



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Pradaxa® (dabigatran)

Boehringer Ingelheim

Date de validation par la CEESP : 13 mars 2018

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

Abréviations	5
Liste des tableaux	6
Liste des figures	8
1. Avis de la CEESP	9
1.1 Contexte de l'évaluation	9
1.2 Objectif de l'évaluation	9
1.3 Conclusion de la CEESP	10
1.4 Données complémentaires	10
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	11
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	13
3.1 Objet de la demande	13
3.2 Produit et indication concernés par la demande	13
3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	15
3.4 Historique du remboursement	16
3.5 Population cible	16
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique	17
5. Annexe 3 – Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude	23
6. Annexe 4 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficacité	25
6.1 Documents support de l'analyse critique	25
6.2 Objectif de l'étude d'efficacité	25
6.3 Choix structurants	26
6.3.1 L'analyse économique et le choix du critère de résultat	26
6.3.2 La perspective	26
6.3.3 L'horizon temporel et l'actualisation	26
6.3.4 La population d'analyse	27
6.3.5 Les stratégies comparées	27
6.4 La modélisation	29
6.4.1 La population simulée	29
6.4.2 La structure du modèle	30
6.4.3 Prise en compte de la dimension temporelle	34
6.4.4 Estimation des probabilités de transition	35
6.4.5 Processus de validation	45
6.5 Mesure et valorisation des états de santé	46
6.5.1 Méthode et données	46
6.5.2 Résultats de santé	48
6.6 Mesure et valorisation des coûts	48
6.6.1 Coûts pris en compte	48
6.6.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts	49
6.6.3 Résultats de l'analyse de coût	53
6.7 Résultats et analyses de sensibilité	54
6.7.1 Résultats de l'étude d'efficacité	54
6.7.2 Analyse de l'incertitude	56
6.7.3 Discussion par l'industriel des résultats	58
6.7.4 Analyse et conclusion de la HAS	58

7.	Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	68
7.1	Objectif de l'analyse proposée	68
7.2	Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	68
7.2.1	Perspective et horizon temporel	68
7.2.2	Population d'analyse et population cible	68
7.2.3	Comparateurs.....	69
7.2.4	Scenarios comparés.....	69
7.3	Méthode et hypothèses	70
7.3.1	Description générale.....	70
7.3.2	Parts de marché	70
7.3.3	Populations rejointes simulées par le modèle	71
7.4	Mesure et valorisation des coûts.....	72
7.5	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	75
7.6	Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire	76
8.	Annexe 6 – Echange avec l'industriel	78
	Bibliographie	82

Abréviations

AIT	Accident ischémique transitoire
ALD	Affection de Longue Durée
AMM.....	Autorisation de Mise sur le Marché
AOD	Anticoagulant oral d'action directe
ASMR....	Amélioration du Service Médical Rendu
AVC.....	Accident vasculaire cérébral
AVK.....	Anti vitamine K
CEESP..	Commission Evaluation Economique et de Santé Publique
ENC	Echelle Nationale des Coûts
ES	Embolie systémique
ETEV.....	Evénement thromboembolique veineux
FANV	Fibrillation atriale non valvulaire
HAS.....	Haute Autorité de Santé
IDM	infarctus du myocarde
NYHA....	New York Heart Association
PMSI	Programme Médicalisé des Systèmes d'Information
PPTTC ..	Prix Public Toutes Taxes Comprises
QALY	Quality Adjusted Life Year
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RDCR....	Ratio Différentiel Coût-Résultat
SCA.....	Syndrome coronaire aigu
SMR.....	Service Médical Rendu
SNIIRAM	Système national d'information inter-régime de l'Assurance Maladie
TTC.....	Toutes Taxes Comprises

Liste des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves de l'analyse de l'efficience	11
Tableau 2 : Synthèse des réserves de l'analyse d'impact budgétaire	12
Tableau 3. Etudes relatives au dabigatran recensées sur le site clinicaltrials.gov	15
Tableau 4. Historique de remboursement dans la population FANV	16
Tableau 5. Caractéristiques principales des patients de l'essai RE-LY comparées aux populations françaises simulées en analyse complémentaire (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)	29
Tableau 6. Méta-analyse de Tawfik et al 2016 (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)	36
Tableau 7. Comparaison des données d'efficacité (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)	38
Tableau 8. Taux d'incidence des événements cliniques (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)	39
Tableau 9. Risque de base d'événement et efficacité relative des traitements (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)	40
Tableau 10. Répartition par niveau de dépendance ou mortalité à 90 jours suivant un AVC ou une hémorragie intracrânienne (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)	41
Tableau 11. Répartition par niveau de dépendance ou mortalité à 90 jours suivant un AVC ou une hémorragie intracrânienne – Analyse complémentaire (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)	43
Tableau 12. Risque de base d'événement et efficacité relative des traitements – Analyse complémentaire (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)	44
Tableau 13 Utilités et désutilités liées aux événements (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)	47
Tableau 14 Utilités et désutilités liées aux états de santé (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)	47
Tableau 15 Surcroûts d'utilité associés aux traitements pour tenir compte des événements gastro-intestinaux (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)	47
Tableau 16 : Résultats de santé de l'analyse de référence, dabigatran 110 mg (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)	48
Tableau 17 : Résultats de santé de l'analyse de référence, dabigatran 150 mg (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)	48
Tableau 18. Volumes consommés et coûts unitaires- Analyse de référence (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)	49
Tableau 19. Résultats par poste de coût de l'analyse de référence, dabigatran 110 mg (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)	53
Tableau 20. Résultats par poste de coût de l'analyse de référence, dabigatran 150 mg (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)	54
Tableau 21 : Résultats coût-efficacité de l'analyse de référence, dabigatran 110 mg	58
Tableau 22 : Résultats coût-efficacité de l'analyse de référence, dabigatran 150 mg	58
Tableau 23 : Résultats coût-efficacité, analyse fondée sur ENGEL-2, dabigatran 110 mg	59
Tableau 24 : Résultats coût-efficacité, analyse fondée sur ENGEL-2, dabigatran 150 mg	59
Tableau 25 : Résultats coût-efficacité sur un horizon temporel de 5 ans, dabigatran 110 mg	59
Tableau 26 : Résultats coût-efficacité sur un horizon temporel de 10 ans, dabigatran 110 mg	59
Tableau 27 : Résultats coût-efficacité sur un horizon temporel de 15 ans, dabigatran 110 mg	60
Tableau 28 : Résultats coût-efficacité sur un horizon temporel de 5 ans, dabigatran 150 mg	60
Tableau 29 : Résultats coût-efficacité sur un horizon temporel de 10 ans, dabigatran 150 mg	60

Tableau 30 : Résultats coût-efficacité sur un horizon temporel de 15 ans, dabigatran 150 mg	60
Tableau 31 : Résultats coût-efficacité avec un taux d'actualisation à 0%, dabigatran 110 mg	60
Tableau 32 : Résultats coût-efficacité avec un taux d'actualisation à 2,5%, dabigatran 110 mg	60
Tableau 33 : Résultats coût-efficacité avec un taux d'actualisation à 6%, dabigatran 110 mg	61
Tableau 34 : Résultats coût-efficacité avec un taux d'actualisation à 0%, dabigatran 150 mg	61
Tableau 35 : Résultats coût-efficacité avec un taux d'actualisation à 2,5%, dabigatran 150 mg	61
Tableau 36 : Résultats coût-efficacité avec un taux d'actualisation à 6%, dabigatran 150 mg	61
Tableau 37 : Résultats coût-efficacité sans traitement après la 1 ^{ère} ligne, dabigatran 110 mg	61
Tableau 38 : Résultats coût-efficacité sans traitement après la 1 ^{ère} ligne, dabigatran 150 mg	62
Tableau 39. Analyse de sensibilité sur une autre source de données – dabigatran 150 mg.....	62
Tableau 40. Résultats de l'analyse de sensibilité sur une autre source de données (Morimoto et al) – dabigatran 150 mg.....	62
Tableau 41. Analyses de sensibilité dans le modèle dabigatran 110 mg	63
Tableau 42. Résultat de l'analyse de sensibilité : borne haute du risque relatif d'hémorragie intracrânienne de dabigatran 110 mg versus AVK.....	63
Tableau 43. . Résultat de l'analyse de sensibilité : borne haute du risque relatif d'AVC ischémique de dabigatran 110 mg versus AVK.....	64
Tableau 44. Résultat de l'analyse de sensibilité : bornes hautes des risques relatifs de dabigatran 110 mg versus AVK.....	64
Tableau 45. Synthèse des résultats d'analyse de sensibilité déterministes sur les paramètres cliniques dans le modèle dabigatran 150 mg	64
Tableau 46. Résultat de l'analyse de sensibilité : borne haute du risque relatif d'hémorragie intracrânienne de dabigatran 150 mg versus AVK.....	65
Tableau 47. Résultat de l'analyse de sensibilité : borne haute du risque relatif d'AVC ischémique de dabigatran 150 mg versus AVK.....	65
Tableau 48. Résultat de l'analyse de sensibilité : bornes hautes des risques relatifs de dabigatran 150 mg versus AVK.....	65
Tableau 49 Parts de marché et nombre de patients, scénario avec parts de marché croissantes au sein des anticoagulants (source industriel)	70
Tableau 50 Parts de marché et nombre de patients, scénario avec parts de marché stables au sein des anticoagulants (source industriel)	71
Tableau 51 Population intégrée dans l'analyse d'impact budgétaire (source industriel)	71
Tableau 52. Coûts des événements pris en compte dans l'AIB.....	73
Tableau 53. Coûts de suivi post-événement pris en compte dans l'AIB (coût pour 3 mois).....	73
Tableau 54. Coût annuel par patient des différents postes de coût.....	74
Tableau 55. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire (méta-analyse de Tawfik)	75
Tableau 56. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire (étude ENGEL-2)	76

Liste des figures

Figure 1. Structure du modèle de Markov	32
Figure 2. Frontière d'efficience en coût / QALY, dabigatran 110 mg (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017).....	55
Figure 3. Frontière d'efficience en coût / QALY, dabigatran 150 mg (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017).....	55
Figure 4. Courbe d'acceptabilité avec le dabigatran 110 mg (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)	57
Figure 5. Courbe d'acceptabilité avec le dabigatran 150 mg (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)	57
Figure 6. Courbe d'acceptabilité avec le dabigatran 150 mg (Source : analyse exploratoire de la HAS, à partir de données issues de la méta-analyse de Morimoto et al. sur le risque relatif d'hémorragie intracrânienne avec comme proxy le risque de saignement majeur).....	66
Figure 7. Analyse de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire (méta-analyse Tawfik, source : industriel)	77
Figure 8. Analyse de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire (étude ENGEL-2, source : industriel)	77

1. Avis de la CEESP

1.1 Contexte de l'évaluation

Dans le cadre d'une réévaluation de l'ensemble des anticoagulants oraux d'action directe, le laboratoire Boehringer Ingelheim demande une réévaluation du SMR et de l'ASMR de Pradaxa® (dabigatran), produit inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, dans deux indications :

- Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (demande de SMR important et ASMR IV) ;
- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT), âge ≥ 75 ans, insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ 2), diabète, hypertension artérielle (demande de SMR important et ASMR III).

L'analyse de l'efficience ne porte que sur cette deuxième indication.

Le chiffre d'affaires annuel constaté est de [REDACTED] d'euros TTC toutes indications confondues.

1.2 Objectif de l'évaluation

L'objectif de l'analyse de référence est d'évaluer l'efficience du dabigatran dans son indication, « prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT), âge ≥ 75 ans, insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ 2), diabète, hypertension artérielle. », pour laquelle deux dosages existent, le dabigatran 110 mg et le dabigatran 150 mg. D'après le résumé des caractéristiques du produit, ces deux dosages conduisent à considérer trois sous-populations :

- les patients âgés de plus de 80 ans ou ceux traités de façon concomitante par du vérapamil éligibles au dosage 110 mg ;
- les patients âgés de 75 à 80 ans, ceux présentant une insuffisance rénale modérée, une gastrite, une œsophagite, un reflux gastro-œsophagien ou un risque augmenté de saignement éligibles au dosage 150 mg ou 110 mg en fonction du risque thromboembolique et du risque de saignement ;
- les autres patients éligibles au dosage 150 mg.

Une analyse globale de l'efficience du produit dans cette indication impliquerait de distinguer ces trois sous-populations, correspondant aux patients éligibles uniquement au dabigatran 110 mg, aux patients éligibles uniquement au dabigatran 150 mg et aux patients éligibles aux deux dosages. Pour cette dernière sous-population, les deux dosages nécessitent d'être comparés pour évaluer l'efficience dans cette sous-population.

L'analyse en deux modèles proposée par l'industriel conduit à requalifier l'objectif de l'évaluation de l'efficience dans deux sous-populations distinctes :

- Chez les patients éligibles uniquement au dabigatran 110 mg ;
- Chez les patients éligibles uniquement au dabigatran 150 mg.

En revanche, l'évaluation proposée par l'industriel ne permet pas d'évaluer l'efficience du dabigatran chez les patients qui seraient éligibles aux deux dosages.

