beta (2.53%, 2.80E-05)	
MI	0.193%	[0.187%, 0.200%]	Beta (1.93%, 1.94E-03)	
GI bleed	0.466%	[0.460%, 0.472%]	Beta (15.46%, 1.15E-02)	
CS	0.199%	[0.193%, 0.205%]	Beta (1.77%, 8.91E-05)	
Discontinuation				
0-3 months	29.0%	[28.67%, 29.57%]	Beta (19.24%, 2.61E-01)	Colonna et al. 2016 [11]
4-6 months	17.67%	[17.47%, 17.87%]	Beta (16.87%, 2.61E-01)	
7-12 months	15.46%	[15.17%, 15.86%]	Beta (15.27%, 2.61E-01)	
>12 months	13.85%	[13.57%, 14.13%]	Beta (13.63%, 31.46E-01)	
Proportion of switch among discontinued patients	13.08%	[12.56%, 13.60%]	Beta (19.69, 4.69)	Colonna et al. 2016 [11]
Three month probabilities (non-treatment arm)				
Minor IS	0.123%	[0.117%, 0.148%]	Beta (14.37, 3.04)	HRs from Colonna et al. 2016 [11] applied to three month probabilities of VKA arm
Major IS	0.181%	[0.175%, 0.192%]	Beta (19.43, 3.04)	
MI	0.148%	[0.142%, 0.220%]	Beta (13.5, 7.64E-01)	
GI bleed	0.497%	[0.491%, 0.549%]	Beta (17.2, 9.64E-01)	
CS	0.137%	[0.131%, 0.179%]	Beta (9.8, 11.64E-01)	
Discontinuation				
0-3 months	18.64%	[17.46%, 18.87%]	Beta (14.62, 6.26E-01)	
4-6 months	12.92%	[12.29%, 13.09%]	Beta (13.63, 12.44E-01)	
7-12 months	9.46%	[9.29%, 10.06%]	Beta (14.22, 14.49E-01)	
>12 months	4.76%	[4.57%, 5.07%]	Beta (14.76, 2.61E-01)	
Proportion of switch among discontinued patients	12.08%	[11.49%, 14.36%]	Beta (25, 1.87)	Colonna et al. 2016 [11]
Three month probabilities (no treatment arm)				
Minor IS	0.274%	[0.499%]	Beta (27, 4.24)	Unpublished HRs applied to three month probabilities of VKA arm
Major IS	0.429%	[0.391%, 0.607%]	Beta (27, 4.24)	
MI	0.419%	[0.347%, 0.493%]	Beta (16, 5.87)	
GI bleed	0.984%	[0.924%, 0.249%]	Beta (7, 7.26)	
CS	0.233%	[0.206%, 0.156%]	Beta (16, 15.44E-01)	
Ischemic stroke mortality rate per clinical event to model				
Minor IS	0.06%	-	-	Assumption
Major IS	0.11%	[0.08%, 0.14%]	Beta (2.18, 17.29E-01)	Fancher et al. 2013 [11]
MI	0.17%	[0.15%, 0.19%]	Beta (1.98, 4.40E-01)	Fig et al. 2013 [11]
CS	0.24%	[0.19%, 0.31%]	Beta (1.16, 1.76E-01)	HRs et al. 2013 [11]
Stroke	0.24%	[0.17%, 0.34%]	Beta (1.13, 3.24E-01)	Fig et al. 2013 [11]
CS	0.27%	[0.24%, 0.30%]	Beta (1.93, 1.44E-01)	Fancher et al. 2013 [11]
Post-ICU	0.14%	[0.14%, 0.17%]	Beta (1.28, 7.6)	Fig et al. 2013 [11]
GI bleed	0.36%	[0.36%, 0.49%]	Beta (1.8, 8.4)	Carter et al. 2014 [11]
Utility values				
Stroke	0.73	[0.71, 0.75]	Beta (1.09, 0.08)	Komogorova 2015 et al. [11]
Minor IS	0.73	[0.74, 0.69]	Beta (1.03, 0.08)	Laing-Fernandez et al. 2013 [11]
Major IS	0.61	[0.61, 0.60]	Beta (1.08, 1.07)	
Post minor IS	0.73	[0.73, 0.73]	Beta (1.03, 1.03)	
Post major IS	0.56	[0.56, 0.56]	Beta (0.63, 0.11)	Puckett et al. 2014 [11]
MI	0.66	[0.65, 0.67]	Beta (1.02, 1.01)	
Post-MI	0.73	[0.68, 0.77]	Beta (1.03, 1.03)	
CS	0.56	[0.61, 0.65]	Beta (1.07, 1.06)	Laing-Fernandez et al. 2013 [11]
Post-CS	0.67	[0.67, 0.71]	Beta (1.09, 1.04)	
GI bleed	0.76	[0.75, 0.77]	Beta (1.07, 1.05)	Komogorova 2015 et al. [11]
Costs (€)				
Drug costs				
Aspirin (VKA (daily))	0.13	-	-	AMBA [11]
Aspirin (non-treatment (daily))	0.02	-	-	AMBA [11]
Statin (VKA (daily))	0.06	[0.02, 0.07]	Gamma (1.5, 1.4)	Data on file
Monitoring (non-treatment (year))	15.37	[11.47, 19.48]	Gamma (81, 6.3)	Data on file
IS				
Acute treatment (initial)	0.875	[2.763, 5.136]	Gamma (1.5, 9.5)	Lanitis et al. 2014 [11], based on Carter et al. 2014 [11]
Acute treatment (repeat)	13.75	[0.863, 16.94]	Gamma (1.5, 2.9)	
Monthly follow-up (initial)	0.9	[0.7, 1.1]	Gamma (1.5, 1.1)	
Monthly follow-up (repeat)	2.02	[1.497, 2.94]	Gamma (1.5, 1.6)	
Substitution	10.12	[7.044, 12.44]	Gamma (1.5, 1.9)	Carter et al. 2014 [11] (using similar VKA as a proxy)
MI				
Acute Treatment (one event per cycle)	4.399	[2.402, 5.792]	Gamma (1.5, 3.9)	Lanitis et al. 2014 [11], based on Carter et al. 2014 [11]
Monthly follow-up	1.840	[1.3, 2.39]	Gamma (1.5, 3.7)	
Bleeds				
Acute treatment (GI bleed (year (ICU)))	1.892	[2.066, 5.839]	Gamma (1.5, 9.5)	Lanitis et al. 2014 [11], based on Carter et al. 2014 [11]
Acute treatment (CS)	16.947	[7.243, 13.432]	Gamma (1.5, 2.4)	
Monthly follow-up	2.462	[1.67, 3.09]	Gamma (1.5, 1.6)	
Substitution	6.399	[2.993, 5.839]	Gamma (1.5, 2.9)	Assumption (set as equivalent to cost of major IS follow-up)
Resource use for rehabilitation				
% of rehabilitation for minor IS	16.8%	[24.17%, 11.79%]	Beta (0.828, 12.94)	Carter et al. 2014 [11]
% of rehabilitation for major IS	16.8%	[24.17%, 11.79%]	Beta (0.828, 12.94)	
% of rehabilitation for GI bleed	16.7%	[11.19%, 11.79%]	Beta (1.018, 6.41)	
% of rehabilitation for CS	10.9%	[11.19%, 11.79%]	Beta (1.1, 2.4)	

