



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Anticoagulants d'action directe : une revue de la littérature des études coût/efficacité en Europe

Cost effectiveness of direct oral anticoagulants: a literature overview in European countries

G. de Pouvourville

Chaire ESSEC Santé, ESSEC Business School, avenue Bernard-Hirsch,
95021 Cergy-Pontoise Cedex, France

MOTS CLÉS

Coût/efficacité ;
Fibrillation atriale ;
Anticoagulants oraux ;
Comparaison internationale

Résumé

Contexte. Les résultats des études coût/efficacité des innovations thérapeutiques sont devenus un critère de référence dans la plupart des pays développés. Lorsque de nouveaux traitements proposent des alternatives à des traitements de référence éprouvés mais très peu coûteux, les payeurs anticipent un impact budgétaire important et cherchent à connaître la valeur supplémentaire apportée par ceux-ci.

Objectif. L'objectif de cette étude a été de présenter les différents modèles élaborés autour des trois premiers anticoagulants oraux directs (AOD), le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, ainsi que leurs résultats dans l'indication de prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) pour les patients souffrant de fibrillation atriale (FA). Le périmètre de l'étude a été limité aux pays européens et au Canada, tous pays disposant d'un système de couverture universelle des dépenses de soins.

Méthode. À partir d'une revue de la littérature, les caractéristiques générales des études et leurs principaux résultats ont été présentés et comparés.

Résultats. Dix-neuf études ont été sélectionnées, couvrant onze pays européens et le Canada, comparant chacune des molécules aux antivitamines K (AVK) et entre elles. Toutes les études ont calculé un ratio de coût par QALY. La majorité des résultats (34/46) se situe au-dessous de 20 000 € par Quality-Adjusted Life Year (QALY). L'apixaban et le dabigatran à la dose de 150 mg bid présentaient les ratios les plus favorables.

Conclusion. Les nouveaux traitements présentent des ratios coût/efficacité acceptables en Europe et au Canada, au regard des standards habituels. Au-delà des différences intrinsèques entre les différents systèmes de santé, la diversité des résultats témoigne cependant d'une nécessaire standardisation des études à des fins de comparabilité.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Correspondance.

Adresse e-mail : pouvourville@essec.edu (Gérard de Pouvourville).

KEYWORDS

Cost-effectiveness;
Atrial fibrillation;
Oral anticoagulants;
International
comparison

Abstract

Background. The cost-effectiveness analysis of therapeutic innovations has become a reference for decision makers in developed countries. When new treatments are available as alternatives to existing well established and cheap treatments, payers anticipate a major budget impact and will assess the extra benefit for society for extra Euros spent.

Aims. This study aimed at presenting the different published results of cost-effectiveness analyses performed for the three first new oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban and apixaban, for the prevention of strokes for patients with atrial fibrillation. The study covered European countries and Canada, which all propose universal coverage for healthcare expenditures.

Methods. A literature review was performed. The general characteristics and main results of selected studies were presented and compared.

Results. Nineteen studies were selected, covering 11 European countries and Canada. All studies have performed the estimation of a cost per QALY. The majority of the results (34/46) were under €20,000 per QALY. Apixaban and dabigatran 150mg bid presented with the most favourable results.

Conclusion. New oral anticoagulants appear to have an acceptable cost-effectiveness ratio for European countries and Canada considering usual standards. Nevertheless, beyond intrinsic differences between healthcare systems, the observed variability of results strongly suggest a need for a standardisation of models used across countries.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Contexte

Depuis leur commercialisation, les AOD ont fait l'objet de nombreuses études coût/efficacité, soit par comparaison un à un avec les AVK, soit en comparaison multiple. Pour les payeurs publics, ces études prennent tout leur sens : dans tous les pays, les AVK sont des médicaments anciens, dont le prix unitaire est très bas et qui sont utilisés pour des populations très nombreuses. L'apparition des AOD conduisait à anticiper un impact budgétaire important. L'objet de cet article est de conduire une analyse comparative des travaux publiés sur ce thème pour les pays européens et le Canada, dans l'indication de prévention des AVC pour les patients souffrant de FA.

Une telle étude comparative permet de mettre en évidence l'impact des choix méthodologiques et des principales hypothèses retenus sur les résultats présentés. On réalise de la sorte une analyse raisonnée de sensibilité externe. Le choix des pays a été dicté par l'existence, dans ces pays, de systèmes d'assurance maladie universels qui sont proches, dans leurs principes généraux, du système de protection sociale français.

Méthode

Les articles ont été identifiés dans PubMed, avec les mots-clés suivants recherchés dans les titres, les résumés et les textes : *cost-effectiveness, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, warfarin, atrial fibrillation, stroke, systemic embolism*. L'edoxaban n'étant pas encore remboursé en France n'a pas été pris en compte. Ces critères ont permis un recensement des études publiées jusqu'en avril 2015. N'ont été retenues que les études

portant spécifiquement sur les comparaisons économiques des AOD par rapport aux AVK, et des différentes nouvelles molécules entre elles. Au total, 19 études ont été retenues. Une étude belge a été exclue car elle ne prenait en compte que partiellement les coûts des événements cliniques évités. Les études consécutives aux études princeps publiées visent à approfondir les analyses soit en fonction de sous-groupes spécifiques, soit en fonction de stratégies spécifiques d'utilisation des AVK après test génétique. Ces 19 études couvraient 11 pays européens et le Canada, avec la fréquence suivante : 5 études sur le Royaume-Uni, 2 études françaises, 2 études belges, 2 études pour les Pays-Bas, 1 étude respectivement pour l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne, le Portugal, la Suède, le Danemark et la Suisse. Le tableau 1 présente les études sélectionnées par pays.

Sur cet échantillon, les paramètres suivants ont été identifiés à des fins de description et de comparaison. Une liste limitative a été retenue : notre étude n'avait pas pour objectif une analyse complète des choix méthodologiques faits par chaque auteur et de leur impact sur les résultats obtenus. En effet, dans un exercice de modélisation, l'ensemble des paramètres d'un modèle interagit de façon dynamique et réaliser une analyse complète de sensibilité sur 18 études est en soi un projet de recherche.