Le dabigatran n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation de l'efficience lors de son inscription initiale au remboursement, une évaluation intégrant simultanément l'ensemble des comparateurs à partir des données cliniques disponibles a été réalisée. Une analyse fondée sur des données en vie réelle a pour objectif de décrire la population effectivement traitée dans le contexte français et d'estimer l'efficacité, la sécurité et les coûts constatés, associés à la prise en charge.

1.3 Conclusion de la CEESP

Aucun résultat d'efficience ne peut être examiné avec un degré d'incertitude acceptable :

- L'industriel se fonde sur des estimations des quantités d'effets favorables au dabigatran, sans mesurer l'impact de l'incertitude autour de ces estimations sur les résultats en termes d'efficience. Dans les analyses de sensibilité réalisées par la HAS en testant des données cliniques moins favorables au dabigatran (110 mg et 150 mg), celui-ci est dominé par les autres AOD, voire par les AVK.
- Les autres analyses de sensibilité ne permettent pas d'explorer suffisamment l'incertitude entourant les résultats, parce qu'elles sont manquantes ou non conformes aux recommandations. Il est possible que l'efficience du dabigatran soit en réalité moins favorable que ce qui est présenté par l'industriel.

Par conséquent, l'efficience n'est pas démontrée.

L'analyse sur données observationnelles françaises constitue une piste intéressante et prometteuse. Néanmoins, dans ce cas précis, l'absence de synthèse de la méthode d'obtention des données intégrées dans la modélisation à partir de l'étude observationnelle a empêché son analyse critique. De plus, l'absence de comparaison avec les autres AOD en limite la pertinence.

Enfin, la CEESP considère que, dans le cadre d'une réévaluation, l'analyse d'impact budgétaire réalisée par l'industriel a une portée limitée, du fait de l'absence d'analyse lors de l'inscription initiale et de l'absence d'analyse de l'impact d'un changement de prix sur le budget.

1.4 Données complémentaires

Des données de vie réelle de qualité sont essentielles pour évaluer l'efficience de l'ensemble des AOD et des AVK :

- Prise en compte de l'ensemble des comparateurs pertinents ;
- Protocole prenant en compte les dosages existants pour chaque produit ;
- Méthode d'appariement de qualité ;
- Présentation complète de la méthode et des résultats.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse des réserves de l'analyse de l'efficacité

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Analyse limitée aux populations pour lesquelles un seul dosage est envisageable : l'efficacité du dabigatran (110 mg et 150 mg) n'est pas évaluée lorsque les deux dosages sont des stratégies compétitives.		+	
Homogénéité des effets des différents AVK non discutée / argumentée (warfarine ou fluindione considérées comme proxy de la classe AVK)	-		
Absence de prise en compte de l'apixaban et absence de comparaison au rivaroxaban dans l'analyse complémentaire portant sur les données observationnelles françaises (ENGEL 2)		+	
Modélisation			
Manque de précision, de clarté et de cohérence sur l'estimation des données d'efficacité introduites dans le modèle			
- Données cliniques recueillies dans une population différente de celle pour laquelle l'analyse de l'efficacité est réalisée			
- Absence de justification et de présentation du calcul du risque relatif d'embolie systémique, aboutissant à des résultats différents de ceux de l'essai clinique		+	
- Absence de définition des événements cliniques provenant de sources différentes			
- Absence de présentation de la matrice de transition entre niveaux de dépendance			
- Absence de présentation des sur-risques de décès associés aux événements cliniques			
- Absence de présentation des taux de mortalité par niveau de dépendance			
Prise en compte d'une méta-analyse (Tawfik et al) ne corrigeant pas le biais lié au caractère ouvert de l'essai RELY		+	
Estimations probablement surestimées des effets du dabigatran, dont la validité n'est pas assurée			
Hypothèse d'effets traitements constants au cours du temps	-		
Calcul d'une moyenne non pondérée pour estimer les risques de base des événements cliniques sous warfarine, sans discussion de la comparabilité des populations dans les différents essais et des facteurs pouvant impacter la réponse au traitement	-		
Comparaisons naïves pour estimer l'efficacité relative pour certains événements cliniques	-		
Présentation incomplète de la méthode et des résultats de l'étude observationnelle ENGEL 2		+	
Absence de discussion sur les différences d'efficacité entre les essais cliniques et les données observationnelles françaises	-		
Absence de présentation de l'analyse de validité du modèle	-		
Mesure et valorisation des états de santé et des coûts			
Absence de recherche systématique de la littérature sur les utilités publiées	-		
Absence de présentation complète et précise des données de coûts	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Présentation non conforme des résultats		+	
Présentation des analyses de sensibilité non conforme, voire non interprétable (analyses déterministes sur l'efficacité, la tolérance, les utilités et les coûts, nuage de points de l'analyse		+	

probabiliste)	
Absence de présentation des résultats d'analyses de sensibilité annoncées	+
Manque de précision sur la méthode utilisée pour l'analyse de sensibilité probabiliste	-
Absence d'analyse de sensibilité sur les caractéristiques de la population simulée	+
Absence d'analyse de sensibilité sur une autre source de données cliniques	+

Tableau 2 : Synthèse des réserves de l'analyse d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Apport limitée de l'analyse d'impact budgétaire		+	
Absence d'analyse simulant l'impact d'un changement de prix	-		
Choix de la durée de traitement non précisé	-		
Définition des parts de marché insuffisamment présentée et hypothèses de transfert de parts de marché non justifiées		+	

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation est réalisée à l'occasion de la réévaluation du dabigatran et notamment de son niveau d'ASMR, chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV). Une réévaluation concomitante est menée par la Commission de la transparence.

3.2 Produit et indication concernés par la demande

Le dabigatran est un anticoagulant oral direct (AOD), inhibiteur direct de la thrombine.

► Indication

Le dabigatran est indiqué en :

- Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou **[indication remboursable, non concernée par l'évaluation]**¹.
- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que **[indication remboursable, concernée par l'évaluation]**² :
 - Antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT),
 - âge ≥ 75 ans,
 - insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ 2)
 - diabète,
 - hypertension artérielle.
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte **[indication non remboursable, non concernée par l'évaluation]**³.

► Posologie

Pour les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) en prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES), la posologie est la suivante.

La dose quotidienne recommandée de PRADAXA est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi au long cours. Pour les deux groupes de patients suivants, la dose recommandée de PRADAXA est de 220 mg par jour, soit 1 gélule de 110 mg deux fois par jour :

- patients âgés de 80 ans ou plus ;
- patients traités de façon concomitante par du vérapamil.

Pour les groupes suivants, la dose quotidienne de PRADAXA de 300 mg ou 220 mg doit être choisie d'après l'évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement :

¹ Cette indication concerne les présentations dosées à 75 mg et 110 mg.

² Cette indication concerne les présentations dosées à 110 mg et 150 mg.

³ Cette indication concerne les présentations dosées à 110 mg et 150 mg.

- patients âgés de 75 à 80 ans ;
- patients présentant une insuffisance rénale modérée ;
- patients présentant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien ;
- autres patients présentant un risque augmenté de saignement. »

Le RCP précise que :

La dose quotidienne chez les patients âgés de 75 à 80 ans est de 300 mg. Le médecin pourra envisager de façon individuelle une dose quotidienne de 220 mg si le risque thromboembolique est faible et le risque hémorragique élevé. La dose quotidienne chez les patients de 80 ans ou plus doit être de 220 mg du fait d'un risque hémorragique accru dans cette population.

Les patients présentant un risque hémorragique accru doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite (recherche de signes de saignement ou d'anémie). Un test de coagulation peut aider à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition excessive au dabigatran. Une posologie de 220 mg peut être envisagée chez les patients présentant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien du fait d'un risque élevé de saignement gastro-intestinal majeur.

► Stratégie thérapeutique

Dans l'indication concernée par l'évaluation, la Commission de la transparence a défini la stratégie thérapeutique lors de son avis du 24 janvier 2018, rendu à l'occasion d'une réévaluation de la classe des anticoagulants oraux directs :

« Lors de l'instauration du traitement anticoagulant, la Commission considère qu'un AVK ou un AOD peut être prescrit en première intention. Le choix entre ces deux familles d'anticoagulants sera fait au cas par cas en tenant compte d'un nombre important de critères, notamment de l'âge, du poids, de l'état de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance et de la préférence du patient après information adaptée. Tous ces anticoagulants sont susceptibles d'induire des hémorragies graves. A la différence des AOD, on dispose pour les AVK de davantage de recul dans leur utilisation et de la possibilité de surveiller le degré d'anticoagulation, en particulier chez les patients les plus fragiles. »

► Place dans la stratégie thérapeutique

Dans la même indication et dans le même avis, la Commission de la transparence a défini la place du dabigatran dans la stratégie thérapeutique :

« Lorsque la stratégie thérapeutique fait envisager un AOD, le choix pour prescrire le dabigatran doit tenir compte du fait :

- que les principales données cliniques reposent sur une étude pivot ouverte, donc de plus faible de niveau de preuve que celles ayant évalué les trois autres AOD,
- qu'il est le seul AOD exposant les patients à une majoration du risque de SCA par rapport à la warfarine,
- qu'il est l'AOD le plus éliminé par voie rénale et le seul contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr entre 15 et 29 ml/min),
- qu'il est le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique. »

► Essais cliniques en cours

Le site clinicaltrials.gov a été consulté⁴, ce qui a permis d'identifier 278 études relatives au dabigatran.

⁴ Site consulté le 20 novembre 2017.

Tableau 3. Etudes relatives au dabigatran recensées sur le site clinicaltrials.gov

Totalité des études impliquant le dabigatran		278	
Dont phase III ou IV toutes indications confondues		Phase III	Phase IV
		33	38
Dont études menées dans l'indication correspondant à l'évaluation (fibrillation atriale)		9	27
Dont études comparatives		8	17
Dont			
	▪ études avec résultats	4 ^a	1 ^c
	▪ études sans résultats disponibles	3 ^b	13 ^d
a	▪ l'étude RE-LY pivot de l'AMM (dabigatran 2 doses vs warfarine), ▪ l'étude RELY-ABLE, qui suit les patients inclus dans l'étude RE-LY (dabigatran 2 doses). ▪ L'étude « after mitral and/or aortic bioprosthesis replacement and atrial fibrillation postoperatively » (dabigatran vs warfarine) ▪ L'étude « risk of stroke and silent cerebrovascular thromboembolism after cardioversion of atrial fibrillation » (cardioversion vs AOD)		
b	▪ L'étude « Investigation on Appropriate Duration of Dabigatran Use After Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients With Low Thromboembolic Risk » (dabigatran vs placebo) ▪ L'étude « Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting (REDUAL-PCI) » (dabigatran 2 doses vs warfarine 3 doses vs aspirine vs clopidogrel ou ticagrelor) ▪ « Start or STop Anticoagulants Randomised Trial (SoSTART) » (apixaban vs rivaroxaban vs edoxaban vs dabigatran vs acenocoumarol vs phenindione vs warfarine)		
c	▪ « A Prospective, Open Label Study Evaluating Two Management Strategies on Gastrointestinal Symptoms in Patients Newly on Treatment With Pradaxa for the Prevention of Stroke and Systemic Embolism With Nonvalvular Atrial Fibrillation » (pantoprazole vsz dabigatran vs dabigatran dans les 30 mn suivant le repas)		
d	▪ « Dabigatran in Patients With Atrial Fibrillation and Mitral Biological Prostheses » (dabigatran vs warfarine) ▪ « Resolution of Left Atrial-Appendage Thrombus - Effects of Dabigatran in Patients With AF » (dabigatran vs phenprocoumon) ▪ « Anti-inflammatory Effects of Rivaroxaban Versus Dabigatran » (rivaroxaban vs dabigatran) ▪ « Impact of Dabigatran and Phenprocoumon on ADP Induced Platelet Aggregation in Patients With Atrial Fibrillation » (dabigatran vs phenprocoumon) ▪ « Impact of Dabigatran and Phenprocoumon on Clopidogrel Mediated ADP Induced Platelet Aggregation in Patients With Atrial Fibrillation » (dabigatran vs phenprocoumon) ▪ « Comparison of Efficacy and Safety Among Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban « in Non-Valvular Atrial Fibrillation » (dabigatran vs rivaroxaban vs apixaban) ▪ « Cognitive Impairment Related to Atrial Fibrillation Prevention Trial » (warfarine vs dabigatran) ▪ « Left Atrial Thrombus Reduction - Effect of Dabigatran Versus Phenprocoumon » (dabigatran vs phenprocoumon) ▪ « The Efficacy and Safety Study of Dabigatran and Warfarin to Non-valvular Atrial Fibrillation Patients » (warfarine à dose standard vs warfarine à faible dose vs dabigatran) ▪ « Antithrombotic Triple Therapy in Humans » (dabigatran vs rivaroxaban vs phenprocoumon) ▪ « The Danish Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulation Study in Patients With Atrial Fibrillation » (dabigatran vs rivaroxaban vs edoxaban vs apixaban) ▪ « Safety and Efficacy of Left Atrial Appendage Closure Versus Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Drug-Eluting Stent Implantation Due to Complex Coronary Artery Disease » (dabigatran + aspirine vs dabigatran + clopidogrel vs amplatzer cardiac plug) ▪ « Optimal Antithrombotic Therapy in Ischemic Stroke Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation and Atherothrombosis » (AOD vs antiagrégant plaquettaire)		

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Le dabigatran a obtenu une première autorisation de mise sur le marché dans l'indication concernée par l'évaluation le 1^{er} août 2011.