Tableau 1. Entrées du modèle: probabilités à trois mois d'événements et d'arrêt, mortalité, utilité et coûts.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225301.t001>

Durée du cycle et horizon temporel

Le modèle a considéré un horizon de vie (30 ans) afin de saisir pleinement les coûts attendus à long terme et les conséquences sanitaires de la FA conformément aux lignes directrices françaises [27]. La durée du cycle du modèle a été fixée à 3 mois, ce qui a été supposé suffisant pour permettre la capture des événements à court terme et leur impact aigu sur les coûts et les résultats cliniques.

Perspective d'étude

Cette analyse a été menée dans la perspective française de l'INSA. Le modèle a été actualisé à un taux de 4% pour les coûts et bénéfiques comme recommandé par les directives pharmacoéconomiques en France [27].

Caractéristiques des patients

Afin d'assurer la généralisabilité à la population française de FA, le modèle a été peuplé de caractéristiques cliniques issues des études RWE, représentatives de la population française de FA pour laquelle les NOAC sont indiqués [28]. Les patients sont entrés dans le modèle à un âge moyen de 70 ans, 15% avaient un score CHA₂ DS₂ -VASC intermédiaire (= 1) et 85% avaient un score CHA₂ DS₂ -VASC élevé (≥ 2).

Implémentation des données cliniques

RWE a été utilisé pour informer les taux d'événements cliniques pour l'AVK, tandis que les taux pour le rivaroxaban ont été estimés en appliquant les rapports de risque RWE (HR) pertinents aux probabilités de transition AVK extraites de la méta-analyse RWE sur les patients prévalents et incidents [10]. Les taux d'événements cliniques pour les patients utilisant «d'autres AVK» ont été supposés être les mêmes que pour l'AVK initiale.

Toutes les études incluses dans la méta-analyse RWE ont fourni des taux annuels pour le bras AVK du modèle. Tous les taux annuels récupérés ont été regroupés en utilisant des moyennes pondérées par taille d'échantillon comme poids, puis ont été convertis en probabilités à 3 mois avant la mise en œuvre dans le modèle. Le modèle faisant la distinction entre IS majeur et mineur, il a été nécessaire de considérer les proportions de 59% de SI comme majeur et 41% comme mineur [13]. De plus, le risque d'AVK pour IS a été ajusté en fonction de l'âge selon le calculateur de score de risque dérivé de la Framingham Heart Study [29]. Le risque relatif d'IS pour les patients âgés de 70 à 74 ans a été fixé à 1,0; Le risque d'IS pour tous les autres groupes d'âge a été calculé par rapport à ce sous-groupe (tableau 2). Enfin, le risque d'AVC a été augmenté de 1,53 après un AVC conformément aux résultats obtenus dans l'étude observationnelle XANTUS [30].