L'analyse descriptive et comparative a porté sur les paramètres suivants :

- caractéristiques générales :
 - type d'étude (coût par année de vie gagnée, coût par QALY),
 - perspective choisie pour l'analyse des coûts,
 - horizon temporel,
 - type de modèle,
 - taux d'actualisation retenu,
 - stratégies étudiées et populations cibles ;

Tableau 1. Liste des études sélectionnées.				
Auteurs	Pays	Date	Objet	
Krejczyk M. et al. [1]	Allemagne	2014	apixaban, dabigatran, rivaroxaban vs AVK	
Kleintjens J. et al. [2]	Belgique	2013	rivaroxaban vs AVK	
Kongnakorn T. et al. [3]	Belgique		apixaban, dabigatran, rivaroxaban vs AVK	
Sorensen S. et al. [4]	Canada	2011	dabigatran vs AVK	
Langkilde L. et al. [5]	Danemark	2012	dabigatran vs AVK	
Gonzalez-Juanatey J. et al. [6]	Espagne	2012	dabigatran vs AVK	
Chevalier J. et al. [7]	France	2014	dabigatran vs AVK	
Lanitis T. et al. [8]	France	2014	apixaban, dabigatran, rivaroxaban vs AVK	
Rognoni C. et al. [9]	Italie	2014	apixaban, dabigatran, rivaroxaban vs AVK	
Verhoef T. et al. [10]	Pays-Bas, Royaume-Uni	2014	apixaban, dabigatran, rivaroxaban vs AVK	
Stefanovic J. et al. [11]	Pays-Bas	2014	apixaban vs AVK	
Miguel L. et al. [12]	Portugal	2013	dabigatran vs AVK	
Kansal A. et al. [13]	Royaume-Uni	2012	dabigatran vs AVK	
Pink J. et al. [14]	Royaume-Uni	2011	dabigatran vs AVK	
Dorian P. et al. [15]	Royaume-Uni	2014	apixaban vs AVK	
Lip G. et al. [16]	Royaume-Uni	2014	apixaban, dabigatran, rivaroxaban	
Davidson T. et al. [17]	Suède	2013	dabigatran vs AVK	
Lanitis T. et al. [18]	Suède	2014	apixaban vs AVK	
Pletscher M. et al. [19]	Suisse	2013	dabigatran vs AVK	

- paramètres principaux et résultats :
 - coût des traitements évalués,
 - nombre de QALY par traitement et gains en QALY,
 - ratios différentiels coût/résultat (RDCR).

Tous les coûts sont présentés en euro, en utilisant le taux de change entre les devises observé sur le site <http://www.xe.com/fr/currencyconverter/> consulté le 29 août 2015.

Résultats

Caractéristiques générales des études

Pour toutes les études, le critère économique principal de résultat a été le coût supplémentaire à consentir pour un QALY. De façon générale, le périmètre choisi pour l'estimation des coûts a été celui des dépenses médicales directes, en se plaçant du point de vue des payeurs institutionnels du système du pays. Compte tenu de la disponibilité des données et des caractéristiques de l'offre de soins des différents pays, cela a impliqué une prise en charge plus ou moins complète des coûts des services médico-sociaux et des frais restant

à la charge des patients. Compte tenu de l'âge moyen de la population cible, aucune étude n'a inclus d'analyse de l'impact sur la productivité. Dans toutes les études, sauf deux, l'horizon temporel choisi a été la vie entière. Les deux exceptions ont choisi un horizon temporel de 20 ans.

La technique de modélisation dominante (18 études sur 19) a été un modèle de Markov, une étude ayant choisi une méthode de simulation individuelle du devenir des patients en fonction de leurs caractéristiques. Le modèle de l'étude canadienne, publiée en 2011, a été utilisé par cinq autres équipes pour estimer le ratio coût/efficacité de dabigatran par rapport aux AVK. Le modèle développé par Dorian et al. en 2014 a également été utilisé pour quatre autres études. Les huit autres études publiées ont utilisé des modèles originaux.

Dans tous les cas, l'objectif des modèles a été de simuler le devenir de patients sous traitement dans le temps, en se basant sur des probabilités estimées de survenue des événements, leur impact sur l'état de santé des patients valorisé par un index de qualité de vie et sur les coûts de leur prise en charge. Un modèle de Markov se caractérise généralement par un nombre limité d'états de santé dans lesquels les patients peuvent se trouver au cours du temps, en fonction des événements cliniques survenus, et entre

lesquels ils évoluent jusqu'à leur décès. Dans le cas d'es-pèce, les événements retenus sont ceux attendus pour un patient souffrant de FA et sous traitement anticoagulant. Certains sont identifiés dans les essais cliniques, d'autres, tels que la mortalité à long terme, les taux de maintien sous traitement ou les changements de traitement au cours du temps, non identifiés dans les essais cliniques, font l'objet d'hypothèses fondées sur des données de la littérature. Par construction, un modèle de Markov est cyclique. Un modèle de simulation individuelle permet, mieux qu'un Markov, de tenir compte de l'histoire passée du patient, en modulant son profil de risque en fonction des événements survenus.

Conformément aux recommandations standards en économie, toutes les études ont utilisé un taux d'actualisation des données de coût et de bénéfices, pour tenir compte de leur valeur différente en fonction du temps. Les taux choisis diffèrent selon les recommandations en vigueur dans chaque pays. Plus le taux d'actualisation est élevé, moins le coût et les bénéfices éloignés dans le temps pèsent dans le calcul des résultats.

Enfin, les études publiées diffèrent quant aux stratégies de traitement étudiées. Les 3 molécules étudiées sont le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban. La molécule la plus étudiée est le dabigatran, avec 9 études sur 19 ; l'apixaban seul a fait l'objet de 3 études, le rivaroxaban seul d'une étude. La comparaison des 3 molécules entre elles et avec les AVK a fait l'objet de 5 études. Dans toutes ces études, le traitement de référence a été la warfarine ± l'aspirine ou l'absence de traitement. Dans l'une des études françaises, la fluindione a été considérée comme traitement par AVK de référence, compte tenu de sa part majoritaire en termes de prescription. Le modèle repose alors sur une hypothèse d'équivalence d'efficacité avec la warfarine. Enfin, une étude compare l'apixaban aux deux autres molécules. Dans la suite, on présente une analyse plus fine des populations cibles et des stratégies de traitement (tableau 2).