3.4 Historique du remboursement

Pradaxa® existe en plusieurs dosages (75mg, 110 mg et 150 mg) et possède plusieurs indications remboursées :

- Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (dosage 75 mg et 110 mg).
- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque (dosage 110 mg et 150 mg).

Pour cette deuxième indication, qui est l'objet de la présente évaluation, l'historique de remboursement est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4. Historique de remboursement dans la population FANV

Date Avis Commission de la transparence	Motif de l'évaluation	Valeur du SMR	Valeur de l'ASMR
29/02/2012	Demande d'inscription Pradaxa 150 mg et extension d'indication pour Pradaxa 110 mg	SMR Important	ASMR V par rapport aux AVK
17/12/2014	Renouvellement d'inscription	SMR modéré	
14/12/2016	Réévaluation	SMR important (provisoire)	Inchangée
24/01/2018	Réévaluation	SMR modéré	Inchangée (V)

Le dabigatran 150 mg est conditionné en boîte 60 gélules au prix de 74,04€ PPTTC (dernier prix publié au JO du 01/04/2017).

Le dabigatran 110 mg est conditionné en boîte de 60 gélules, 30 gélules ou 10 gélules aux prix de 74,04€ PPTTC, 38,76€ PPTTC, et 13€ PPTTC respectivement (derniers prix publiés au JO du 01/04/2017).

Selon l'industriel, la dépense annuelle moyenne par patient à ce prix est estimée à 666€ TTC, en considérant une durée d'exposition de 270 jours.

Le montant remboursé annuel constaté en 2016 était de [REDACTED] d'euros TTC, toutes indications confondues du dabigatran.

3.5 Population cible

La population atteinte de FANV a été estimée par l'industriel, pour l'année 2016, à 932 786 patients, parmi lesquels [REDACTED] traités par dabigatran. La population cible est estimée par l'industriel à 1 011 505 patients en 2017.

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique

Contexte : demande de réévaluation dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque. L'industriel revendique un SMR important et une ASMR III.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Objectif		
Evaluer l'efficacité du dabigatran en conditions réelles d'utilisation, en comparaison aux AVK d'une part et en comparaison aux autres AOD remboursables d'autre part dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque.	La HAS a demandé à l'industriel de comparer simultanément l'ensemble des comparateurs à partir des données cliniques disponibles et a retenu cette analyse comme référence. L'analyse en deux modèles proposée par l'industriel conduit à requalifier l'objectif de l'évaluation comme une évaluation de l'efficacité du traitement dans deux sous-populations distinctes. L'objectif de l'analyse sur données observationnelles est de valider l'analyse initiale.	Pas de réserve
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Analyse conforme	Pas de réserve
Perspective : financeurs des soins (Assurance maladie et patients)	Analyse conforme	Pas de réserve
Horizon temporel : vie entière	Analyse conforme	Pas de réserve
Actualisation : 4% (0% à 6% en AS)	Analyse conforme	Pas de réserve
Population d'analyse : patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque. Sous-populations d'analyse : population de patients français ou résidents en France, atteints de FANV et traités par un anticoagulant.	Les choix méthodologiques de l'industriel, en présentant deux modèles, conduisent à requalifier la population d'analyse en deux sous-populations, susceptibles de recevoir uniquement l'un ou l'autre dosage du dabigatran.	Réserve importante
Options comparées		
Intervention : dabigatran 100 mg d'une part, dabigatran 150 mg d'autre part, puis AVK	Homogénéité des AVK non discutée Présentation incomplète de la méthode et des résultats de l'étude en vie réelle	Réserve mineure Réserve importante

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Comparateurs : Analyse de référence (essais cliniques) : AVK puis AOD, apixaban, rivaroxaban, edoxaban puis AVK. Analyse complémentaire (vie réelle) : AVK puis AOD, rivaroxaban puis AVK	Absence de prise en compte de l'apixaban et absence de comparaison au rivaroxaban dans l'analyse en vie réelle	Réserve importante
Modélisation		
Population simulée : Analyse de référence (essais cliniques) : population de l'essai RELY Analyse complémentaire (vie réelle) : population traitée par dabigatran 110 mg appariée aux AVK, population traitée par dabigatran 150 mg appariée aux AVK, population traitée par rivaroxaban appariée aux AVK	La population simulée ne correspond pas à la population susceptible de recevoir le traitement en vie réelle	Réserve importante (cf. réserve générale sur l'estimation des données d'efficacité)
Modèle : modèle de Markov Etats du modèle : 23 états de santé 15 permanents : lignes de traitement, antécédents, niveau de dépendance, décès 8 temporaires : arrêts de traitement	Pas de remarque	Pas de réserve
Evènements intercurrents Evènements ischémiques, évènements hémorragiques <i>Effets indésirables</i> : saignements intercurrents <i>Arrêt de traitement</i> : pris en compte dans les états du modèle (états temporaires)	Manque de détail sur les traitements pris et les risques associés suite à un arrêt du traitement AOD ou AVK et sur les répartitions dans les états de dépendance et les taux de mortalité associés aux états temporaires.	Pas de réserve
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : vie entière, et analyses de sensibilité à 5, 10 et 15 ans Cycles : 3 mois Méthodes d'extrapolation : arrêts de traitement extrapolés sur la base d'une loi de Weibull jusqu'à 6 ans, au-delà le dernier taux d'arrêt de traitement estimé à 6 ans est appliqué et considéré comme constant dans le temps. Les risques de survenue d'évènements cliniques sont constants dans le temps, excepté pour les AVC hémorragiques pour lequel un sur-risque est appliqué pour les patients de plus de 80 ans.	Pas d'hypothèse sur la durée du second traitement	Pas de réserve.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Méthode d'estimation des probabilités de transition <u>Sources de données</u> : méta-analyse de Tawfik et al, (2016) et essais cliniques pour les paramètres manquants, étude Engel 2 pour les données en vie réelle	Prise en compte d'une méta-analyse (Tawfik et al) ne corrigeant pas le biais lié au caractère ouvert de l'essai RELY Estimations probablement surestimées des effets du dabigatran, dont la validité n'est par ailleurs par certaine.	Réserve importante
Analyse de référence <u>Estimation des risques de survenue d'événements cliniques</u> : risque de base des AVK = moyenne des essais cliniques, RR des AOD : tels qu'estimés dans Tawfik sauf RR d'embolie systémique : essai princeps pour chaque AOD, hypothèse de similarité avec dabigatran pour rivaroxaban ; sauf RR d'AIT : essai RELY, hypothèse de similarité avec dabigatran pour les autres AOD.	Manque de précision, de clarté et de cohérence sur l'estimation des données d'efficacité introduites dans le modèle - Données cliniques recueillies dans une population différente de celle pour laquelle l'analyse de l'efficience est réalisée - Absence de justification et de présentation du calcul du risque relatif d'embolie systémique, aboutissant à des résultats différents de ceux de l'essai clinique - Absence de définitions des événements cliniques provenant de sources différentes - Absence de présentation de la matrice de transition entre niveaux de dépendance - Absence de présentation des sur-risques de décès associés aux événements cliniques - Absence de présentation des taux de mortalité par niveau de dépendance	Réserve importante
<u>Estimation des risques de survenue d'événements intercurrents</u> : essais cliniques sauf saignements mineurs : essai RELY, hypothèse de similarité avec dabigatran pour les autres AOD. <u>Estimation des probabilités de transition vers les niveaux de dépendance et l'état décès</u> : à l'issue d'un AVC ischémique ou d'une hémorragie intracrânienne / AVC hémorragie, les patients peuvent évoluer vers un état de dépendance différent ; l'amélioration du niveau de dépendance n'étant pas possible. Mortalité toutes causes, ajustée sur l'âge et le sexe + coefficient de surmortalité spécifique aux patients atteints de fibrillation atriale. Pour éviter un double compte en cas d'événement avec décès au cours d'un cycle, la mortalité liée à cet événement est soustraite de la mortalité pour autres causes. Taux de mortalité constants au cours du temps, sauf pour les AVC dont le taux de mortalité est lié au niveau de dépendance, qui peut évoluer.	Hypothèse d'effets traitements constants au cours du temps. Calcul d'une moyenne non pondérée pour estimer les risques de base des événements cliniques sous warfarine, sans discussion de la comparabilité des populations dans les différents essais et des facteurs pouvant impacter la réponse au traitement. Comparaisons naïves pour estimer l'efficacité relative pour certains événements cliniques.	Réserves mineures

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Analyse complémentaire <u>Estimation des risques de survenue d'événements cliniques : RR tels que calculés dans Engel 2.</u> Pour les hémorragies intracrâniennes et extracrâniennes, risques non distingués selon le dosage du dabigatran. Sur-risque pour les hémorragies intracrâniennes >80 ans. Diminution du risque d'hémorragie extra crânienne < 70 ans. Sur-risque d'IDM chez les patients ayant un antécédent d'IDM. RR d'AIT : essai RELY, hypothèse de similarité avec dabigatran pour rivaroxaban.	Présentation incomplète de la méthode et des résultats de l'étude ENGEL 2 Absence de discussion sur les différences d'efficacité entre les essais cliniques et les données observationnelles françaises	Réserve importante Réserve mineure
<u>Estimation des probabilités de transition vers les niveaux de dépendance et l'état décès :</u> répartition par niveau de dépendance ou dans l'état décès après un AVC ischémique ou une hémorragie intracrânienne /AVC hémorragique issues d'une extraction du registre des AVC de Dijon. Le nombre d'événements fatals par cycle pour chaque type d'événement est calculé en appliquant le risque absolu de l'événement fatal au nombre d'événements survenus dans l'étude Engel 2. Validation <i>Validation interne :</i> analyses de sensibilité <i>Validation externe :</i> - Cohérence de l'espérance de vie estimée par rapport à l'espérance de vie calculée pour les patients atteints de fibrillation atriale de 71 ans et plus à partir des données de mortalité françaises. - Cohérence dans le nombre de patients estimés en état de dépendance comparé aux données de la publication du Bulletin épidémiologique hebdomadaire.	Résultats de l'analyse de validité externe non présentés	Réserve mineure

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Valorisation de l'utilité		
Source données : étude américaine en population générale (<i>Medical Expenditure Panel Survey</i>), 2000 et 2003. Méthode : Valorisation selon le tarif anglais à partir du questionnaire EQ-5D-3L puis conversion au tarif français.	Pas de recherche exhaustive de la littérature.	Réserve mineure
Valorisation des coûts		
Prise en compte des coûts directs : coûts d'acquisition des traitements, du suivi, des événements en phase aiguë et de l'état post-événement en fonction du niveau de dépendance.	Manque de précision dans le détail des données utilisées.	Réserve mineure
Analyse de l'incertitude		
Choix structurants : horizon temporel, taux d'actualisation	Présentation des résultats non conforme	Réserve importante
Hypothèse et choix méthodologiques de modélisation : même coût des événements entre AVK et AOD, même statut post-événement cérébral et même niveau de dépendance entre les bras de traitement, pas de changement du traitement de 2ème ligne en fonction des événements, taux d'événements identique quel que soit le traitement)	Résultats non présentés dans le rapport d'évaluation	Réserve importante générale sur les analyses de sensibilité
Analyse déterministe sur les paramètres : - - bornes hautes et basses des intervalles de confiance à 95% des risques relatifs d'AVC ischémique, d'embolie systémique, d'AIT, d'hémorragie intracrânienne, d'hémorragie extracrânienne, de saignement mineur et de syndrome coronaire aigu associés aux différents AOD ; - bornes inférieures et supérieures des désutilités liées aux événements et au niveau de dépendance ; - variation du coût associé aux événements ou aux états de santé (+/-25% ou 25e/75e percentile)	Résultats non conformes et non exploitables.	
Analyse probabiliste sur les paramètres : L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1000 simulations. Les différentes variables intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont : - Les risques relatifs : loi log-normale - Les utilités : loi bêta	Le plan coût-résultat présenté ne permet pas de conclure, (RDCR des AOD vs les AVK). Un RDCR des stratégies non dominées ou une distribution des résultats en valeur absolue auraient été plus informatifs. La méthode de l'analyse de sensibilité probabiliste n'est pas suffisamment détaillée (absence de détail sur les	