Age group	Relative risk
55-59	0.667
60-64	0.760
65-69	0.854
70-74	1.000
75-79	1.146
80-84	1.291
85-89	1.480
90+	1.719

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225301.t002>

Tableau 2. Risque relatif d'accident vasculaire cérébral ischémique par groupe d'âge [29].
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225301.t002>

Pour chaque traitement, les probabilités d'arrêt ont été divisées en différentes périodes (début-3 mois, 3 mois-6 mois, 6 mois-1 an et > 1 an). Pour le bras AVK, l'arrêt du traitement et les taux de changement ont été dérivés des études RWE [10 , 15]. Pour le bras rivaroxaban, le HR d'arrêt de la méta-analyse RWE et le taux de changement d'une étude RWE française [10 , 15] ont été utilisés.

Les taux de mortalité basés sur les tables de mortalité françaises ont été appliqués à tous les états modélisés. Un certain nombre d'états de santé incluaient un risque de mortalité supplémentaire lié à un événement spécifique, tel qu'identifié à partir d'une revue de la littérature sur les études RWE en France [16 - 19], en supposant qu'aucune mortalité liée à un événement ne suivait la sortie de l'hôpital.

Utilitaire

Les valeurs d'utilité ont été dérivées d'études européennes récentes [20 - 22 , 31] car aucune donnée française n'a été identifiée. Aucune diminution d'utilité associée à des traitements spécifiques n'a été prise en compte dans le cas de base qui a été exploré dans une analyse de scénario.

Estimation des coûts

Grâce au système de tiers payant, les patients atteints de maladies de longue durée (LTI) ne paient pas de frais médicaux. La couverture LTI a été estimée à 71,6% chez ces patients [32]; un taux de remboursement de 100%, y compris le test du rapport normalisé international (INR) des médicaments et les coûts de visite, a été supposé, tandis qu'un taux de remboursement de 65% a été appliqué pour les patients non LTI pour les médicaments, 70% pour les visites chez les praticiens et 80% pour les soins hospitaliers.

Trois catégories de coûts pertinentes ont été identifiées: les coûts d'acquisition des médicaments, les coûts d'administration (y compris la surveillance et autres coûts) et les coûts liés aux événements cliniques.

Les coûts de surveillance de l'AVK comprennent les coûts médicaux directs (test INR, consultations en pharmacie / médecin et frais de déplacement des prestataires pour fournir des soins et / ou suivi de l'INR au domicile du patient) et les coûts non médicaux directs (frais de déplacement du patient / soignant aux laboratoires, médecin bureaux et pharmacie); ce surcoût imputable à la thérapie AVK s'est élevé à 81 € par cycle [33].

Les coûts de surveillance des NACO liés à la surveillance rénale et hépatique comprennent une consultation d'infirmière à domicile et des tests biologiques supplémentaires pertinents, s'élevant à 16 € par cycle. Une visite chez le médecin généraliste a également été considérée comme faisant partie des frais administratifs.

Les coûts unitaires des événements cliniques ont été collectés à partir des études françaises de RWE [25 , 26 , 34]. Les coûts ont été ajustés à l'aide de l'indice des prix à la consommation dans le secteur de la santé de l'Institut national des statistiques et des études économiques. Tous les coûts ont été gonflés à 2017 € en utilisant l'indice des prix à la consommation de l'Institut national des statistiques et des études économiques pour un ajustement si nécessaire.

Analyses de sensibilité

Une série d'analyses de sensibilité déterministes univariées (DSA) ont été effectuées pour le cas de base afin de déterminer les principaux facteurs de rentabilité. Sinon, l'intervalle de confiance a été utilisé comme limite inférieure et supérieure du DSA. Lorsqu'elle n'était pas disponible, une variation de $\pm 25\%$ de la valeur de base a été appliquée pour les valeurs basses et élevées.

Une composante stochastique a été incluse dans le modèle pour permettre des analyses de sensibilité probabilistes multivariées (PSA) avec 2000 itérations. Tous les paramètres avec une incertitude de second ordre ont été inclus dans le PSA. Les paramètres qui ne comportaient pas d'incertitude de second ordre ont été exclus (taux d'actualisation, horizon temporel, coûts unitaires des listes de référence publiées et caractéristiques du patient telles que l'âge et les comorbidités). Une distribution bêta a été utilisée pour les probabilités, les valeurs d'utilité et la proportion; alors que le gamma a été pris en compte pour le coût. La variation utilisée dans le DSA a été utilisée comme intervalle de confiance (IC) pour estimer les paramètres de distribution. Le PSA a également permis de fournir un IC à 95% à tous les produits de santé du modèle ainsi que des ratios coût-efficacité supplémentaires (ICER).