Paramètres principaux et résultats

Coût des traitements anticoagulants

On s'est limité ici à une comparaison du coût des médicaments (AOD et AVK) rapportée dans chaque pays. Ce coût comprend le prix des molécules et le coût du monitoring de l'anticoagulation. Pour les AVK, cette dernière composante est fonction de pratiques différentes d'un pays à l'autre en matière de rythme de dosage de l'INR et des modalités du monitoring : à l'hôpital, en médecine de ville ou en clinique d'anticoagulation. Par ailleurs, les coûts estimés sont les coûts de suivi en routine et n'intègrent pas l'initiation de traitement par héparine de bas poids moléculaire. La modélisation du coût de monitoring des AOD fait l'objet d'hypothèses différentes selon que l'identification et le monitoring des patients avec insuffisance rénale sont incorporés, et selon la prise en compte d'effets secondaires spécifiques. Par exemple, quatre études ont pris en compte un événement indésirable gastro-intestinal (dyspepsie) différenciant le dabigatran de la warfarine. Trois ont fait l'hypothèse que cela se traduirait par une prescription d'inhibiteurs de la

pompe à protons, la quatrième étude en a fait un facteur d'interruption de traitement.

Les données présentées ci-dessous proposent une comparaison simplifiée des coûts de traitement par les AOD et les AVK, sur la base d'une hypothèse de 365 jours de traitement par an pour les médicaments. On a par ailleurs calculé le rapport entre les coûts de traitement, monitoring inclus, pour les deux classes thérapeutiques. Toutes choses égales par ailleurs, un rapport élevé devrait avoir un effet péjoratif sur le ratio coût/efficacité. Les données présentées sont celles qui ont été publiées.

On observe les variations suivantes d'une étude et d'un pays à l'autre. Premièrement, les prix des AOD varient d'un rapport de 1 à 1,7 entre le pays le moins cher (le Canada) et celui le plus cher (la Suisse). La France se situe dans la fourchette basse de ces prix. Un différentiel identique se retrouve pour les AVK, avec un CTJ minimum de 4 centimes d'euro en Italie et un maximum de 28 à 31 centimes en Belgique. La position de la France est intermédiaire et diffère entre les deux études. Ceci s'explique par le fait qu'une étude s'est fondée sur le prix de la fluindione, et la seconde sur la warfarine.

L'intensité du monitoring des INR est aussi variable : si, par convention, la plupart des études ont compté un dosage par mois, les pays où cette donnée a été renseignée à partir de données publiées font état de rythmes plus importants : 21 dosages aux Pays-Bas et 17 en Suède. Cependant, les études publiées ne permettent pas de mettre en relation ce rythme de suivi et sa qualité, mesurée par le temps passé à la cible thérapeutique. Enfin, l'impact budgétaire brut de la pénétration des AOD est très variable d'un pays à l'autre. En effet, le rapport entre le coût du traitement par AOD et par AVK varie entre 1,40 pour une étude belge et 8 pour l'Allemagne. La différence entre les deux études françaises s'explique uniquement par la différence de coût entre fluindione et warfarine. Toutes choses égales par ailleurs, le ratio coût/efficacité des nouveaux traitements devrait être plus favorable dans les pays où ce rapport des coûts de traitement est faible.

Stratégies de traitement évaluées

Si l'objectif principal de toutes les études a été d'évaluer le ratio coût/efficacité des AOD par rapport aux AVK et leur apport comparatif, elles diffèrent entre elles quant à la définition précise des stratégies de traitement qui ont été évaluées. Elles diffèrent également par la variété des scénarios complémentaires calculés en sus des scénarios dits « de base », par exemple en privilégiant certains sous-groupes de patients ou en fonction de la qualité du traitement par les AVK. La présentation et la comparaison des résultats des études passent par la présentation de ces scénarios.

Sur les neuf études comparant le dabigatran aux AVK, sept ont utilisé le même modèle [4-7,12,13,19]. De ce fait, les auteurs ont adopté un schéma d'analyse similaire. À partir des données de l'essai RE-LY, les scénarios de base étudiés ont été le dabigatran 150 mg bid contre AVK et le dabigatran 110 mg bid contre AVK, et/ou une stratégie séquentielle : les patients de moins de 80 ans recevaient la dose de 150 mg et passaient à 110 mg à 80 ans et plus [20].

Tableau 2. Comparaison des coûts des traitements par pays.

Pays	CTJ				CTJ				Nbre annuel INR	Coût annuel traitement (2)	(1)/(2)
	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban	Coût annuel monitorage	Coût annuel traitement (1)	AVK	Coût annuel monitorage	Coût annuel traitement (2)			
Allemagne	3,20€	3,38€	3,38€	ND	1233,70€	0,20€	80,00€	153,00€	17	8,06	
Belgique [2]			2,70€	58,16€	1043,66€	0,31€	538,20€	651,35€	12	1,60	
Belgique [3]	2,53€	2,53€	2,41€	91,00€	999,85€	0,28€	611,00€	713,20€	ND	1,40	
Canada		2,17€		ND	790,74€	0,04€	345,95€	360,77€	ND	2,19	
Danemark		2,63€		17,00€	976,95€	0,26€	513,00€	607,90€	ND	1,61	
Espagne		3,03€		ND	1105,95€	0,05€	410,00€	428,25€	15	2,58	
France [7]	2,41€	2,53€	2,53€	202,00€	1110,85€	0,23€	336,00€	420,01€	ND	2,64	
France [8]		2,53€		ND	923,45€	0,13€	134,04€	181,49€	12	5,09	
Italie	2,78€	2,78€	2,78€	ND	736,70€	0,04€	301,20€	315,80€	12	2,33	
Pays-Bas [10]	2,13€	2,27€	2,27€	ND	811,11€	0,05€	217,98€	236,23€	21	3,43	
Pays-Bas [11]	2,28€			78,97€	683,00€	0,03€	302,97€	313,92€	ND	2,18	
Portugal		2,53€		ND	923,45€	0,08€	211,08€	240,28€	12	3,84	
Royaume-Uni [15]	3,03€			ND	1104,93€	0,06€	341,63€	361,72€	12	3,05	
Royaume-Uni [13]		3,47€		ND	1265,64€	0,06€	576,54€	598,44€	ND	2,11	
Royaume-Uni [16]	3,03€	3,03€	2,89€	341,63€	1429,82€						
Royaume-Uni [14]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
Royaume-Uni [10]	2,60€	2,73€	2,73€	ND	981,44€	0,15€	304,00€	358,39€	10	2,74	
Suède		2,82€		199,00€	1229,00€			776,00€	17	1,58	
Suisse		3,71€		ND	1354,88€	0,19€	474,21€	545,34€	ND	2,48	

ND : Non disponible dans l'article.