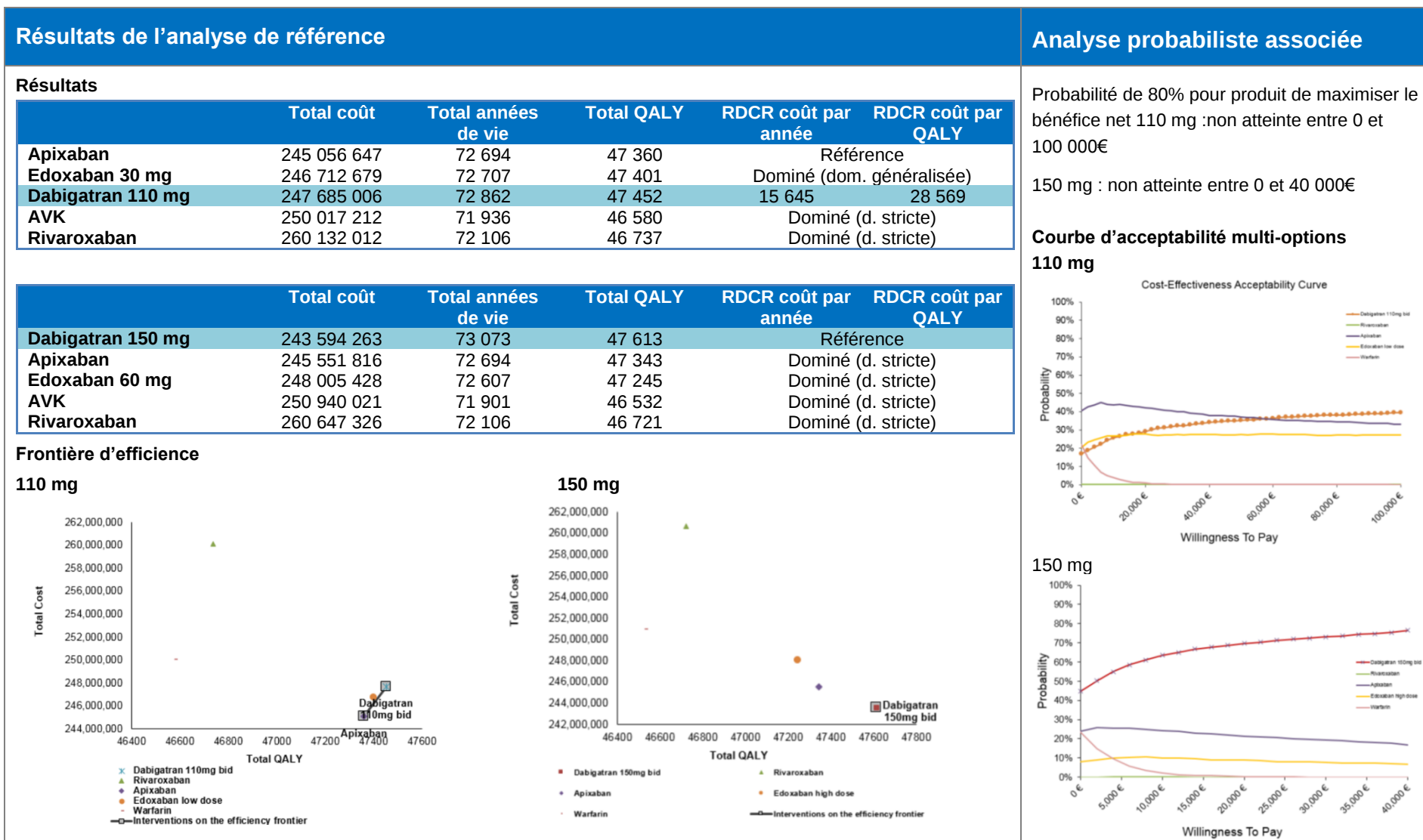
Evaluation déposée par l'industriel

- Les coûts : loi gamma

Analyse critique SEESP
paramètres de distribution).

Réserves CEESP

5. Annexe 3 – Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude



Analyse de l'incertitude

Les résultats présentés par l'industriel ne sont pas conformes ; les résultats sont présentés versus les AVK et non en termes de frontière d'efficience, ce qui est d'autant plus irrecevable que les AVK ne sont pas sur la frontière d'efficience et ne constituent ainsi pas le comparateur de référence.

Les résultats calculés à l'initiative de la CEESP s'avèrent très incertains : les écarts entre les stratégies sont très faibles et la frontière d'efficience est modifiée dans la plupart des analyses sur les choix structurants et dans les analyses de sensibilité sur l'estimation des paramètres d'efficacité. En particulier, plusieurs analyses conduisent à des simulations dans lesquelles le dabigatran est dominé. Les analyses de sensibilité manquantes ou ininterprétables ne permettent pas d'explorer plus avant l'incertitude entourant les résultats. Dans cette situation, la possibilité que l'efficience de dabigatran soit en réalité moins favorable que ce qui est présenté par l'industriel ne peut pas être écartée.

6. Annexe 4 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience

6.1 Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 28 février 2017) ;
- Rapport technique « Modèle coût-efficacité de Pradaxa® (dabigatran) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) » (version du 28 février 2017) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 28 février 2017)
- Rapport technique « Modèle coût-efficacité de Pradaxa® (dabigatran) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) » (version actualisée du 14 novembre 2017) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée du 14 novembre 2017) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 14 novembre 2017.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

6.2 Objectif de l'étude d'efficience

L'étude vise à évaluer l'efficience du dabigatran en conditions réelles d'utilisation, en comparaison aux AVK d'une part et en comparaison aux autres AOD remboursables d'autre part, dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que :

- Antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT),
- âge ≥ 75 ans,
- insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ 2)
- diabète,
- hypertension artérielle.

Analyse HAS

Le dabigatran n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation de l'efficience lors de son inscription initiale au remboursement, la seule évaluation en conditions réelles d'utilisation soumise lors du dépôt de dossier d'efficience dans le cadre de cette réévaluation de classe est difficilement interprétable du fait de l'absence de données en vie réelle pour l'intégralité des quatre anticoagulants oraux directs.

Dans le cadre de l'échange technique, la HAS a demandé à l'industriel de réaliser une évaluation intégrant simultanément l'ensemble des comparateurs à partir des données cliniques disponibles (méta-analyses, essais cliniques). Cette dernière analyse est retenue comme analyse de référence. Une analyse globale de l'efficience impliquait de comparer les deux dosages du dabigatran⁵. L'analyse en deux modèles proposée par l'industriel conduit à requalifier l'objectif de l'évaluation comme une évaluation de l'efficience du traitement dans deux sous-populations distinctes.

L'objectif de l'analyse sur données observationnelles est de valider l'analyse initiale.

6.3 Choix structurants

6.3.1 L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse de référence repose sur une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité (QALY).

Une analyse complémentaire de type coût-efficacité, reposant sur un critère de résultat en années de vie gagnées, a été réalisée.

Analyse de la HAS

Le choix d'une analyse principale de type coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité prenant l'année de vie gagnée comme critère de résultat est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

6.3.2 La perspective

L'analyse est réalisée dans une perspective collective.

Analyse de la HAS

La perspective est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

6.3.3 L'horizon temporel et l'actualisation

Le modèle repose sur un horizon temporel vie entière. Des analyses complémentaires, aux horizons de 5, 10 et 15 ans sont également réalisées.

Les coûts et les résultats sont actualisés au taux de 4%.

⁵ La comparaison des deux dosages a par ailleurs été réalisée dans l'analyse soumise au NICE, dans laquelle deux modèles ont été simulés : l'un comparant les deux dosages 110 mg et 150 mg, et l'autre prenant en compte des séquences de traitements (pour les patients de moins de 80 ans : démarrage au dosage de 150 mg et 110 mg à partir de 80 ans ; pour les patients de plus de 80 ans : dosage de 110 mg).

Analyse de la HAS

Le choix d'un horizon temporel vie entière est cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie et l'évolution de la maladie après traitement. Les analyses complémentaires sont adaptées pour documenter l'incertitude relative aux résultats.

Le taux d'actualisation retenu est conforme au guide HAS.

6.3.4 La population d'analyse

Dans l'analyse de référence, la population correspond à la population de l'indication pour laquelle l'efficience est évaluée soit les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que :

- Antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT),
- âge ≥ 75 ans,
- insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ 2),
- diabète,
- hypertension artérielle.

Dans l'analyse en scénario, la population correspond une population de patients français ou résidents en France, atteints de FANV et traités par un anticoagulant.

Analyse de la HAS

Les choix méthodologiques de l'industriel, en présentant deux modèles, conduisent à requalifier la population d'analyse en deux sous-populations, susceptibles de recevoir uniquement l'un ou l'autre dosage du dabigatran.

6.3.5 Les stratégies comparées

L'analyse de référence distingue deux sous-populations : celle recevant dabigatran 110 mg et celle traitée par dabigatran 150 mg. Les stratégies suivantes sont comparées :

Pour le dabigatran 110 mg :

- La classe agrégée des AVK, suivie d'un AOD « moyen » (considérant le dabigatran 110 mg, le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban faible dose),
- Dabigatran 110 mg, suivi d'un AVK (classe agrégée),
- Rivaroxaban, suivi d'un AVK (classe agrégée),
- Apixaban, suivi d'un AVK (classe agrégée),
- Edoxaban faible dose, suivi d'un AVK (classe agrégée).

Pour le dabigatran 150 mg :

- La classe agrégée des AVK, suivie d'un AOD « moyen » (considérant le dabigatran 150 mg, le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban forte dose),
- Dabigatran 150 mg, suivi d'un AVK (classe agrégée),
- Rivaroxaban, suivi d'un AVK (classe agrégée),

- Apixaban, suivi d'un AVK (classe agrégée),
- Edoxaban forte dose, suivi d'un AVK (classe agrégée).

Une analyse complémentaire est fondée sur des données observationnelles issues des études ENGEL-2 et SPA. Elle compare les stratégies suivantes :

Pour le dabigatran 110 mg :

- Dabigatran 110 mg, suivi d'un AVK (classe agrégée) vs la classe agrégée des AVK, suivie d'un AOD « moyen » (considérant le dabigatran 110 mg et le rivaroxaban),
- Rivaroxaban, suivi d'un AVK (classe agrégée) vs la classe agrégée des AVK, suivie d'un AOD « moyen » (considérant le dabigatran 110 mg et le rivaroxaban).

Pour le dabigatran 150 mg :

- Dabigatran 150 mg, suivi d'un AVK (classe agrégée) vs la classe agrégée des AVK, suivie d'un AOD « moyen » (considérant le dabigatran 150 mg et le rivaroxaban),
- Rivaroxaban, suivi d'un AVK (classe agrégée) vs la classe agrégée des AVK, suivie d'un AOD « moyen » (considérant le dabigatran 150 mg et le rivaroxaban).

Analyse de la HAS

La comparaison proposée porte sur des séquences de traitement (AVK puis AOD vs AOD puis AVK), ce qui limite la portée de la conclusion quant à l'effet attribuable à chaque traitement dans l'analyse de référence. Des analyses de sensibilité en scénario ont été réalisées et montrent un impact important de cette hypothèse sur les résultats : le RDCR augmente de 255% versus l'edoxaban dans le modèle associé au dabigatran 110mg, et la frontière d'efficience est modifiée dans le modèle associé au dabigatran 150mg (RDCR de 3 428€ / QALY versus l'apixaban ; dabigatran 150mg dominant dans l'analyse de référence).

Le choix de considérer les AVK sous la forme agrégée de classe suppose une homogénéité d'effets (efficacité et tolérance) et de coûts qui n'est pas analysée.

La réalisation d'un modèle distinct pour chaque dosage du dabigatran est argumentée sur la base des données observées qui indiquent que les populations seraient différentes. Cependant cette distinction ne correspond pas aux données cliniques disponibles, ni au RCP du produit, qui indiquent qu'une partie de la population cible est éligible aux deux dosages du dabigatran. Dans ce cas, la comparaison des deux dosages entre eux serait pertinente.

L'intégration d'une stratégie tenant compte dans le temps de l'abaissement du dosage à partir de 80 ans, conformément au RCP du produit, aurait également été pertinente.

Concernant l'analyse complémentaire réalisée sur des données observationnelles françaises, l'absence d'apixaban (commercialisé en décembre 2013) comme comparateur et l'absence de comparaison au rivaroxaban limitent significativement la portée du résultat.

6.4 La modélisation

6.4.1 La population simulée

Dans l'analyse de référence, la population simulée correspond à la population incluse dans l'essai clinique RE-LY. Il s'agit des patients atteints de fibrillation atriale (FANV) et ayant au moins une des caractéristiques suivantes :

- antécédent d'AVC ou d'accidents ischémiques transitoires (AIT) ;
- fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40% ;
- symptômes d'insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ 2) dans les 6 mois précédents le dépistage et un âge d'au moins 75 ans ou un âge compris entre 65 et 74 ans associé à un diabète sucré, hypertension ou d'athérosclérose.

Dans l'essai RE-LY, l'âge moyen est de 71,5 ans dans les trois groupes (dabigatran 110mg, dabigatran 150mg et warfarine). Les patients inclus sont majoritairement des hommes (entre 63,2% et 64,3% en fonction du groupe) et le risque embolique est élevé (score CHADS2 ≥ 3) pour 30% des patients randomisés (32,7% des patients sous dabigatran 110mg, 32,6% des patients sous dabigatran 150mg et 32,1% des patients sous warfarine).

Deux sous populations sont simulées, correspondant à deux modèles distincts : une population recevant dabigatran 110 mg et une population recevant dabigatran 150mg. Les caractéristiques de ces populations sont identiques et correspondent aux caractéristiques des patients de l'essai RE-LY.