Pour confirmer la validité des résultats, l'impact de plusieurs hypothèses sur les résultats a été étudié au moyen d'analyses de scénarios. Un premier scénario envisageait l'inclusion de décroissements d'utilité liés au traitement: un décretement d'utilité de 0,013 était associé à l'AVK et un décretement d'utilité de 0,002 était associé au traitement par rivaroxaban [35]. Un deuxième scénario considérait les HR de la méta-analyse RWE en considérant uniquement les patients incidents. En effet, les saignements surviennent généralement dans les phases initiales du traitement anticoagulant [36], il pourrait donc être moins fréquent chez les patients prévalents que chez les nouveaux patients. Troisièmement, des probabilités alternatives de changement après l'arrêt du traitement initial ont été testées (0%, c'est-à-dire que tous les patients passent à aucun traitement après leur traitement initial, et 100%, c'est-à-dire que tous les patients ont un autre traitement après leur traitement initial avant d'arrêter de traitement). Enfin, un scénario utilisant les rapports de risque de l'essai ROCKET-AF [11] a été présenté pour explorer l'impact de l'utilisation de données ECR au lieu de RWE, en termes d'efficacité comparative.

Résultats

Rivaroxaban vs VKA

Dans l'analyse du cas de base, du point de vue de la NHI, les patients traités par rivaroxaban ont connu des gains progressifs en QALY (0,12, IC à 95%: [0,056; 0,178]) et en LY (0,16, IC à 95%: [0,120; 0,189]) par rapport aux VKA. Le traitement par rivaroxaban a été associé à moins d'IM (0,141, IC à 95%: [0,139; 0,144] pour le rivaroxaban vs 0,148, IC à 95%: [0,147; 0,149] pour les AVK) et à un taux plus faible d'IS (0,389, IC à 95%: [0,375; 0,405] pour le rivaroxaban vs 0,414, IC à 95%: [0,399; 0,430] pour l'AVK), mais était associé à un taux de saignement plus élevé (0,112, IC à 95%: [0,107; 0,117] pour le rivaroxaban vs 0,092, 95 % CI: [0,091; 0,093] pour AVK). Sur un horizon de vie, les coûts étaient plus élevés pour le rivaroxaban que pour l'AVK (15 896 €, IC à 95%: [14 184; 17 821] vs 15 182 €, IC à 95%: [13 415; 17 152]), avec des coûts différentiels atteignant 714 €, 95% CI: [271; 1 200]. Cela s'explique en grande partie par la hausse des coûts d'acquisition des médicaments (+ 1 604 €); cependant, des économies ont été associées à la réduction des taux d'événements (- 745 €) et des coûts d'administration des médicaments (- 146 €). Du point de vue de l'INSA, l'analyse du cas de base a abouti à un coût différentiel / QALY de 6 006 €, IC à 95%: [2 212; 14 616] et un coût différentiel / an de 4 586 €, IC à 95%: [1 717; 8,286] comme résumé dans [Tableau 3](#).

Outcome	Rivaroxaban	VKA	Differential
Costs			
Drug Acquisition costs	€1,604	€0	€1,604
Drug Administration costs	€0	€146	-€146
Event Treatment costs	€1,182	€1,927	-€745
Total costs	€1,486	€1,182	€314
Health benefits			
Total QALYs	7,11	7,00	0,12
Total LY	9,91	9,75	0,16
Ischaemic strokes	0,389	0,414	-0,025
Myocardial infarctions	0,141	0,148	-0,007
Major bleeds	0,112	0,092	0,020
Incremental cost-effectiveness ratios			
Incremental cost/QALY	-	-	€6,006
Incremental cost/LY	-	-	€4,586

Abbreviations: LY, life year; NHI, National Health Insurance; QALY, quality-adjusted life year; VKA, vitamin K antagonists.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225301.t003>

Tableau 3. Résultats du modèle.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225301.t003>

Analyse de sensibilité

Des analyses de sensibilité univariées ont été effectuées sur toutes les variables ([Fig 2](#)). Le graphique Tornado a montré que les résultats étaient robustes aux changements plausibles dans les paramètres d'entrée avec une majorité de paramètres ayant un impact minimal sur les résultats. Les principaux facteurs identifiés étaient la probabilité d'un EI majeur lorsqu'il n'est pas traité, la probabilité d'un infarctus du myocarde lorsqu'il n'est pas traité et la probabilité d'un ICH lorsqu'il est traité avec le rivaroxaban.

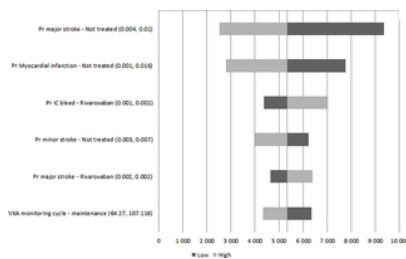


Fig 2. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (diagramme Tornado).
 Abréviations: ICER, rapport coût-efficacité incrémental; ICH, hémorragie intracrânienne; IS, AVC ischémique; MI, infarctus du myocarde; Prob, probabilité; QALY, année de vie ajustée en fonction de la qualité; AVK, antagoniste de la vitamine K.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225301.g002>

L'incertitude entourant les résultats coût-efficacité a été démontrée en traçant des simulations du PSA sur un plan coût-efficacité ([Fig 3](#)). Toutes les simulations probabilistes suggèrent un gain QALY avec le rivaroxaban associé à une augmentation du coût du rivaroxaban (quadrant supérieur droit) dans 99,7% des cas. Le seuil correspondant à une probabilité de 80% de rentabilité du rivaroxaban a été estimé à 8 600 € ([figure 4](#)).