Enfin, une partie des auteurs ont évalué un scénario dit « de vie réelle », en tenant compte du fait que des patients éligibles à un traitement anticoagulant pouvaient, dans la pratique actuelle, être soit traités par aspirine, soit non traités. L'hypothèse sous-jacente à ce scénario de base était que le dabigatran permettrait de traiter des patients soit sous-traités (aspirine), soit non traités parce qu'ils étaient intolérants ou non équilibrés sous AVK, ou refusaient les contraintes du traitement.

L'étude suédoise a étudié les stratégies suivantes sur un horizon temporel de 20 ans [17]. L'analyse de base a comparé une stratégie séquentielle de traitement en fonction de l'âge similaire à celles des premières études citées. Les analyses complémentaires ont porté sur un groupe de patients bien contrôlés sous AVK, définis comme les patients inclus par les centres de RE-LY affichant le quartile le plus élevé de temps à la cible, comparés à tous les autres patients. Cette analyse a été justifiée par le fait qu'en Suède, le taux de patients à la cible était de 77 % contre 64 % dans RE-LY. Les auteurs ont également calculé les ratios coût/efficacité en fonction de la valeur du score CHADS₂.

La dernière étude sur le dabigatran a été réalisée dans le contexte du Royaume-Uni [14]. Contrairement aux précédentes études, les auteurs ont utilisé un modèle de simulation individuelle, permettant d'ajuster plus finement les probabilités de survenue des événements aux caractéristiques des patients. Par ailleurs, cette étude a pris en compte les éventuels arrêts de traitements, tant pour les AOD que pour les AVK, en s'appuyant sur les données de l'essai clinique. Cette étude a également pris en compte un excès de dyspepsie avec le dabigatran comparé avec la warfarine. Les stratégies de base étudiées ont été les suivantes : dabigatran 150 mg bid, dabigatran 110 mg bid, enfin une stratégie séquentielle de baisse de dose à partir de 80 ans. Les principales analyses par sous-groupes ont porté sur les patients de 75 ans et plus, les patients avec un score CHADS₂ égal à 2 ou 3, les patients avec un antécédent d'AVC ou d'infarctus aigu du myocarde (IAM), les patients de l'essai suivis dans les centres avec un taux de temps à la cible < ou > à 65,5 %, les patients sous warfarine avec un taux de temps à la cible < ou > à 66,8 %, les patients avec une fonction rénale dégradée et les patients naïfs d'AVK.

Les trois études comparant l'apixaban aux AVK ont été réalisées dans les contextes du Royaume-Uni, des Pays-Bas et de la Suède, avec le même modèle [3,11,19]. Les calculs économiques ont été réalisés en comparant l'apixaban aux AVK seules pour l'étude réalisée aux Pays-Bas (essai ARISTOTLE [21]) et à l'aspirine pour les patients non éligibles aux AVK (essai AVERROES [22]) pour les deux autres pays. Les principales analyses par sous-groupes ont porté sur le score CHADS₂, l'âge à l'initiation de traitement (60, 70 et 80 ans) et le niveau de temps passé à la cible pour les patients sous AVK, avec un seuil de $\pm 76,5$ %.

L'étude comparant le rivaroxaban aux AVK dans le contexte belge [2] est fondée sur les données de l'essai ROCKET AF [23]. Les auteurs ont réalisé une comparaison directe des deux traitements sur un horizon « vie entière », avec deux variantes, selon qu'ils ont utilisé les résultats comparatifs de l'analyse par protocole ou en intention de traitement.

Les six autres études publiées ont réalisé des comparaisons entre les trois nouvelles molécules, les AVK et secondairement l'aspirine [1,3,8-10,16]. L'objectif a été de déterminer quelle était la molécule qui présentait le ratio coût/efficacité le plus favorable par rapport aux AVK. Pour expliquer le principe de choix de la stratégie dite « dominante », on rappelle brièvement les principes d'interprétation des résultats d'analyse comparative multiple (article IDZ dans ce numéro). Dans l'idéal, celle-ci va rechercher à identifier la stratégie thérapeutique qui est à la fois la moins chère et la plus efficace, en termes de gains en QALY. Cette analyse peut se faire par comparaison avec un traitement de référence (ici les AVK) ou par comparaison deux à deux (ici les nouvelles molécules). Il se peut que cette analyse comparative aboutisse à identifier une stratégie à la fois plus efficace que toutes les autres et plus chère. C'est dans ce cas de figure qu'intervient dans certains pays la notion de seuil ou de valeur maximale de propension à payer. Cette analyse comparative implique nécessairement que les populations de patients prises en compte soient les mêmes pour toutes les molécules comparées.

L'étude réalisée dans le contexte allemand a été la première étude comparative publiée en ligne de l'ensemble des trois molécules avec les AVK [1]. La population d'étude a été une cohorte de patients souffrant de FA, de 65 ans d'âge au diagnostic, et avec un score CHADS₂ supérieur à 1. Quatre stratégies ont été comparées : dabigatran 110 mg bid contre AVK, dabigatran 150 mg bid contre AVK, rivaroxaban 20 mg id contre AVK et apixaban 5 mg id contre AVK.

L'étude réalisée dans le contexte italien a comparé les trois nouvelles molécules aux AVK pour une cohorte de patients âgés à l'initiation de traitement de 71 ans et sans antécédent d'AVC ou d'hémorragie intracrânienne [8]. L'originalité de cette étude a résidé dans deux choix méthodologiques. D'une part, les risques de survenue d'événements sous AVK ont été recalculés en poolant les données des trois essais cliniques pivots, ainsi que les risques relatifs des trois molécules par rapport aux données poolées. D'autre part, les résultats ont été présentés en fonction du score CHADS₂, ce qui permet d'identifier la stratégie dominante en fonction du niveau de risque.

Au Royaume-Uni, l'objectif a été une comparaison des trois molécules entre elles, à partir d'une comparaison indirecte des risques de survenue d'événements en prenant l'apixaban comme référence [16]. Comme dans les autres études, quatre stratégies ont été étudiées, pour tenir compte des deux dosages du dabigatran. La population étudiée était une cohorte de patients en FA âgés de 70 ans à l'initiation de traitement et éligibles aux AVK. La stratégie de référence pour le calcul des ratios coût/efficacité a été l'apixaban. L'originalité de l'étude tient à la prise en compte, dans l'analyse de sensibilité, d'hypothèses sur d'éventuelles différences en termes de sévérité des AVC et des hémorragies entre molécules et en termes de taux d'arrêts de traitement.