Dans l'analyse complémentaire, les populations simulées correspondent à trois populations françaises de patients atteints de FANV et traités par un anticoagulant provenant de l'étude ENGEL2 : une population appariée permettant la comparaison de dabigatran 110mg aux AVK, une population appariée permettant la comparaison de dabigatran 150mg aux AVK et une population appariée permettant la comparaison de rivaroxaban aux AVK.

Les caractéristiques des patients simulées dans les deux analyses sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5. Caractéristiques principales des patients de l'essai RE-LY comparées aux populations françaises simulées en analyse complémentaire (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)

	RELY		ENGEL 2 - Matched		
	Dabigatran 110mg	Dabigatran 150mg	All dosage	Dabigatran 110mg	Dabigatran 150mg
Age moyen (année)	71,4	71,5	75,3	78,6	67,3
Femme (%)	35,7	38,8	45,5	51,0	32,8
CHADS2 ≥ 3 (%)	32,7	32,6	63,7	73,4	62,3

Les auteurs mentionnent qu'en vie réelle les patients recevant dabigatran 110mg étaient plus à risque que ceux recevant dabigatran 150mg.

Analyse de la HAS

Dans l'analyse de référence, les auteurs simulent deux populations différentes correspondant aux patients recevant dabigatran 110mg et ceux recevant dabigatran 150mg. Cependant, les caractéristiques simulées pour ces deux populations proviennent de la population globale de l'essai RELY et sont totalement identiques ; les caractéristiques ne correspondent pas à celles des populations éligibles à l'un des deux dosages seulement, sans que ce point soit suffisamment discuté :

- la population simulée en analyse de référence, correspondant à l'essai clinique RE-LY, est à risque moins élevé que les patients qui reçoivent dabigatran 110 mg en vie réelle : les patients en vie réelle sont des patients plus âgés, avec un pourcentage plus élevé de femmes et un pourcentage plus élevé de patients avec un score CHADS2 $\geq$ 3.
- les patients qui reçoivent dabigatran 150mg en vie réelle ne sont également pas les mêmes que ceux intégrés dans l'essai clinique : ils sont moins âgés, le pourcentage de femmes est moins élevé et le pourcentage de patients avec un score CHADS2 $\geq$ 3 est plus élevé en vie réelle.
- des différences dans les caractéristiques des patients sont également notées entre l'essai clinique Rocket-AF (rivaroxaban versus warfarine) et l'analyse en vie réelle (âge moyen de 71 ans versus 75,6 en vie réelle, 40% de femmes versus 45,5% en vie réelle et 87% avec un score CHADS2 $\geq$ 3 versus 63,6% en vie réelle).

Une analyse complémentaire est réalisée sur les données en vie réelle. La comparaison des traitements dabigatran 110 / 150 mg aux AVK est rendue possible par un appariement des patients. Cette méthode permet d'être représentatif des patients recevant dabigatran en France puisque 93% des patients recevant dabigatran 110 et 77% des patients recevant dabigatran 150 sont conservés pour l'analyse. En revanche l'appariement des patient dabigatran tous dosages (seule information fournie par l'industriel) aux AVK amène à ne conserver que 46% de la population recevant des AVK en France. L'analyse complémentaire permet donc d'estimer le RDCR de dabigatran 110mg versus AVK et le RDCR de dabigatran 150mg versus AVK dans la population traitée par dabigatran et non dans la population atteinte de fibrillation atriale et traitée par un anticoagulant (population cible de l'indication).

Les auteurs ne mentionnent pas le pourcentage de patients avec et sans antécédents d'AVC ou d'AIT à l'entrée du modèle. Dans l'essai RE-LY, seulement 20% des patients ont un antécédent d'AVC ou d'AIT à l'inclusion.

Aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée sur les caractéristiques de la population simulée.

6.4.2 La structure du modèle

Le modèle mis en œuvre est un modèle de Markov avec 23 états de santé (15 permanents et 8 temporaires). Il s'agit d'une adaptation du modèle de Sorensen *et al* développé pour évaluer l'efficience du dabigatran au Canada. Ce modèle a également été repris pour estimer l'efficience du dabigatran au Danemark.

Les 15 états de santé permanents sont :

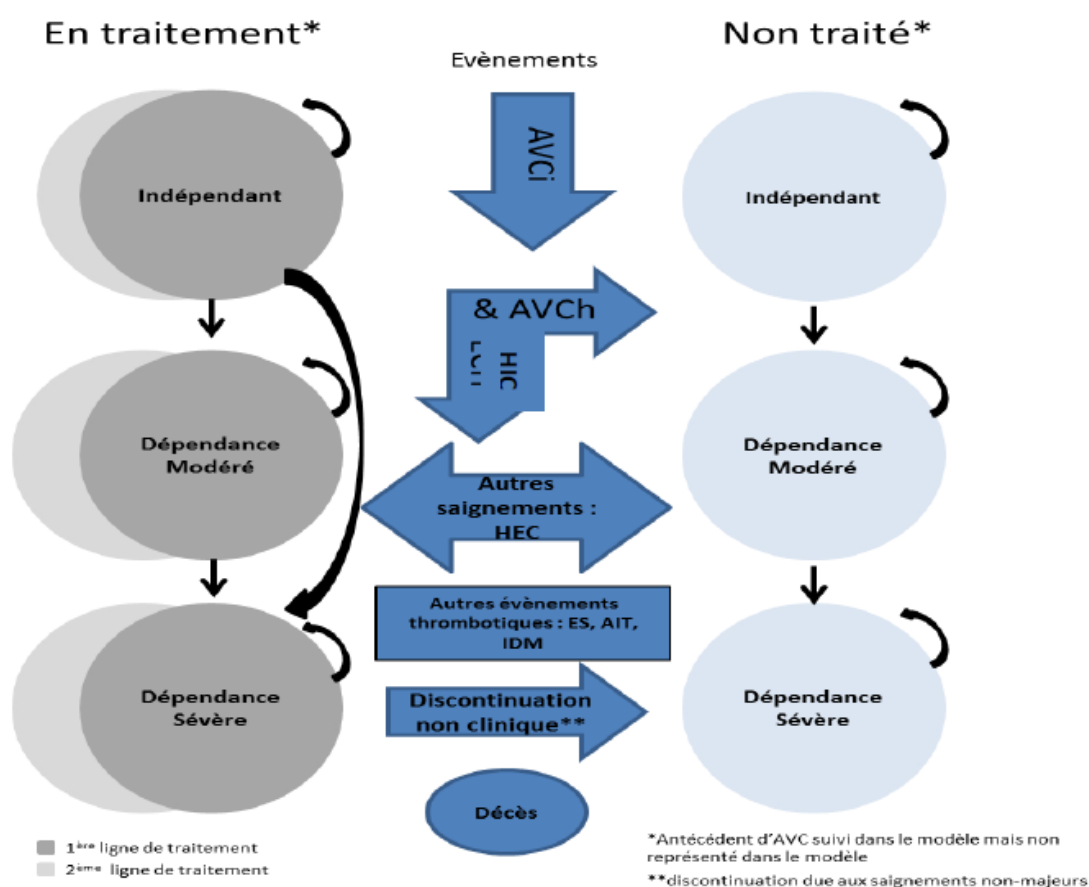
- Traitement de 1^{ère} ligne et :
 - patient sans antécédent d'AVC, indépendant ;
 - patient avec antécédent d'AVC ou d'AIT, indépendant ;
 - patient avec antécédent d'AVC ou d'AIT, modérément dépendant ;
 - patient avec antécédent d'AVC ou d'AIT, dépendant.

- Traitement de 2ème ligne et :
 - patient sans antécédent d'AVC, indépendant ;
 - patient avec antécédent d'AVC ou d'AIT, indépendant ;
 - patient avec antécédent d'AVC ou d'AIT, modérément dépendant ;
 - patient avec antécédent d'AVC ou d'AIT, dépendant.
- Pas de traitement et :
 - patient sans antécédent d'AVC, indépendant ;
 - patient sans antécédent d'AVC, modérément dépendant ;
 - patient sans antécédent d'AVC, dépendant ;
 - patient avec antécédent d'AVC ou d'AIT, indépendant ;
 - patient avec antécédent d'AVC ou d'AIT, modérément dépendant ;
 - patient avec antécédent d'AVC ou d'AIT, dépendant.
- Décès.

Les 8 états de santé temporaires concernent les patients ayant eu une hémorragie extra-crânienne en tant qu'événement intercurrent et qui arrêtent temporairement leur traitement pour un cycle :

- Arrêt du traitement de 1^{ère} ligne pendant 1 cycle et :
 - patient sans antécédent d'AVC, indépendant ;
 - patient avec antécédent d'AVC ou d'AIT, indépendant ;
 - patient avec antécédent d'AVC ou d'AIT, modérément dépendant ;
 - patient avec antécédent d'AVC ou d'AIT, dépendant.
- Arrêt du traitement de 2^{ème} ligne pendant 1 cycle et :
 - patient sans antécédent d'AVC, indépendant ;
 - patient avec antécédent d'AVC ou d'AIT, indépendant ;
 - patient avec antécédent d'AVC ou d'AIT, modérément dépendant ;
 - patient avec antécédent d'AVC ou d'AIT, dépendant.

Figure 1. Structure du modèle de Markov



Abréviation : AVC, Accident vasculaire cérébral ischémique; ECH, hémorragie extra crânienne ; AVCh Accident vasculaire cérébral hémorragique ; HIC Hémorragie intracrânienne; ES Embolie systémique; AIT Accident ischémique transitoire; IDM infarctus du myocarde

Événements du modèle

Les événements pris en compte sont liés aux complications de la fibrillation atriale. Leur survenue peut avoir un impact sur l'état de santé dans lequel se trouve le patient (dégradation du niveau de dépendance, modification de l'antécédent d'AVC ou AIT, modification ou arrêt du traitement) et peut modifier les risques de survenue d'autres événements cliniques ou du risque de décès.

Il s'agit des événements cliniques suivants :

- Événements ischémiques
 - AVC ischémique
 - Embolie systémique
 - Accident ischémique transitoire
 - Infarctus du myocarde
- Événements hémorragiques
 - Hémorragies intracrâniennes et AVC hémorragiques
 - Hémorragie extra-crânienne

Événements amenant à modifier l'état de santé :

Les événements pouvant amener à une modification du niveau de dépendance sont les AVC ischémique, les hémorragies intracrâniennes / AVC hémorragiques. Les autres événements ne modifient pas le niveau de dépendance.

La survenue d'une hémorragie intracrânienne ou d'un AVC hémorragique amène à arrêter de façon définitive le traitement. La survenue d'une hémorragie extra-crânienne (ou d'un saignement gastro-intestinal) peut amener à continuer, arrêter temporairement ou définitivement le traitement.

La survenue d'un AVC ischémique, d'une embolie systémique ou d'un accident ischémique transitoire modifie l'historique d'antécédent d'AVC ou d'AIT : les patients vont dans l'état de santé « avec antécédent d'AVC ou AIT » et ont les probabilités associées de survenue d'AVC et AIT.

Le traitement peut aussi être modifié et donc amener à un changement d'état de santé (passage en 2^{ème} ligne) sans qu'aucun événement clinique n'ait lieu (choix du patient, niveau d'INR, lourdeur du traitement, etc.). Un taux de switch de 4% par cycle est appliqué pour tous les traitements ; ce taux provient de l'étude SPA (étude observationnelle française).

Événements n'ayant pas d'impact sur l'état de santé mais modifiant les risques de décès

Tous les événements cliniques ont un impact sur le risque de décès.

Événements intercurrents du modèle

Seuls les saignements mineurs sont pris en compte dans le modèle comme événement intercurrent : ils n'ont aucun impact sur la progression des patients dans les états de santé, ils n'ont aucun impact sur le risque de décès.

Arrêts de traitement

Le traitement est arrêté définitivement dès lors qu'une hémorragie intracrânienne ou un AVC hémorragique surviennent.

Le traitement est arrêté définitivement ou temporairement dès lors qu'une hémorragie extra-crânienne survient.

Le traitement peut également être arrêté pour un autre motif que la survenue d'un événement clinique (choix du patient, niveau d'INR, lourdeur du traitement, etc.).

Les arrêts de traitement toutes causes confondues, hors hémorragie intracrânienne, sont modélisés par une fonction de Weibull ajustée sur deux points : un taux d'arrêt de 14% la première année et de 21% en fin de deuxième année. Ces taux d'arrêt de traitement proviennent de l'essai RE-LY et sont appliqués pour tous les comparateurs, excepté pour le comparateur AVK pour lequel un taux d'arrêt de traitement de 17% est utilisé la deuxième année. L'extrapolation par la fonction de Weibull est appliquée jusqu'à 6 ans. Au-delà, le taux d'arrêt de traitement par cycle est considéré comme constant ; le dernier taux estimé à la fin de la 6^{ème} année s'appliquant.

Aucun arrêt de traitement n'est envisagé en 2^{ème} ligne de traitement après les AVK ou l'« AOD moyen ».