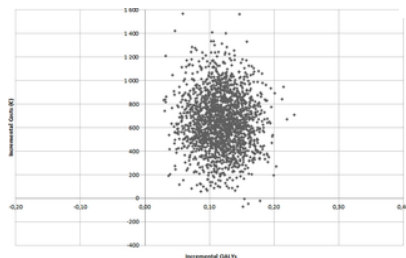


Fig 3. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste (plan coût-efficacité incrémental).
 Abréviations: QALY, année de vie ajustée en fonction de la qualité.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225301.g003>

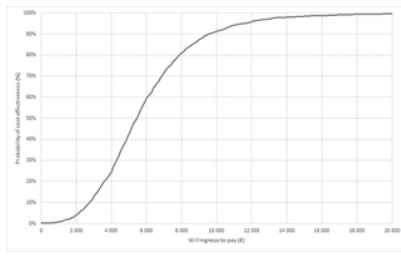


Fig 4. Courbe d'acceptabilité coût-efficacité.
 Abréviations: QALY, année de vie ajustée en fonction de la qualité.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225301.g004>

Des analyses de scénarios ont été effectuées pour tester davantage la robustesse des résultats. Premièrement, l'application d'une diminution de l'utilité associée au rivaroxaban et à la thérapie AVK a réduit le ratio incrémental à 5 495 € par QALY gagnée. Deuxièmement, la prise en compte des études d'incidents de traitement uniquement dans la méta-analyse a réduit le ratio incrémental à 5 471 € par QALY gagnée. Troisièmement, en supposant qu'aucun patient ne change après l'arrêt du traitement initial, on aboutit à un ratio incrémental de 5 507 € par QALY gagnée tandis que le scénario inverse en supposant que tous les patients changent, aboutit à un ratio incrémental de 6 228 € par QALY gagnée. Enfin, en supposant que tous les ratios de risque ont été tirés de ROCKET-AF au lieu de la méta-analyse RWE, l'ICER a augmenté jusqu'à 10 247 €.

Discussion

Bien qu'il n'y ait pas de seuil officiel de consentement à payer en France, les résultats mentionnés ci-dessus suggèrent que dans le milieu de santé français, le rivaroxaban pourrait être considéré comme une alternative rentable à l'AVK pour la prévention des AVC chez les patients atteints de FA. du bénéfice clinique démontré dans un environnement réel. Le modèle a démontré que les bénéfices en termes d'espérance de vie et de gain QALY étaient maintenus sur un horizon de vie de 30 ans, confirmant les avantages de la stratégie avec le rivaroxaban par rapport à l'AVK. Les analyses de sensibilité ont montré que l'incertitude et la variabilité des paramètres du modèle avaient un impact limité sur les résultats, tous les ICER restant inférieurs à 11 000 € / QALY, suggérant une robustesse de la conclusion.

À notre connaissance, cette analyse est la première évaluation coût-efficacité basée sur un modèle d'un NOAC en tenant compte de plusieurs sources RWE pour documenter l'efficacité (taux d'AVK et efficacité comparative). Une précédente revue systématique de la littérature a identifié 18 modèles de rapport coût-efficacité comparant le rivaroxaban et d'autres NACO aux AVK pour la prévention des AVC chez les patients atteints de FA; tous les modèles ont tiré des données de tolérance et d'efficacité des ECR [37]. Bien que la nature hétérogène des essais cliniques et des méthodes de modélisation ait rendu difficile l'identification de l'agent le plus rentable parmi les NOAC, cette revue a conclu que les NOAC étaient souvent rentables par rapport aux AVK [37]. En France, deux études précédentes ont identifié les NOAC comme rentables avec des ratios coût-efficacité supplémentaires inférieurs à 20 000 € par QALY gagnée par rapport à l'AVK [38] [25]. Dans ce dernier, l'incertitude autour des données d'ECR utilisées pour les NOAC a été spécifiquement mise en évidence, suggérant la nécessité de valider les résultats dans un contexte réel français. D'autres modèles publiés considéraient RWE pour documenter l'efficacité [39 - 42], mais aucun n'envisageait une méta-analyse avec RWE uniquement.

Ce modèle a démontré une amélioration majeure par rapport au modèle déjà publié. Le modèle a également été en mesure de capturer les différents schémas thérapeutiques avec le temps de traitement initial considéré à travers des taux dépendant du temps, entraînant un arrêt complet ou un passage à un autre traitement. De plus, RWE a été considérée comme une source clé pour toutes les entrées du modèle, afin de refléter pleinement les caractéristiques des patients et la progression de la maladie observée dans les milieux de pratique de routine. Cela comprenait les caractéristiques de la population, les taux d'événements cliniques, l'effet du traitement, l'arrêt, les taux de changement, l'utilité, l'utilisation des ressources et les coûts unitaires pour tous les événements. Cela a été considéré comme la définition d'un modèle de rentabilité RWE.