L'étude réalisée en France a utilisé le même modèle que l'étude anglaise précitée, en ajoutant un scénario séquentiel d'ajustement de dose en fonction de l'âge pour le dabigatran et en incluant la comparaison avec les AVK et l'aspirine [9]. L'âge d'initiation du traitement n'est pas précisé dans l'article publié. Le traitement de référence pour les comparaisons multiples était le traitement par AVK.

Le modèle publié pour la Belgique [3] est le même que celui utilisé au Royaume-Uni [16] et en France [8]. Comme en France, la stratégie d'ajustement de dose en fonction de l'âge pour le dabigatran a été incluse dans la comparaison et la stratégie de traitement par les AVK a servi de référence dans l'analyse comparative. L'article publié n'a pas précisé l'âge d'initiation du traitement.

Enfin, la dernière étude a comparé les trois molécules aux AVK dans deux pays, les Pays-Bas et le Royaume-Uni [9]. Dans la suite, on ne présentera que les résultats pour les Pays-Bas, car les données de coût publiées sur le Royaume-Uni sont trop divergentes des données citées dans le premier article, dont le principal auteur est britannique. L'originalité principale de cette étude a résidé dans la prise en compte des risques de survenue d'évènements sous AVK en fonction du taux de temps passé à la cible, et non pas à partir des données brutes des essais cliniques. Ce choix a été justifié par le fait que ce taux était de 76 % aux Pays-Bas, contre 63 % au Royaume-Uni. L'âge à l'initiation des traitements était de 70 ans.

Résultats pour le dabigatran

On ne présente ici que les principaux résultats des études publiées : le nombre de QALY et leurs différences par stratégies et les ratios différentiels en termes de coût par QALY. Pour ne pas complexifier une représentation tabulaire, le choix a été fait de présenter les résultats des scénarios de base par molécule, en regroupant les résultats par pays. On discute dans un deuxième temps les enseignements généraux tirés des analyses par sous-groupes, et les études comparatives des trois molécules entre elles. Les études sont présentées par pays et par ordre alphabétique (tableau 3).

L'interprétation des différents ratios pour le dabigatran est à nouveau rendue complexe par les différences de stratégies étudiées. On observe en premier lieu une dispersion certaine des gains en QALY, qui varient entre un minimum de 0,04 en Allemagne et un maximum de 1,09 en Italie pour les patients CHADS₂ ≤ 1. Pour la dose de 110 mg, les gains varient entre 0,04 en Allemagne et 0,18 en Suisse. Si on se restreint au dabigatran 150 mg bid, ces gains varient entre 0,07 en Allemagne et 0,44 pour le Portugal. Enfin, les gains des stratégies dites « séquentielles » varient entre 0,12 en Belgique et 0,29 en Suède. Plusieurs paramètres interagissent qui peuvent expliquer ces différences. Le premier est celui des pondérations des années de vie gagnées par l'index de qualité de vie aboutissant au calcul des QALY. Le deuxième est relatif aux données de mortalité pour chaque évènement et pour autres causes modélisées par chaque auteur et qui ne sont pas tirées des essais cliniques. Le troisième paramètre est celui du calcul des risques sous AVK. De façon générale, les études comparatives multiples ont procédé par comparaison indirecte des trois molécules entre elles en prenant comme référence les données poolées de risque sous AVK. Toute chose égale par ailleurs, ce facteur pourrait expliquer les différences d'ordre de grandeur entre les deux études françaises.

En matière de ratios coût/efficacité, les points de convergence sont les suivants : le dabigatran 150 mg montre des ratios coût/efficacité systématiquement plus faibles que le dabigatran 110 mg du fait de la démonstration de supériorité

sur les AVK dans l'essai RE-LY. Lorsque les stratégies séquentielles sont comparées aux stratégies en monothérapie, leur efficacité relative et leur ratio coût/efficacité par rapport aux AVK sont assez proches de ceux d'une stratégie fondée uniquement sur la dose de 150 mg. Mais la limite de cette comparaison est que ces deux stratégies ne portent pas sur les mêmes populations de patients, puisqu'il y a, dans le premier cas, un ajustement de la dose à l'âge. Les études qui ont calculé des résultats en fonction du score CHADS₂, en analyse principale ou en analyse secondaire, donnent des résultats contradictoires [9,13].

Si on met à part le cas de l'Allemagne, dont les ratios sont dans un facteur X par rapport aux autres pays, on observe :

- pour le dabigatran 110 mg bid, des ratios compris entre 7 240 €/QALY pour le Portugal et 59 270 €/QALY pour le Royaume-Uni [13] ;
- pour le dabigatran 150 mg bid, les ratios sont compris entre 6 121 €/QALY pour le Canada et 31 761 €/QALY pour le Royaume-Uni [13] ;
- pour la stratégie séquentielle, les ratios sont compris entre 5 567 €/QALY pour le Royaume-Uni [12] et 33 492 €/QALY, également pour le Royaume-Uni [13].

Au vu des données de l'article, les différences d'ordre de grandeur de l'Allemagne peuvent s'expliquer par trois raisons. Le tableau 2 a montré que l'Allemagne était le pays où le prix des AOD était le plus élevé, le rapport entre le traitement par AOD et par AVK le plus élevé. De surcroît, les auteurs n'ont pas pris en compte dans le calcul des ratios coût/efficacité les évènements suivants pour lesquels il n'y avait pas de définition cohérente entre les essais : les embolies systémiques, les embolies pulmonaires, les AVC hémorragiques, les autres sites de saignement mineur. Il est cependant difficile d'estimer les biais introduits par ces omissions. Enfin, l'étude allemande est aussi celle qui présente le plus faible différentiel d'efficacité pour le dabigatran, de 0,04 à 0,07 QALY. À partir des éléments de l'article, on peut estimer ce qu'aurait été le ratio coût/efficacité pour la dose de 150 mg avec un prix du dabigatran et un ratio de coût de traitement identique à ce qui a été rapporté dans la première étude française, soit 2,53 € (au lieu de 3,38 €) et 5,09 (au lieu de 8,06) (voir tableau 2), et le gain en QALY immédiatement supérieur (0,12 [13]) observé au Royaume-Uni. Le ratio devient 53 845 €/QALY contre 163 184 €/QALY dans la publication. Cette étude de sensibilité montre l'importance d'une estimation rigoureuse du coût du suivi sous AVK, qui détermine le différentiel net de coût de traitement par rapport aux AOD.

Résultats pour l'apixaban

Les résultats sont présentés dans le tableau 4.