Principales hypothèses simplificatrices

Les principales hypothèses simplificatrices sont les suivantes :

- Un seul événement clinique majeur ou mineur peut survenir au cours d'un cycle ;
- Le niveau de dépendance, après un AVC ischémique ou une hémorragie intracrânienne, ne peut pas s'améliorer, il ne peut que rester stable ou se dégrader ;

- Les embolies systémiques, infarctus du myocarde, les accidents ischémiques transitoires et les hémorragies extra crâniennes n'ont pas d'impact sur le niveau de dépendance ;

Analyse de la HAS

Type de modèle

Le modèle de Markov est en cohérence avec la pathologie.

Description des états du modèle

Les états du modèle sont présentés par les auteurs.

Evènements cliniques

Les différents événements cliniques pouvant survenir durant la simulation sont présentés et sont cohérents avec la pathologie.

Arrêts de traitement

Les auteurs ne mentionnent pas les traitements pris et les risques associés suite à un arrêt du traitement AOD ou AVK. Les probabilités utilisées dans le modèle suite à un arrêt de traitement ne sont pas présentées (probabilités de risques associées à l'absence de traitement ?).

De même pour les états de santé temporaires (arrêt de traitement pour un cycle), les risques de survenue d'événements cliniques associés à ces états, les répartitions dans les états de dépendance et les taux de mortalité associés ne sont pas présentés.

Principales hypothèses simplificatrices

Aucune critique.

6.4.3 Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

La durée de la simulation correspond à l'horizon temporel « vie entière ».

Des horizons temporels de 5 ans, 10 ans et 15 ans sont testés en analyse de sensibilité.

Durée des cycles du modèle

Un cycle de 3 mois a été choisi par les auteurs. Les auteurs justifient ce choix par le fait qu'il est peu probable que les patients aient plus d'un événement clinique majeur pendant cette période.

Une correction de demi-cycle est appliquée pour les coûts de traitement et les coûts des INR en cas d'arrêt de traitement ou de décès au cours du cycle.

Extrapolation des données observées

Les arrêts de traitement sont extrapolés sur la base d'une loi de Weibull jusqu'à 6 ans, au-delà le dernier taux d'arrêt de traitement estimé à 6 ans est appliqué et considéré comme constant dans le temps.

Les risques de survenue d'événements cliniques sont constants dans le temps, excepté pour les AVC hémorragiques pour lequel un sur-risque est appliqué pour les patients de plus de 80 ans.

Analyse de la HASLa durée de simulation

La durée de simulation est conforme et des analyses de sensibilité sont réalisées.

La durée des cycles

La durée des cycles (3 mois) est justifiée par les auteurs et est adaptée à la pathologie et aux stratégies de prises en charge.

Les méthodes d'extrapolation

Des switch de traitements sont prévus après un premier traitement par AOD ou AVK. Les auteurs prennent donc en compte une 2ème ligne de traitement d'où la simulation de séquences de traitement. La durée de prise du 1er traitement est en moyenne de 4 ans. Après l'arrêt du 1er traitement, le 2ème traitement est pris jusqu'à la fin de l'horizon temporel avec des risques relatifs constants dans le temps, sauf en cas de survenue d'un événement clinique majeur amenant à arrêter définitivement le traitement. Aucune hypothèse n'est faite sur la durée de prise du traitement de 2ème ligne. L'impact sur les résultats est inconnu mais est supposé mineur.

6.4.4 Estimation des probabilités de transition**Sources de données**

L'estimation des probabilités associées à la progression des patients dans le modèle proviennent de différentes sources en fonction de la disponibilité des données.

Méta-analyse de Tawfik

La plupart des risques relatifs proviennent de la méta-analyse de Tawfik et al. (2016). La méta-analyse de Tawfik intègre les comparaisons directes et indirectes et compare l'efficacité et la tolérance des anticoagulants par une méthode bayésienne.

Cette méta-analyse a été sélectionnée après une recherche bibliographique de l'ensemble des méta-analyses existantes et une analyse de ces dernières. Cinq méta-analyses ont été retenues : toutes comparaient le dabigatran 110, dabigatran 150, rivaroxaban, apixaban, edoxaban et la warfarine. Les 4 essais princeps randomisés de phase III des AOD concernés étaient inclus dans ces 5 méta-analyses. La méta-analyse de Tawfik a été privilégiée car elle intègre un cinquième essai sur l'apixaban, estime les risques relatifs de quatre événements cliniques, fournit les intervalles de confiance à 95% et permet une comparaison entre les AOD.

Le risque d'hémorragie majeure est significativement réduit par le dabigatran 110, l'apixaban et l'edoxaban en comparaison à la warfarine. Seul le dabigatran 150 permet de réduire significativement le risque d'AVC ischémique versus la warfarine et aucun AOD ne permet de réduire le risque d'infarctus du myocarde. En revanche, tous les AOD réduisent de façon significative le risque d'hémorragie intracrânienne par rapport à la warfarine. Les risques de décès sont quant à deux significativement réduits avec l'apixaban et l'edoxaban faible dose en comparaison à la warfarine.

Les résultats des 6 AOD versus la warfarine sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les résultats sont similaires entre les méta-analyses.

Tableau 6. Méta-analyse de Tawfik et al 2016 (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)

Référence	Comparateur	Résultats (IC95%)					
		AVC (tous)	AVC ischémique	IDM	Hémorragies majeures	HIC	Décès
Warfarine	ASA + C	1,44 (1.15–1.8)	1,87 (1.45–2.42)	1,05 (0.75–1.47)	1,16 (0.92–1.45)	1,32 (0.81–2.19)	1,02 (0.88–1.18)
	ASA	1,93 (1.55–2.41)	2,68 (2.08–3.47)	1,22 (0.88–1.68)	0,77 (0.61–0.98)	0,64 (0.39–1.04)	1,05 (0.91–1.21)
	Placebo	2,39 (1.77–3.24)	3,75 (2.64–5.33)	1,96 (0.86–4.44)	0,57 (0.32–1)	0,22 (0.07–0.65)	1,22 (0.94–1.57)
	Apixaban	0,82 (0.69–0.97)	0,97 (0.79–1.19)	0,87 (0.67–1.13)	0,71 (0.8–0.98)	0,42 (0.62–0.81)	0,89 (0.31–0.57)
	Dabigatran 110	0,92 (0.75–1.14)	1,14 (0.9–1.44)	1,23 (0.92–1.65)	0,82 (0.71–0.94)	0,3 (0.19–0.45)	0,92 (0.81–1.04)
	Dabigatran 150	0,65 (0.52–0.82)	0,76 (0.59–0.99)	1,2 (0.9–1.61)	0,94 (0.82–1.08)	0,41 (0.28–0.6)	0,89 (0.79–1.01)
	Rivaroxaban	0,85 (0.7–1.03)	0,95 (0.76–1.18)	0,82 (0.64–1.07)	1,03 (0.9–1.19)	0,65 (0.46–0.91)	0,94 (0.84–1.05)
	Edoxaban 60	0,89 (0.76–1.04)	1,01 (0.84–1.21)	0,94 (0.74–1.18)	0,8 (0.71–0.91)	0,46 (0.34–0.62)	0,92 (0.84–1.02)
	Edoxaban LD	1,12 (0.96–1.3)	1,4 (1.18–1.65)	1,17 (0.94–1.46)	0,48 (0.41–0.56)	0,3 (0.21–0.43)	0,87 (0.78–0.96)

Essais cliniques

En l'absence d'estimation de certains critères dans la méta-analyse de Tawfik, les données des essais cliniques correspondants à chacun des traitements ont été utilisées : l'essai RE-LY pour dabigatran 110 et dabigatran 150, l'essai ROCKET-AF pour le rivaroxaban, l'essai Aristotle pour l'apixaban et l'essai Engage pour l'edoxaban à faible et forte dose.

L'essai RE-LY est un essai de phase III, en ouvert, multicentrique, comparant le dabigatran 110mg, le dabigatran 150 mg et la warfarine chez des patients atteints de fibrillation atriale et ayant au moins une des caractéristiques suivantes :

- antécédent d'AVC ou d'accidents ischémiques transitoires (AIT) ;
- fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40% ;
- symptômes d'insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ 2) dans les 6 mois précédents le dépistage et un âge d'au moins 75 ans ou un âge compris entre 65 et 74 ans associé à un diabète sucré, hypertension ou d'athérosclérose.

Le dabigatran a été administré en aveugle (110 ou 150 mg), tandis que la warfarine a été administrée de manière non aveugle avec un ajustement des doses de façon à obtenir un INR entre 2 et 3.

Au total, 18 113 patients ont été inclus ; 6 015 ont reçu le dabigatran 110mg, 6 076 ont reçu le dabigatran 150 mg et 6 022 ont reçu la warfarine. La durée médiane de suivi a été de deux ans.

Les résultats de l'essai RE-LY sont les suivants :

- le dabigatran 150 mg réduit de façon statistiquement significative le risque d'AVC hémorragique et ischémique par rapport à la warfarine (respectivement $RR=0.26$, $IC\ 95\%=[0.14 ; 0.49]$, $RR=0.75$, $IC95\%=[0.58 ; 0.97]$).
- le dabigatran 100 mg permet en revanche uniquement de réduire de façon significative le risque d'AVC hémorragique en comparaison à la warfarine ($RR=0.31$, $IC\ 95\%=[0.17 ; 0.56]$).
- les risques d'embolie systémique, d'hémorragie extra crânienne, d'infarctus du myocarde et de décès toutes causes ne sont pas significativement réduits par le dabigatran 110 / 150 mg versus la warfarine.

- le risque d'infarctus du myocarde est supérieur, mais non significativement, versus la warfarine (RR=1.35, IC95%=[0.98 ;1.87] pour le dabigatran 110 mg, RR=1.38 ; IC95%=[1 ;1.91] pour le dabigatran 150 mg).
- Le taux de saignements majeurs gastro-intestinaux est significativement supérieur avec le dabigatran 150mg versus la warfarine.

Engel2

L'étude Engel2 est une étude observationnelle comparative de cohorte historique conduite sur la base des données du SNIIRAM. L'objectif de cette étude était d'évaluer en conditions réelles d'utilisation le risque de survenue à court (1an), moyen (2 ans) et long terme (3 ans) des événements cliniques suivants : événement thrombotique artériel, infarctus du myocarde /SCA, hémorragies cliniquement significatives, décès). Les patients sélectionnés sont ceux initiant un traitement durant l'année 2013 avec un AOD (dabigatran 110mg, dabigatran 150 mg, rivaroxaban) ou un AVK. L'objectif est de suivre ces patients jusqu'à 3 à 4 ans, avec une censure au 31 décembre 2016. Pour pouvoir comparer les patients sous dabigatran 110mg versus ceux sous AVK, les patients sous dabigatran 150 mg versus ceux sous AVK et les patients sous rivaroxaban versus ceux sous AVK, un échantillon a été sélectionné en utilisant un appariement 1 :1 entre les groupes de traitement pour chaque comparaison (méthode du score de propension à haute dimension).

Les résultats de la première phase d'extraction (1 an de suivi) sont les suivants :

- Le dabigatran 110 mg réduit de façon statistiquement significative le risque d'AVC ischémique (RR=0.64, IC95%=[0.51 ;0.82]), le risque d'AVC hémorragique (RR=0.28, IC 95%=[0.16 ;0.47]), le risque d'embolie systémique (RR=0.56, IC 95%=[0.40 ;0.80]), le risque d'hémorragie extra crânienne (RR=0.66, IC 95%=[0.56 ;0.77]) et la mortalité toutes causes (RR=0.84, IC 95%=[0.76 ;0.94]) en comparaison aux AVK.
- Le dabigatran 150 mg réduit de façon statistiquement le risque d'AVC hémorragique (RR=0.19, IC 95%=[0.08 ;0.45]), le risque d'hémorragie extra crânienne (RR=0.50, IC 95%=[0.37 ;0.66]), le risque d'infarctus du myocadre (RR=0.58, IC95%=[0.42 ;0.81]) et la mortalité toutes causes (RR=0.46, IC 95%=[0.35 ;0.59]) en comparaison aux AVK.

Analyse de la HAS

La méta-analyse de Tawfik est clairement présentée par les auteurs et les arguments amenant à privilégier cette méta-analyse plutôt que les autres sont exposés.

Cependant, un inconvénient non négligeable n'a pas été mentionné par les auteurs : cette méta-analyse ne corrige pas le biais lié au caractère ouvert de l'essai RELY. Le fait que l'essai RELY soit réalisé en ouvert amène selon toute vraisemblance à une surestimation de la quantité d'effet du dabigatran versus la warfarine. La seule méta-analyse qui corrige le biais lié au caractère ouvert de RELY est celle de Morimoto et al ; les résultats de cette méta-analyse sont moins en faveur du dabigatran que dans la méta-analyse de Tawfik : aucune différence n'est mise en évidence entre la dabigatran et la warfarine sur le critère principal d'efficacité (critère composite survenue d'AVC / ou d'embolie systémique : OR ajusté=0,77 IC95% [0,59 ; 1] pour le dabigatran 150 mg versus warfarin ; OR ajusté=1,06 IC95%=[0,83 ; 1,36] pour le dabigatran 110 mg versus warfarin) et sur la tolérance (risque d'hémorragies majeures : OR ajusté =1,08 IC95%=[0,88

;1,33] pour le dabigatran 150 mg versus warfarin ;OR ajusté = 0,93 IC95%=[0,76 ; 1,15] pour le dabigatran 110 mg versus warfarin). L'utilisation de la méta-analyse de Tawfik est donc un choix favorable au produit évalué quant aux effets du dabigatran, quel que soit le dosage. Afin d'estimer l'impact de ce choix sur les résultats du modèle en termes d'efficacité, une analyse de sensibilité utilisant les valeurs estimées de Morimoto était indispensable. Les auteurs n'ayant pas réalisé cette analyse, une forte incertitude persiste sur les données d'efficacité entrées dans le modèle.