L'utilisation de RWE est associée à de nombreux défis, tels que la gestion du biais de sélection, des données manquantes, un manque de précision lié à l'exposition aux médicaments et aux résultats, des erreurs au cours du processus de tenue de registres [43], ainsi que des avantages potentiels. Par exemple, cela permettrait de passer des résultats de substitution aux résultats cliniques et à long terme et constituerait une source importante d'informations dans le cas spécifique de préjudices rares. Il est prévu que les méthodologies utilisées pour analyser et synthétiser RWE continueront d'évoluer. Cependant, peu d'indications sont disponibles sur les mérites relatifs de l'utilisation de RWE dans le contexte de la modélisation [43 - 45].

L'approche présentée ici n'est pas sans limites. Premièrement, le modèle fournit une simplification de ce qui est attendu dans la réalité. On pense que les résultats à long terme reflètent les conséquences de la FA sur la base d'un certain nombre d'hypothèses pour capturer la progression naturelle de la maladie. Deuxièmement, en l'absence de services publics spécifiques à la France, cette analyse a considéré des valeurs basées sur des données européennes, en supposant une similitude raisonnable avec la population française. Il est à noter que l'analyse de sensibilité déterministe n'a pas rapporté d'impact significatif des changements des valeurs d'utilité sur les conclusions du modèle. Troisièmement, le taux de persistance du bras AVK a été tiré d'une étude américaine [14] car aucune donnée française pertinente n'a été identifiée. Cependant, la proportion de permutation parmi les patients ayant interrompu leur traitement initial est issue d'une étude française centrée sur les soins primaires [15]. Enfin, plusieurs états de santé existent dans le modèle avec la possibilité pour les patients de faire la transition entre tous. Cette flexibilité a une limite car elle permet aux patients de se remettre d'événements majeurs en subissant des événements mineurs. Par exemple, un patient en post-AVC majeur pourrait subir un accident vasculaire cérébral mineur et être associé à une utilité plus élevée et à des coûts inférieurs. Comme cela sous-estime le fardeau des patients atteints d'AVK, cela sous-estime également le bénéfice potentiel associé au rivaroxaban.

Conclusion

Ce modèle de rentabilité de RWE dans le contexte de la prévention des AVC chez les patients atteints de FA a démontré que le rivaroxaban est susceptible d'être rentable par rapport à l'AVK en France dans un contexte réel.

Références

1. Janvier CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr., et al. 2014 AHA / ACC / HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130 (23): 2071–104. En ligne du 01/04/2014. pmid: 24682348.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation développé en collaboration avec l'EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016; 50 (5): e1 – e88. Epub 2016/09/25. pmid: 27663299.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 3. Kakkar A, Mueller I, Bassand J, Fitzmaurice D, Goldhaber S, Goto S, et al. Profils de risque et traitement antithrombotique des patients nouvellement diagnostiqués avec une fibrillation auriculaire à risque d'accident vasculaire cérébral: perspectives du registre GARFIELD international, observationnel et prospectif. *PLoS One*. 2013; 8 (5): e63479. pmid: 23704912
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 4. Lopes RD, Crowley MJ, Shah BR, Melloni C, Wood KA, Chatterjee R, et al. Examens comparatifs de l'efficacité de l'AHRQ. Prévention des AVC dans la fibrillation auriculaire. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (États-Unis); 2013.
 5. Savelieva I, Camm AJ. Considérations pratiques pour l'utilisation de nouveaux anticoagulants oraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire. *Clin Cardiol*. 2014; 37 (1): 32–47. Epub 2013/11/21. pmid: 24254991.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 6. Verpillat P, Dorey J, Guilhaume-Goulant C, Dabbous F, Aballea S. Ischemic stroke management in West Scotland: a chart review. *J Mark Access Health Policy*. 2015; 3. En ligne du 01/01/2015. pmid: 27123179; PubMed Central PMCID: PMC4802692.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- sept.** Stroke Alliance For Europe (SAFE). Rapport sur le fardeau de l'AVC lancé au Parlement européen. Dans: London KsC, éditeur. 2017.
8. Blommestein HM, Franken MG, Uyl-de Groot CA. Un guide pratique pour utiliser les données du registre pour éclairer les décisions sur la rentabilité des nouveaux médicaments anticancéreux: leçons tirées du registre PHAROS. *Pharmacoéconomie*. 2015; 33 (6): 551–60. pmid: 25644460; PubMed Central PMCID: PMC4445765.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 9. Annemans L AM, Kubin M. Données réelles: un besoin croissant. *Connexions ISPOR*. 2007; 13 (5): 8-13.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
- dix.** Coleman CI, Briere JB, Fauchier L, Levy P, Bowrin K, Toumi M, et al. Méta-analyse des preuves du monde réel comparant les anticoagulants oraux non-antagonistes de la vitamine K avec les antagonistes de la vitamine K pour le traitement des patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire. *J Mark Access Health Policy*. 2019; 7 (1): 1574541. pmid: 30774786; PubMed Central PMCID: PMC6366429.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarine dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. *N Engl J Med*. 2011; 365 (10): 883–91. pmid: 21830957
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 12. Bayer Plc. Expertise technologique unique (STA) du rivaroxaban (Xarelto[®]). Institut national pour la santé et l'excellence clinique; 2011.
 13. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effet de l'intensité de l'anticoagulation orale sur la gravité de l'AVC et la mortalité dans la fibrillation auriculaire. *N Engl J Med*. 2003; 349 (11): 1019–26. pmid: 12968085
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 14. Coleman CI, Tangirala M, Evers T. La persistance et l'arrêt du traitement avec le rivaroxaban, le dabigatran et la warfarine pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire aux États-Unis. *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0157769. pmid: 27327275; PubMed Central PMCID: PMC4915663.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 15. Collings SL, Vannier-Moreau V, Johnson ME, Stynes G, Lefevre C, Maguire A, et al. Initiation et poursuite de la prescription d'anticoagulants oraux pour la prévention des AVC dans la fibrillation auriculaire non valvulaire: étude de cohorte en soins primaires en France. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018; 111 (5): 370–9. pmid: 29398546.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 16. Fauchier L, Samson A, Chaize G, Gaudin AF, Vainchtock A, Bailly C, et al. Cause de décès chez les patients atteints de fibrillation auriculaire admis dans les hôpitaux français en 2012: une étude de base de données nationale. *Coeur ouvert*. 2015; 2 (1): e000290. pmid: 26688739; PubMed Central PMCID: PMC4680587.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
 17. Lip G, Pan X, Kamble S, Kawabata H, Mardekian J, Masseria C, et al. Comparaison dans le monde réel du risque hémorragique majeur chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire nouvellement initiés sous apixaban, dabigatran, rivaroxaban ou warfarine. *Eur Heart J*. 2015; Anticoagulation et fibrillation auriculaire III (P6217): 1085.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
 18. Blin P, Philippe F, Bouee S, Laurendeau C, Torretton E, Gourmelin J, et al. Résultats suite à un infarctus du myocarde hospitalisé aigu en France: une analyse de la base de données des réclamations d'assurance. *Int J Cardiol*. 2016; 219: 387–93. Epub @ 23 juin 2016: 387–93. pmid: 27372604
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