On retrouve le cas particulier de l'Allemagne. À nouveau, il existe des écarts importants en termes de bénéfices en QALY, les gains dans le contexte italien étant beaucoup plus importants que ceux des autres pays. Hors l'Allemagne, les ratios coût/efficacité varient entre 3 547 € pour la Suède et 16 387 € pour le Royaume-Uni. Les études réalisées en Belgique, en France et au Royaume-Uni sont des études de comparaison multiple fondées sur le même modèle. Les données d'efficacité comparative résultent dans ce modèle

Tableau 3. Principaux résultats - Dabigatran.

Pays	Stratégies	Nbre de QALY	ΔQALY	RDCR
Allemagne	AVK	7,64		
	Dabigatran 110 mg bid	7,68	0,04	294 349€
	Dabigatran 150 mg bid	7,71	0,07	163 184€
Belgique	AVK	6,76		
	Dabigatran 110 mg bid	6,84	0,08	13 564€
	Dabigatran 150 mg/110 mg (seq)	6,88	0,12	7 585€
Canada	AVK	6,68		
	Dabigatran 110 mg bid	6,82	0,14	20 306€
	Dabigatran 150 mg bid	6,86	0,18	6 121€
	AVK comparateur	7,01		
Danemark	Dabigatran 150 mg/110 mg (seq)	7,29	0,28	7 068€
	AVK	8,32		
Espagne	Dabigatran 150 mg/110 mg (seq)	8,59	0,27	6 950€
	AVK	8,45		
France [7]	Dabigatran 150 mg/110 mg (RE-LY)	8,73	0,28	17 581€
	AVK/ASA comparateur	8,32		
	Dabigatran/AVK et ASA	8,73	0,41	14 118€
	AVK	7,7		
France [8]	Dabigatran 150 mg/110 mg (seq)	7,94	0,24	15 838€
	AVK/ASA comparateur	7,56		
	Dabigatran 150 mg/110 mg (seq)*	7,94	0,38	7 473€
Italie	AVK	6,1		
	Dabigatran 110 mg bid	6,19	0,09	30 828€
	Dabigatran 150 mg bid	6,22	0,12	19 132€
	Dabigatran 150 mg/110 mg (seq)	6,22	0,12	19 207€
	CHADS ₂ ≤ 1			
	AVK	11,13		
	Dabigatran	12,22	1,09	7 320€
Pays-Bas	CHADS ₂ = 2			
	AVK	8,76		
	Dabigatran	9,59	0,82	7 609€
	CHADS ₂ ≥ 3			
Portugal	AVK	7,13		
	Dabigatran	7,52	0,39	12 029€
	AVK	9,63		
Royaume-Uni 1 (Kansal et al.)	Dabigatran	10,00	0,37	14 626€
	AVK	ND**		
Royaume-Uni 2 (Pink et al.)	Dabigatran 110 mg bid, âge ≥ 80	NA	0,17	7 420€
	AVK	NA		
Suède	Dabigatran 150 mg bid, âge < 80	NA	0,44	8 577€
	AVK	7,82		
	Dabigatran 150 mg/110 mg (seq)	8,06	0,24	5 567€
Suisse	AVK	6,39		
	Dabigatran 110 mg	6,48	0,09	59 270€
	AVK	6,39		
	Dabigatran 150 mg	6,54	0,15	31 761€
	AVK	6,39		
Suisse	Dabigatran 150 mg/110 mg (seq)	6,53	0,14	33 492€
	AVK	8,31		
Suisse	Dabigatran 150 mg/110 mg (seq)	8,6	0,29	7 742€
	AVK	NA		
	Dabigatran 110 mg bid	NA	0,18	23 300€
	Dabigatran 150 mg bid	NA	0,24	9 003€
	Dabigatran 150 mg/110 mg (seq)	NA	0,28	9 480€

* 150 mg jusqu'à 80 ans, 110 mg au-delà.

** Donnée non disponible.

RDCR : Ratios différentiels coût/résultat.

Tableau 4. Principaux résultats - Apixaban.

Pays	Stratégies	Nbre de QALY	ΔQALY	RDCR
Allemagne	AVK	7,64		
	Apixaban	7,75	0,11	57 245 €
Belgique [3]	AVK	6,76		
	Apixaban	6,95	0,19	7 712 €
France [8]	AVK	6,1		
	Apixaban	6,29	0,19	12 184 €
Italie	CHADS ₂ ≤ 1			
	AVK	11,13		
	Apixaban	11,89	0,76	9 631 €
	CHADS ₂ = 2			
	AVK	8,76		
	Apixaban	9,40	0,64	9 660 €
	CHADS ₂ ≥ 3			
	AVK	7,13		
Pays-Bas [9]	AVK	9,63		
	Apixaban	9,93	0,31	13 024 €
Pays-Bas [10]	AVK	7,00		
	Apixaban	7,18	0,18	10 529 €
Royaume-Uni [13]	AVK	NA*		
	Apixaban	NA	0,18	16 387 €
Suède [17]	AVK	6,51		
	Apixaban	6,71	0,2	3 547 €

* Donnée non disponible.

RDCR : Ratios différentiels coût/résultat.

d'une comparaison indirecte des trois molécules entre elles, par rapport aux AVK, les données de risque pour celles-ci étant obtenues par pooling. Il semble que ce traitement conduise, d'une part, à des bénéfices moins élevés que dans une comparaison directe à partir des données des essais cliniques, et plus favorable à l'apixaban qu'au dabigatran.

Résultats pour le rivaroxaban

Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

On retrouve les mêmes ordres de grandeur des gains en QALY, mais inférieurs aux gains publiés pour l'apixaban. De ce fait, les ratios coût/efficacité sont supérieurs à ceux observés pour l'apixaban. On aborde dans le paragraphe suivant les études qui ont comparé terme à terme les trois molécules aux AVK avec le même modèle, et l'étude anglaise qui a comparé les trois molécules entre elles [15].

Tableau 5. Principaux résultats - Rivaroxaban.

Pays	Stratégies	Nbre de QALY	ΔQALY	RDCR
Allemagne	AVK	7,59		
	Rivaroxaban	7,67	0,08	133 926 €
Belgique [2]	AVK	8,12		
	Rivaroxaban	8,21	0,09	8 809 €
Belgique [3]	AVK	6,76		
	Rivaroxaban	6,89	0,13	7 565 €
France [8]	AVK	6,1		
	Rivaroxaban	6,24	0,14	17 531 €
Italie	CHADS ₂ ≤ 1	NA		
	CHADS ₂ = 2			
	AVK	8,76		
	Rivaroxaban	9,12	0,36	20 089 €
Pays-Bas	AVK	7,13		
	Rivaroxaban	7,50	0,37	13 063 €
Pays-Bas	AVK	9,63		
	Rivaroxaban	9,79	0,16	34 248 €

* Pas de patients CHADS₂ ≤ 1 dans l'essai

RDCR : Ratios différentiels coût/résultat.