Par ailleurs, une autre limite est notée sur la méta-analyse de Tawfik, mais ayant un impact plus limité sur les résultats que la limite évoquée précédemment : elle ne renseigne pas l'ensemble des critères cliniques du modèle d'efficacité, notamment le risque de survenue des embolies systémiques, et amène ainsi à poser des hypothèses pour renseigner ces critères à partir d'autres sources. La méta-analyse de Lip 2015 aurait pu être utilisée, au moins en analyse de sensibilité ; cette méta-analyse renseignant les mêmes risques de survenue que celle de Tawfik avec en plus le risque de survenue des embolies systémiques.

Les auteurs utilisent deux sources de données différentes : les données des essais (essais cliniques et méta-analyses) et les données de l'étude observationnelle en vie réelle Engel 2. Les auteurs ne discutent pas que très partiellement les résultats différents obtenus entre les données des essais (essais cliniques et méta-analyses) et ceux de l'analyse en vie réelle Engel2.

Tableau 7. Comparaison des données d'efficacité (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)

	RELY HR [IC95 %]			ENGEL 2** RR [IC95 %]	
	Dabigatran 110mg	Dabigatran 150mg	Dabigatran All dosage*	Dabigatran 110mg	Dabigatran 150mg
AVC ischémique	1,13 [0,89 ; 1,42]	0,75 [0,58 ; 0,97]	0,73 [0,59 ; 0,90]	0,64 [0,51 ; 0,82]	0,77 [0,53 ; 1,11]
AVC hémorragique	0,31 [0,17 ; 0,56]	0,26 [0,14 ; 0,49]	0,21 [0,13 ; 0,34]	0,28 [0,16 ; 0,47]	0,19 [0,08 ; 0,45]
Embolie systémique	0,71 [0,37 ; 1,38]	0,61 [0,30 ; 1,21]	0,63 [0,47 ; 0,84]	0,56 [0,40 ; 0,80]	0,87 [0,51 ; 1,46]
Hémorragie extra-crânienne	0,94 [0,80 ; 1,10]	1,07 [0,92 ; 1,25]	0,63 [0,55 ; 0,72]	0,66 [0,56 ; 0,77]	0,50 [0,37 ; 0,66]
Infarctus aigu du myocarde	1,35 [0,98 ; 1,87]	1,38 [1,00 ; 1,91]	0,79 [0,65 ; 0,95]	0,93 [0,74 ; 1,15]	0,58 [0,42 ; 0,81]
Mortalité toutes causes	0,91 [0,80 ; 1,03]	0,88 [0,77 ; 1,00]	0,74 [0,67 ; 0,82]	0,84 [0,76 ; 0,94]	0,46 [0,35 ; 0,59]

Les résultats en vie réelle sont très favorables au dabigatran 150 mg et encore davantage au dabigatran 110 mg. Les auteurs ne discutent pas ces résultats.

Estimation des risques de survenue d'événements cliniques

Risque de base des AVK

Les risques de base des AVK (warfarine) de chacun des événements pris en compte dans le modèle proviennent des essais cliniques RE-LY (dabigatran), ROCKET (rivaroxaban), ARISTOTLE (apixaban) et ENGAGE (edoxaban). Dès lors que les événements d'intérêt étaient observés dans plusieurs essais cliniques, une moyenne pour chacun des risques a été calculée. Les taux moyens d'incidence des événements sont alors intégrés dans le modèle par une probabilité de transition à chaque cycle.

Tableau 8. Taux d'incidence des événements cliniques (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)

Données du modèle	RE-LY	ROCKET	ARISTOTLE	ENGAGE	Moyenne
AVC Ischémique	1.2	1.98	1.05	1.25	1.37
Embolie systémique	0.12	0.22	0.1	0.12	0.14
AIT	0.84	NR	NR	NR	0.84
AVC hémorragique et HIC	0.91	NR	1.27	1.32	1.17
Hémorragies extracrâniennes et hémorragies majeures	6.03	3.24	6.87	3.43	4.89
Hémorragies mineures	16.37	NR	19.93	4.89	13.73
Infarctus aigu du myocarde	0.53	NR	0.61	0.75	0.63

NR : non renseigné

Risque relatif d'AVC ischémique, risque d'hémorragie intra crânienne (incluant les AVC hémorragiques), risque d'hémorragie extra crânienne, risque d'infarctus du myocarde

Ces risques de survenue d'événements cliniques proviennent de la méta-analyse de Tawfik. Les risques relatifs de chacun des traitements AOD sont estimés versus la warfarine et appliqués aux risques de base des AVK.

Un sur-risque est appliqué pour les hémorragies intracrâniennes afin de prendre en compte le sur-risque d'AVC hémorragique pour les patients de plus de 80 ans. Un sur-risque de 2.07 ([IC95%=4.56 ; 2.75]) provenant d'une étude observationnelle française (étude SPA) est appliqué.

Risque relatif d'embolie systémique

Les risques d'embolie systémique proviennent des essais cliniques versus la warfarine : RE-LY pour le dabigatran 110mg et le dabigatran 150mg, ARISTOTLE pour l'apixaban et ENGAGE pour l'edoxaban faible dose et haute dose. L'essai ROCKET ne renseignant pas le risque d'embolie systémique pour le rivaroxaban, l'hypothèse est faite d'un risque relatif similaire entre le rivaroxaban et le dabigatran (110mg ou 150mg en fonction de la sous population d'analyse).

Risque relatif d'accident ischémique transitoire

Les risques d'accident ischémique transitoire proviennent de l'essai clinique RE-LY des bras traitement dabigatran 110mg et dabigatran 150mg versus la warfarine. En l'absence d'estimation de ce risque dans les autres essais, les risques relatifs du dabigatran sont appliqués aux autres AOD, en fonction de la dose considérée.

Estimation des risques de survenue d'événements intercurrents

Risque relatif de saignements mineurs

Les risques de saignements mineurs proviennent des essais cliniques versus la warfarine : RE-LY pour le dabigatran 110mg et le dabigatran 150mg et ROCKET pour le rivaroxaban. Les essais ARISTOTLE et ENGAGE ne renseignant pas le risque de saignements mineurs, l'hypothèse est faite d'un risque relatif similaire entre l'apixaban, l'edoxaban et le dabigatran (110mg ou 150mg en fonction de la sous population d'analyse).

Données introduites dans le modèle – Analyse de référence

Tableau 9. Risque de base d'événement et efficacité relative des traitements (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)

Taux par 100-patients année			Risque relatif [IC95%] (vs. AVK)				
	AVK	Dabigatran 110mg	Dabigatran 150mg	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban 30 mg	Edoxaban 60 mg
AVC ischémique							
CHADS ₂ = 0 à 6	0,62	1,14 [0,90–1,43]	0,76 [0,59–0,99]	0,95 [0,76–1,18]	0,97 [0,79–1,19]	1,40 [1,18–1,65]	1,01 [0,84–1,21]
Sources	Moyenne des essais cliniques	Tawfik [5] (Tableau 5)					
Embolie Systémique							
Valeurs	0,14	0.78 [0.72-0.79]	0.83 [0.79-0.87]	0.78 [0.72-0.79] ou 0.83 [0.79-0.87]	0,87 [0,44–1,75]	1,24 [0.72–2,15]	0,65 [0,34–1,24]
Sources	Moyenne des essais cliniques	RELY (recalculé)		Hypothèse : même efficacité que dabigatran	ARISTOTLE	ENGAGE	
Accident ischémique transitoire							
Valeurs	0,84	0.74 [0.55– 1.00]	0.86 [0.65– 1.15]	Même efficacité que Dabigatran 110 ou Dabigatran 150 en fonction du modèle			
Sources	RELY						
Hémorragies intracrâniennes incluant les AVC hémorragiques							
Valeurs	0.91	0,30 [0,19–0,45]	0,36 [0,25–0,53]	0,67 [0,47–0,93]	0,45 [0,32–0,62]	0,28 [0,20–0,61]	0,45 [0,33–0,61]
Sources	Moyenne des essais cliniques	Tawfik [5] (Tableau 5) + Ajustement incluant les AVC hémorragiques					
Hémorragies extracrâniennes							
Valeurs	6,03	0,82 [0,71–0,94]	0,94 [0,82–1,08]	1,03 [0,90–1,19]	0,71 [0,62–0,81]	0,48 [0,41–0,56]	0,80 [0,71–0,91]
Sources	Moyenne des essais cliniques	Tawfik [5] (Tableau 5)					
Saignements mineurs							
Valeurs	16.37	0,79 [0,74–0,84]	0,91 [0,85–0,97]	1.04 [0.96–1,13]	0,79 [0,74–0,84]	0,79 [0,74–0,84]	0,79 [0,74–0,84]
Sources	RELY			ROCKET AF (non- major clinically relevant bleeding)	Hypothèse : Même efficacité que dabigatran 110 ou dabigatran 150 en fonction du modèle		
Infarctus aigu du myocarde							
Valeurs	0,53	1,23 [0,92–1,65]	1,20 [0,90–1,61]	0,82 [0,64–1,07]	0,87 [0,67–1,13]	1,17 [0,94–1,46]	0,94 [0,74–1,18]
Sources	Moyenne des essais cliniques	Tawfik [5] (Tableau 5)					

Abréviations: IDM: infarctus du myocarde

Pour la séquence AVK en 1^{ère} ligne, suivie pas un AOD, les auteurs calculent des risques relatifs associés à un « AOD moyen ».

Estimation des probabilités de transition vers les niveaux de dépendance et l'état décès

A l'issue d'un AVC ischémique ou d'une hémorragie intracrânienne / AVC hémorragie, les patients peuvent évoluer vers un état de dépendance différent ; l'amélioration du niveau de dépendance n'étant pas possible. Ils ont également un risque plus élevé de décéder.

Tableau 10. Répartition par niveau de dépendance ou mortalité à 90 jours suivant un AVC ou une hémorragie intracrânienne (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)

Niveau de dépendance / mortalité	Répartition après un AVC ischémique	Répartition après une HIC et/ou AVC hémorragique
Indépendant	52.4%	7.8%
Modérément dépendant	18.3%	8.8%
Totalement dépendant	4.2%	31.8%
Mortalité à 90 jours	18.5%	51.6%
Source	RE-LY	RE-LY

La mortalité toutes causes, ajustée sur l'âge et le sexe, provient des données du CépiDc. Pour estimer une mortalité toutes causes confondues spécifiques aux patients atteints de fibrillation atriale, un coefficient de surmortalité est appliqué (source : étude de Benjamin et al, OR 1.5 [1.2 -1.8] pour les hommes, 1.9 [1.5 – 2.2] pour les femmes).

Pour éviter un double compte en cas d'événement avec décès au cours d'un cycle, la mortalité liée à cet événement est soustraite de la mortalité pour autres causes.

Les taux de mortalité sont constants au cours du temps, sauf pour les AVC dont le taux de mortalité est lié au niveau de dépendance (le niveau de dépendance post-AVC étant stable ou s'aggravant avec le temps).

Analyse de la HAS

Risques de survenue d'événements cliniques

Les risques de base de survenue d'événements cliniques sont ceux associés aux AVK. Il s'agit en fait des risques associés à la warfarine (et non à l'ensemble des AVK) provenant des essais cliniques. Les auteurs réalisent une moyenne des différents taux de survenue observés dans les essais cliniques dans le bras warfarine. Rien ne garantit que les patients dans les bras warfarine des différents essais aient les mêmes caractéristiques. A minima, les auteurs auraient pu réaliser une moyenne pondérée et auraient dû discuter de la comparabilité des populations dans les différents essais et indiquer en cas de différences s'il s'agissait de facteurs pouvant impacter la réponse au traitement. Des analyses de sensibilité, par exemple en prenant la valeur la plus basse et la plus haute auraient dû être réalisées pour mesurer l'impact de ce choix sur les résultats.

Concernant l'estimation des risques relatifs de survenue d'événements cliniques, les auteurs utilisent des sources hétérogènes.

Tous les risques de survenue d'événements cliniques ne sont pas disponibles dans la méta-analyse de Tawfik, notamment le risque d'embolie systémique. Les risques d'embolie systémique proviennent des essais cliniques correspondants à chacun des traitements, sauf pour le rivaroxaban pour lequel l'hypothèse d'un risque similaire avec le dabigatran est faite. Les auteurs réalisent ainsi des comparaisons naïves sans qu'aucune discussion ne soit réalisée sur la comparabilité des bras populations dans les différents essais. L'utilisation de la méta-analyse de Lip aurait permis de ne pas faire ses comparaisons naïves. A minima, une analyse de sensibilité sur les données de Lip auraient permis de mesurer l'impact sur les résultats.