19. Cotte FE, Chaize G, Kachaner I, Gaudin AF, Vainchtock A, Durand-Zaleski I. Incidence et coût des AVC et hémorragies chez les patients diagnostiqués avec fibrillation auriculaire en France. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014; 23 (2): e73 à e83. pmid: 24119623
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
20. Kongnakorn T, Lanitis T, Annemans L, Thijs V, Goethals M, Marbaix S, et al. Prévention des accidents vasculaires cérébraux et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire en Belgique: rapport coût-efficacité comparatif des nouveaux anticoagulants oraux et de la warfarine. *Clin Drug Investig.* 2015; 35 (2): 109–19. pmid: 25511639
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
21. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Bull L, Welch S, Cuthbertson F, Rothwell PM, et al. Qualité de vie après un AIT et un AVC: résultats sur dix ans de l'étude Oxford Vascular. *Neurologie.* 2013; 81 (18): 1588–95. pmid: 24107865; PubMed Central PMCID: PMC3806919.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
22. Pockett RD, McEwan P, Beckham C, Shuttler S, Martin S, Yousef Z, et al. Utilité pour la santé chez les patients suite à des événements cardiovasculaires. *Valeur de la santé.* 2014; 17 (7): A328.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
23. CNAMTS. Fiche — PREVISCAN 20 MG (FLUINDIONE) 1 Boîte de 30, comprimés quadriséables. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3400933484132&p_site=AMELI .
24. CNAMTS. Fiche — KIT D'INITIATION XARELTO 15 MG + 20 MG (RIVAROXABAN): 49 COMPRIMÉS (42X15 MG + 7X20 MG), COMPRIMÉS PELLICULÉS. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3400930078853&p_site=AMELI .
25. Lanitis T, Cotte FE, Gaudin AF, Kachaner I, Kongnakorn T, Durand-Zaleski I. Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire en France: rapport coût-efficacité comparatif des nouveaux anticoagulants oraux (apixaban, dabigatran et rivaroxaban), warfarine et aspirine. *J Med Econ.* 2014; 17 (8): 587–98. pmid: 24831811.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
26. Cotte FE, Chaize G, Gaudin AF, Samson A, Vainchtock A, Fauchier L. Charge d'accident vasculaire cérébral et autres complications cardiovasculaires chez les patients atteints de fibrillation auriculaire hospitalisés en France. *Europeace.* 2016; 18 (4): 501–7. pmid: 26718532; PubMed Central PMCID: PMC4865060.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
27. Haute Autorité de santé (HAS). Choix des méthodes d'évaluation économique. 2012.
28. Lip GY, Banerjee A, Lagrenade I, Lane DA, Taillandier S, Fauchier L. Evaluation du risque de saignement chez les patients atteints de fibrillation auriculaire: le projet Loire Valley Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5 (5): 941–8. CIRCEP.112.972869 [pii]; pmid: 22923275
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
29. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Un score de risque pour prédire un accident vasculaire cérébral ou le décès chez les personnes atteintes de fibrillation auriculaire nouvellement apparue dans la communauté: la Framingham Heart Study. *JAMA.* 2003; 290 (8): 1049–56. pmid: 12941677
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
30. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: une étude observationnelle prospective dans le monde réel de patients traités par rivaroxaban pour la prévention des AVC dans la fibrillation auriculaire. *Eur Heart J.* 2016; 37 (14): 1145–53. pmid: 26330425; PubMed Central PMCID: PMC4823634.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
31. Dewilde S, Thijs V, Annemans L, Peeters A, Belgian Stroke Council NP. La qualité de vie diminue après un AVC. *Valeur de la santé.* 2014; 17 (7): A331. pmid: 27200574.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
32. Cohen A DJ, Durand-Zaleski I, Bouée S, Le Heuzey JY; Chercheurs EPHA. Caractéristiques et prise en charge des patients ambulatoires ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou en cours: l'étude observationnelle française EPHA. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103 (6–7): 376–87. En ligne du 22 juillet 2010. Pmid: 20800801
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
33. Dallongeville J, Ansolabehere X, Karusisi N, Maurel F, Van Ganse E, Le Heuzey JY. Coût réel du traitement antagoniste de la vitamine K chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire en France en 2013. *J Med Econ.* 2017; 20 (9): 974–81. pmid: 28682153.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
34. Sherwood A, Maurel F, Colin X. Evaluation du coût des visites chez le médecin et des interventions techniques En France à l'ère des données ouvertes. *Valeur de la santé.* 2015; 18 (7): A531 – A2.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
35. Gage BF, Cardinalli AB, Owens DK. L'effet de la prophylaxie des AVC et des AVC avec de l'aspirine ou de la warfarine sur la qualité de vie. *Arch Intern Med.* 1996; 156 (16): 1829–36. pmid: 8790077.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
36. Bassand JP, Accetta G, Camm AJ, Cools F, Fitzmaurice DA, Fox KA, et al. Résultats à deux ans des patients atteints de fibrillation auriculaire nouvellement diagnostiquée: résultats de GARFIELD-AF. *Eur Heart J.* 2016; 37 (38): 2882–9. pmid: 27357359; PubMed Central PMCID: PMC5070447.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