Comparaisons entre les trois molécules

Cinq études ont comparé les trois molécules aux AVK et une étude les trois molécules entre elles. Le tableau 6 présente les résultats comparatifs par pays avec les mêmes principes que précédemment.

Les différences d'efficacité des AOD vs AVK varient entre 0,04 et 0,82 QALY.

Dans quatre pays sur six, l'apixaban représente la stratégie la plus coût/efficace et domine strictement les autres : elle est à la fois moins chère et plus efficace. Les différences d'efficacité vs dabigatran 150 mg varient entre 0,04 et 0,07 QALY, et vs rivaroxaban entre 0,04 et 0,08 QALY.

Aux Pays-Bas, l'apixaban est la stratégie la plus coût/efficace, mais pas la plus efficace. Le dabigatran présente le gain en QALY le plus élevé (0,37 contre 0,31 et 0,16), et son ratio coût/efficacité est supérieur à celui de l'apixaban (14 626 € contre 13 024 €). Dans ce pays, le coût de traitement journalier avec l'apixaban était de 2,13 € contre 2,27 € pour les deux autres molécules, ce qui pourrait expliquer ce résultat.

En Italie, le dabigatran est la stratégie dominante, quel que soit le score CHADS₂, avec les gains en QALY les plus élevés et les ratios coût/efficacité les plus bas (variant de 7 320 à 12 029 €/QALY vs AVK respectivement pour des scores CHADS₂ ≤ et ≥ 3).

Tableau 6. Études de comparaison relative.

Pays	Stratégies	Nbre de QALY	ΔQALY	RDCR
Allemagne	AVK	7,64		
	Dabigatran 110 mg	7,68	0,04	294 349 €
	AVK	7,64		
	Dabigatran 150 mg	7,71	0,07	163 184 €
	AVK	7,64		
	Apixaban	7,75	0,11	57 245 €
	AVK	7,59		
Belgique [3]	Rivaroxaban	7,67	0,08	133 926 €
	AVK	6,76		
	Dabigatran 110 mg	6,84	0,08	13 564 €
	Dabigatran 150 mg	6,88	0,12	7 585 €
	Apixaban	6,95	0,19	7 512 €
France [8]	Rivaroxaban	6,89	0,13	7 565 €
	AVK	6,1		
	Dabigatran 110 mg bid	6,19	0,09	30 828 €
	Dabigatran 150 mg bid	6,22	0,12	19 132 €
	Apixaban	6,29	0,19	12 184 €
Italie	Rivaroxaban	6,24	0,14	17 531 €
	CHADS ₂ ≤ 1			
	AVK	11,13		
	Dabigatran	12,22	1,09	7 320 €
	Apixaban	11,89	0,76	9 631 €
	CHADS ₂ = 2			
	AVK	8,76		
	Dabigatran	9,59	0,82	7 609 €
	Apixaban	9,40	0,64	9 660 €
	Rivaroxaban	9,12	0,36	20 089 €
Pays-Bas	CHADS ₂ ≥ 3			
	AVK	7,13		
	Dabigatran	7,52	0,39	12 029 €
	Apixaban	8,00	0,48	4 723 €
	Rivaroxaban	7,50	0,37	13 063 €
	AVK	9,63		
Royaume-Uni [15]	Dabigatran	10,00	0,37	14 626 €
	Apixaban	9,93	0,31	13 024 €
	Rivaroxaban	9,79	0,16	34 248 €
	Apixaban*	6,26		
Royaume-Uni [15]	Dabigatran 110 mg bid	6,16	- 0,10	4 497 €
	Dabigatran 150 mg bid	6,19	- 0,07	9 611 €
	Rivaroxaban	6,21	- 0,05	5 305 €

* Apixaban référence.

RDCR : Ratios différentiels coût/résultat.

Discussion

En France, le décret précisant les conditions de réalisation et de rôle dans les décisions de prix et de remboursement des produits de santé n'a pas défini de valeur seuil, du ratio différentiel coût/efficacité, à partir desquelles ces produits seraient considérés comme non efficaces et donc non remboursés. Pour interpréter les résultats ci-dessus, le seuil de la valeur du produit intérieur brut (PIB) *per capita* français a été retenu, car il donne un ordre de grandeur

évocateur. Le PIB *per capita* provisoire en euro courant communiqué par l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) pour 2014 était de 32 227 €.

Sur les 46 ratios présentés pour chaque molécule (tableaux 3 à 5), 39 se trouvent en dessous de ce seuil. Vingt d'entre eux sont inférieurs ou égaux à 10 000 €, 14 sont compris en 10 000 € et 20 000 €, 5 sont compris entre 20 000 € et le PIB *per capita*, et 7 sont supérieurs au seuil choisi. Parmi les cinq ratios les plus élevés, on retrouve l'étude allemande, dont les résultats sont très discordants par rapport à ceux

des études publiées dans les autres pays. Il existe une forte probabilité que dans l'ensemble, les anticoagulants d'action directe présentent une efficacité acceptable. Les intervalles de confiance autour des ratios coût/efficacité n'étant pas disponibles directement dans toutes les publications, l'analyse comparative réalisée est limitée.

Les gains en termes de QALY sont dans la majorité des études modestes. Ce sont les économies relatives aux événements évités qui ont déterminé le niveau des ratios coût/efficacité calculés. Une estimation la plus fidèle possible du coût de ces événements est donc un facteur clé de la validité des résultats obtenus, et en particulier, la prise en compte des dépenses de prise en charge des patients au-delà de l'épisode initial et dans la durée.

Il est difficile d'interpréter complètement les différences obtenues pour un même couple indication/molécule entre les pays et au sein d'un même pays. Les résultats sont non seulement fonction des modèles proposés, mais également de paramètres propres à chaque pays qui vont avoir un impact sur les résultats. Les principaux paramètres spécifiques sont le coût relatif des nouveaux traitements par rapport aux AVK et le monitoring des INR (voir tableau 2), le coût des événements, les valeurs choisies pour mesurer l'impact sur la qualité de vie et les données de mortalité. À défaut de disposer des modèles, il n'a pas été possible d'en mesurer l'impact relatif.