37. Limone BL, Baker WL, Kluger J, Coleman CI. Nouveaux anticoagulants pour la prévention des AVC dans la fibrillation auriculaire: une revue systématique des modèles coût-efficacité. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e62183. Publication en ligne du 30/04/2013. pmid: 23626785; PubMed Central PMCID: PMC3633898.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
38. Chevalier J, Delaitre O, Hammes F, de Pourville G. Coût-efficacité du dabigatran par rapport aux antagonistes de la vitamine K pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire: une perspective de payeur français. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014; 107 (6-7): 381-90. pmid: 24973113.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
39. de Jong LA, le juge Gout-Zwart, van den Bosch M, Koops M, Postma MJ. Rivaroxaban pour la fibrillation auriculaire non valvulaire et la thromboembolie veineuse aux Pays-Bas: une analyse coût-efficacité basée sur des données réelles. *J Med Econ*. 2019; 22 (4): 306-18. pmid: 30614320.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
40. Bennaghmouch N, de Veer A, Mahmoodi BK, Jofre-Bonet M, Lip GYH, Bode K, et al. Évaluation économique de l'utilisation d'anticoagulants oraux sans vitamine K chez les patients atteints de fibrillation auriculaire sous traitement antiplaquettaire: une analyse de modélisation utilisant le système de santé aux Pays-Bas. *Résultats Eur Heart J Qual Care Clin*. 2019; 5 (2): 127-35. pmid: 30016398.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
41. Peng S, Deger KA, Ustyugova A, Gandhi P, Qiao N, Wang C, et al. Analyse coût-efficacité du dabigatran par rapport au rivaroxaban pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire en utilisant des preuves concrètes chez des personnes âgées bénéficiaires de Medicare aux États-Unis. *Curr Med Res Opin*. 2018; 34 (1): 55-63. pmid: 28862479.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
42. Zhao YJ, Lin L, Zhou HJ, Tan KT, Chew AP, Foo CG, et al. Modélisation coût-efficacité de nouveaux anticoagulants oraux incorporant des patients âgés du monde réel atteints de fibrillation auriculaire. *Int J Cardiol*. 2016; 220: 794-801. pmid: 27400183.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
43. Bowrin K, Briere JB, Levy P, Millier A, Clay E, Toumi M. Analyses coût-efficacité utilisant des données du monde réel: un aperçu de la littérature. *J Med Econ*. 2019: 1-9. pmid: 30816067.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
44. Briere JB, Bowrin K, Taieb V, Millier A, Toumi M, Coleman C. Méta-analyses utilisant des données du monde réel pour générer des preuves cliniques et épidémiologiques: une revue systématique de la littérature des recommandations existantes. *Curr Med Res Opin*. 2018: 1-6. pmid: 30217138.
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
45. Levy P, Briere JB, Bowrin K, Millier A, éditeurs. Défis liés à l'utilisation de preuves du monde réel pour la modélisation pharmacoéconomique. *Société internationale de recherche sur la pharmacoéconomie et les résultats*; 2018 10-14 novembre 2018; Barcelone, Espagne.