Les études par sous-groupes de patients n'ont pas été présentées en détail ci-dessus. L'ensemble des études ont convergé néanmoins sur les enseignements suivants. Plus la qualité du suivi des patients sous AVK estimée par le taux de patients à la cible thérapeutique est élevée, plus le ratio coût/efficacité des AOD est élevé. Mais les études ne fournissent pas d'éléments mettant en relation l'investissement requis pour augmenter le temps passé à la cible et l'amélioration de ce paramètre. Seuls ces éléments permettraient de comparer les AOD à une stratégie optimisée de prise en charge des patients sous AVK.

Il y a aussi convergence pour conclure que si les AOD permettent de traiter des patients actuellement sous-traités (par l'aspirine) ou non traités, leur introduction conduirait à augmenter sensiblement le nombre d'événements évités et donc leur ratio coût/efficacité. Enfin, les ratios coût/efficacité s'améliorent avec la gravité des patients, mesurée par le score CHADS2.

Dans le cas de la France, la seule comparaison possible a porté sur la stratégie séquentielle avec initiation de traitement à 150 mg pour les patients de moins de 80 ans et substitution à 110 mg pour les patients d'âge supérieur ou égal à 80 ans. Dans la première étude, le ratio coût/efficacité était de 15 838 €/QALY, pour un gain de 0,24 QALY [7]. Dans la seconde étude, le ratio était de 19 207 €/QALY, avec un gain de 0,12 QALY. La différence en termes de bénéfice est liée à l'estimation des bénéfices relatifs du dabigatran par rapport aux AVK. Dans la première étude, la référence comparative utilisée a été les données de l'essai clinique, alors que la seconde a utilisé une comparaison indirecte entre les trois molécules et a poolé les données de risque sous AVK provenant des trois essais, en ajustant sur les caractéristiques des patients des trois études. Un deuxième facteur explicatif des différences est lié au choix de données de mortalité. Les données de mortalité pour AVC

de la première étude proviennent, pour les AVC, du registre de Dijon, alors que la seconde étude a utilisé des données tirées des tableaux de mortalité publiées par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Enfin, la première étude a utilisé comme comparateur la fluidione, produit le plus utilisé en France et dont le prix est plus bas que celui de la warfarine, comparateur utilisé dans la seconde étude.

En termes d'analyse comparative entre le couple stratégies/molécules, les études publiées convergent vers le classement relatif suivant : le dabigatran 110 mg apparaît comme la stratégie la moins coût/efficace, suivi du rivaroxaban. L'apixaban est cité plus souvent que le dabigatran 150 mg comme stratégie dominante, mais les différences d'efficacité citées varient entre 0,04 et 0,09 QALY en faveur de l'apixaban et entre 0,10 et 0,33 QALY en faveur du dabigatran.

Conclusion

Les différences de modélisation adoptées entre les études présentées rendent difficile une conclusion incontestable sur la rentabilité collective des AOD. Cependant, dans tous les pays sauf un, l'Allemagne, les études publiées concluent à des ratios coût/efficacité qui peuvent être considérés comme acceptables. Une connaissance plus précise du coût réel du suivi des patients sous AVK et de l'efficacité de ce suivi, ainsi qu'une évaluation du coût des AVC au cours du temps, sont nécessaires pour aboutir à des estimations plus précises de ces ratios.

Liens d'intérêts

G. de Pourville : expert économiste auprès de Boehringer Ingelheim. L'École supérieure des sciences économiques et commerciales (ESSEC) a reçu des financements pour réaliser des études économiques sur le dabigatran.

Références

- [1] Krejczyk M, Harenberg J, Marx S, et al. Comparison of cost-effectiveness of anticoagulation with dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation across countries. *J Thromb Thrombolysis* 2014;37:507-23.
- [2] Kleintjens J, Li X, Simoons S, et al. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation in the Belgian healthcare setting. *Pharmacoeconomics* 2013;31:909-18.
- [3] Kongnakorn T, Lanitis T, Lieven A, et al. Cost effectiveness of apixaban versus aspirin for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in Belgium. *Clin Drug Investig* 2014;34:709-21.
- [4] Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011;105:908-19.
- [5] Langkilde LK, Bergholdt Asmussen M, Overgaard M. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for stroke prevention in non-

- valvular atrial fibrillation. Applying RE-LY to clinical practice in Denmark. *J Med Econ* 2012;15:695-703.
- [6] González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, et al. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Spain. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:901-10.
- [7] Chevalier J, Delaitre O, Hammès F, et al. Cost-effectiveness of dabigatran versus vitamin K antagonists for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a French payer perspective. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107:381-90.
- [8] Lanitis T, Cotté FE, Gaudin AF, et al. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation in France: comparative cost-effectiveness of new oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, and rivaroxaban), warfarin, and aspirin. *J Med Econ* 2014;17:587-98.
- [9] Rognoni C, Marchetti M, Quaglini S, et al. Apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cost-effectiveness analysis. *Clin Drug Investig* 2014;34:9-17.
- [10] Verhoef T, Redekop WK, Hasrat F, et al. Cost effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in two different European healthcare settings. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14:451-62.
- [11] Stevanović J, Pompen M, Le HH, et al. Economic Evaluation of Apixaban for the Prevention of Stroke in Non-Valvular Atrial Fibrillation in the Netherlands. *PLoS One* 2014;9:e103974.
- [12] Silva Miguel L, Rocha E, Ferreira J. Economic evaluation of dabigatran for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Rev Port Cardiol* 2013;32:557-65.
- [13] Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart* 2012;98:573-8.
- [14] Pink J, Lane S, Pirmohamed M, et al. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ* 2011;343:d6333.
- [15] Dorian P, Kongnakorn T, Phatak H, et al. Cost-effectiveness of apixaban vs. current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35:1897-906.
- [16] Lip GY, Kongnakorn T, Phatak H, et al. Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Clin Ther* 2014;36:192-210.e20.
- [17] Davidson T, Husberg M, Janzon M, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *Eur Heart J* 2013;34:177-83.
- [18] Lanitis T, Kongnakorn T, Jacobson L, et al. Cost-effectiveness of apixaban versus warfarin and aspirin in Sweden for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res* 2014;134:278-87.
- [19] Pletscher M, Plessow R, Eichler K, et al. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2013;143:w13732.
- [20] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. ; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51. Erratum in: *N Engl J Med* 2010;363:1877.
- [21] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- [22] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. ; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
- [23] Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. ; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11:315-22.