Par ailleurs, les auteurs indiquent que le risque relatif d'embolie systémique est recalculé à partir des données de l'essai RE-LY sans qu'aucune explication / justification ne soient données. Ce calcul n'est pas sans conséquence puisqu'il amène à ce que le dabigatran 110 mg et le dabigatran 150 mg réduisent de façon significative le risque d'embolie systémique versus la warfarine alors que ce n'est pas le cas dans l'essai RE-LY.

Des comparaisons naïves sont également réalisées pour estimer le risque de saignements mineurs.

Par ailleurs, les auteurs ne discutent pas les définitions des événements cliniques provenant de sources différentes.

Les auteurs ne présentent pas les calculs réalisés pour estimer les risques relatifs d'un « AOD moyen ».

De nombreuses erreurs sont relevées dans le tableau 5 concernant les taux de base de survenue d'événements cliniques associés aux AVK.

Répartition par niveau de dépendance

La répartition par niveau de dépendance ou mortalité à 90 jours suite à un AVC ischémique n'atteint pas 100%.

Par ailleurs la répartition présentée par les auteurs est valable pour les patients initialement dans l'état indépendant. Les matrices de transition de chaque niveau de dépendance vers les autres niveaux de dépendance / mortalité ne sont pas présentées, sachant que l'état de dépendance ne peut pas s'améliorer.

Risque de décès

Les sur-risques de décès associés à chacun des événements cliniques ne sont pas présentés, excepté pour les AVC ischémiques et les hémorragies intracrâniennes.

Par ailleurs les auteurs indiquent que le taux de mortalité post-AVC est lié au niveau de dépendance. Cependant les taux de mortalité par niveau de dépendance ne sont pas présentés.

Estimation des risques d'événements cliniques dans l'analyse complémentaire

Risque relatif d'AVC ischémique, d'embolie systémique, risque d'hémorragie intra crânienne (incluant les AVC hémorragique), risque d'hémorragie extra crânienne, risque d'infarctus du myocarde

Les risques relatifs de ces événements cliniques sont estimés à partir de l'étude Engel 2. Pour les hémorragies intracrâniennes et extracrâniennes, les risques n'ont pas été distingués selon le dosage du dabigatran (résultats de l'analyse des données d'Engel 2 non disponibles selon le dosage au moment de l'évaluation).

Un sur-risque est appliqué pour les hémorragies intracrâniennes afin de prendre en compte le sur-risque d'AVC hémorragique pour les patients de plus de 80 ans. Un sur-risque de 2.07 ([IC95%=4.56 ; 2.75]) provenant de l'étude SPA est appliqué.

Une diminution du risque d'hémorragie extra crânienne est appliquée pour les patients de moins de 70 ans : RR=0.5 [0.12 – 0.9] (source ; étude de cohorte de Fang et al.).

Un sur-risque d'infarctus du myocarde de 3.11 est appliqué chez les patients ayant un antécédent d'IDM (source : RE-LY).

Risque relatif d'accident ischémique transitoire

Les risques d'accident ischémique transitoire proviennent de l'essai clinique RE-LY des bras traitement dabigatran 110mg et dabigatran 150mg versus la warfarine. En l'absence d'estimation de ce risque dans l'essai ROCKET, les risques relatifs du dabigatran sont appliqués au rivaroxaban, en fonction de la dose considérée.

Risque relatif de saignements mineurs

Les risques de saignements mineurs proviennent de l'étude SPA.

Estimation des probabilités de transition vers les niveaux de dépendance et l'état décès dans l'analyse complémentaire

Dans l'analyse complémentaire, les répartitions par niveau de dépendance ou dans l'état décès après un AVC ischémique ou une hémorragie intracrânienne /AVC hémorragique proviennent d'une extraction du registre des AVC de Dijon.

Tableau 11. Répartition par niveau de dépendance ou mortalité à 90 jours suivant un AVC ou une hémorragie intracrânienne – Analyse complémentaire (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)

Niveau de dépendance / mortalité	Répartition après un AVC ischémique	Répartition après une HIC et/ou AVC hémorragique
Indépendant	38.6%	14.9%
Modérément dépendant	33.0%	19.4%
Totalement dépendant	9.9%	19.4%
Mortalité à 90 jours	18.5%	46.3%
Source	Registre dijonnais des AVC [110]	Registre dijonnais des AVC [110]

Le nombre d'événements fatals par cycle pour chaque type d'événement est calculé en appliquant le risque absolu de l'événement fatal au nombre d'événements survenus dans l'étude Engel 2.

Données introduites dans le modèle – Analyse complémentaire

Tableau 12. Risque de base d'événement et efficacité relative des traitements – Analyse complémentaire (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)

		Analyse dabigatran 110 mg			Analyse dabigatran 150 mg			
	Taux par 100-patients année	Risque relatif [IC95%] (vs. AVK)			Taux par 100-patients année	Risque relatif [IC95%] (vs. AVK)		
	AVK	Dabigatran 110 mg	Rivaroxaban	AOD moyen	AVK	Dabigatran 150 mg	Rivaroxaban	AOD moyen
AVC ischémique								
CHADS ₂ = 0 à 6	1.79 [1.52 ; 2.07]	0.64 [0.51 ; 0.82]	1 [0.84 ; 1.20]	0.9 [0.60 ; 1.37]	1.29 [0.97 ; 1.61]	0.77 [0.53 ; 1.11]	1 [0.84 ; 1.20]	0.93 [0.56 ; 1.54]
Sources	ENGEL 2	ENGEL 2	ENGEL 2	Calculé	ENGEL 2	ENGEL 2	ENGEL 2	Calculé
Embolie Systémique								
Valeurs	0.92	0.56 [0.40 ; 0.80]	0.92 [0.71 ; 1.19]	0.72 [0.27 ; 1.93]	0.6	0.87 [0.51 ; 1.46]	0.92 [0.71 ; 1.19]	0.79 [0.27 ; 2.30]
Sources	ENGEL 2	ENGEL 2	ENGEL 2	Calculé	ENGEL 2	ENGEL 2	ENGEL 2	Calculé
Taux d'évènements d'embolie systémique fatal : 3.58% Source : ENGEL 2								
Accident ischémique transitoire								
Valeurs	0,84	0,79 [0,59 ; 1,07]	0,79 [0,59 ; 1,07]	0,79 [0.44 ; 1.43]	0,84	0,79 [0,59 ; 1,07]	0,79 [0,59 ; 1,07]	0,79 [0.44 ; 1.43]
Sources	RE-LY	RE-LY	Hypothèse : même efficacité que dabigatran	Calculé	RE-LY	RE-LY	Hypothèse : même efficacité que dabigatran	Calculé
Hémorragies intracrâniennes incluant les AVC hémorragiques								
Valeurs	0.94	0.28 [0.19 ; 0.40]	0.58 [0.45 ; 0.75]	0.44 [0.23 ; 0.83]	0.94	0.28 [0.19 ; 0.40]	0.58 [0.45 ; 0.75]	0.44 [0.23 ; 0.83]
Sources	ENGEL 2	ENGEL 2	ENGEL 2	Calculé	ENGEL 2	ENGEL 2	ENGEL 2	Calculé
Ajustement pour patients âgés≥80 ans RR=2.07 [1.56, 2.75] Source : SPA								
Hémorragies extracrâniennes								
Valeurs	4.15	0.66 [0.56; 0.77]	0.92 [0.82;1.04]	0.9 [0.68; 1.19]	2.92	0.5 [0.37 ; 0.66]	0.92 [0.82 ; 1.04]	0.94 [0.71 ; 1.25]
Sources	ENGEL 2	ENGEL 2	ENGEL 2	Calculé	ENGEL 2	ENGEL 2	ENGEL 2	Calculé
Ajustement pour patients âgés< 70 ans RR=0.50 [0.12 0.90] Source : Fang et al.								
Taux fatal annuel d'hémorragie extra-crânienne RR=0.18% Source : ENGEL 2								
Saignements mineurs								
Valeurs	7,84	0,84 [0,31 ; 1,00]	0,93 [0,31, 1,00]	0.71 [0.22; 2.31]	7,84	0,84 [0,31 ; 1,00]	0,93 [0,31, 1,00]	0.71 [0.22; 2.31]
Sources	SPA table 21	SPA	Hypothèse : même efficacité que dabigatran	Calculé	SPA table 21	SPA	Hypothèse : même efficacité que dabigatran	Calculé

Infarctus aigu du myocarde								
Valeurs	1,90	0.85 [0.68 ; 1.05]	0.83 [0.70 ; 0.99]	0.99 [0.59 ; 1.64]	1.91	0.59 [0.42 ; 0.82]	0.83 [0.70 ; 0.99]	0.98 [0.59 ; 1.63]
Sources	ENGEL 2	ENGEL 2	ENGEL 2	Calculé	ENGEL 2	ENGEL 2	ENGEL 2	Calculé
Risque relatif d'antécédent d'IDM sur un future IDM = 3.11 Source : RELY [32]								
Taux d'évènements d'IDM fatal = 4.25% ENGEL 2 [25]								

Abréviations: IDM: infarctus du myocarde

Analyse de la HAS

L'étude Engel 2 est présentée par les auteurs. Les apports d'une étude observationnelle ne sont pas négligeables. Dans le cas présent, elle permet notamment de montrer que les patients inclus dans les essais cliniques ne correspondent pas aux patients à traiter en France pour fibrillation atriale.

Néanmoins, la présentation incomplète de la méthode et des résultats de l'étude observationnelle fondant l'analyse complémentaire en vie réelle ne permet pas d'en faire une analyse critique suffisante.

Par exemple, la méthode d'appariement repose sur une estimation indirecte des niveaux de risque. Les algorithmes d'identification des niveaux de risque ne sont pas suffisamment présentés pour en faire une analyse critique.

Les auteurs discutent partiellement les différences entre essais cliniques et étude observationnelle. De plus, ils ne discutent pas du tout des résultats très différents obtenus entre les deux études.

Ainsi, les risques de survenue des événements cliniques majeurs sont plus favorables au dabigatran dans l'analyse en vie réelle par rapport à l'analyse de référence. Le RR d'AVC ischémique en vie réelle est statistiquement significatif avec le dabigatran 110mg et non significatif avec le dabigatran 150mg.

Les répartitions des patients dans les niveaux de dépendance ou l'état décès à 90 jours suite à un AVC ischémique ou une hémorragie intracrânienne sont également différentes entre les deux analyses.

Il faut par ailleurs noter que le comparateur n'est pas le même entre les deux analyses : l'AVK est la warfarine dans l'analyse de référence alors que la fluindione est majoritairement utilisée en vie réelle en France telle que présenté dans l'analyse complémentaire.

6.4.5 Processus de validation

Validation interne du modèle

La validation interne est réalisée par des analyses de sensibilité déterministe pour chaque paramètre afin de vérifier la cohérence dans les variations observées.

Validation externe

La validation externe a été évaluée à partir deux analyses :

- La cohérence de l'espérance de vie estimée par rapport à l'espérance de vie calculée pour les patients atteints de fibrillation atriale de 71 ans et plus à partir des données de mortalité françaises.
- La cohérence dans le nombre de patients estimés en état de dépendance comparé aux données de la publication du Bulletin épidémiologique hebdomadaire.

Analyse de la HAS

Les résultats de l'analyse de la validité externe du modèle ne sont pas présentés.

6.5 Mesure et valorisation des états de santé

6.5.1 Méthode et données

Sources de données

Les valeurs d'utilité disponibles ont été recherchées dans les évaluations médico-économiques publiées et dans les essais cliniques des quatre AOD évalués.

Les valeurs reprises pour les états de santé et les événements intercurrents sont celles de la seule étude française comparant simultanément les différents traitements. Les valeurs d'utilité utilisées pour les événements indésirables du dabigatran sont fondées sur l'étude RE-LY.

Les valorisations sont issues d'une étude américaine en population générale (*Medical Expenditure Panel Survey*) menée entre 2000 et 2003, sur la base du questionnaire EQ-5D-3L. Les résultats de cette étude ont été valorisés avec le tarif anglais pour 135 maladies, en tenant compte de l'éventuelle survenue d'une comorbidité et en ajustant les données sur le genre et l'âge. Les valeurs anglaises ont ensuite été converties en valeurs françaises en appliquant une correspondance estimée à partir d'un jeu de données dans les deux pays pour un ensemble de pathologies.

Le choix de la source est justifié par l'homogénéité des valeurs d'utilité sur l'ensemble des états et la correspondance disponible entre les valeurs anglaises et françaises, en l'absence de données françaises similaires.

Méthode d'estimation des scores d'utilité

Des valeurs d'utilité sont associées aux états de santé et aux événements intercurrents suivants :

- Patient FA sans événement
- AVC Ischémique constitué
- Embolie systémique
- Accident ischémique transitoire
- AVC hémorragique
- Hémorragies intracrâniennes
- Hémorragies majeures extracrâniennes
- Hémorragies mineures extracrâniennes
- Infarctus aigu du myocarde (IDM)

- Patient FA avec ACTD d'IDM
- Patient post-AVC autonome
- Patient post-AVC dépendance modérée
- Patient post-AVC dépendance complète

La désutilité est appliquée une fois à l'occasion de l'évènement intercurrent et à chaque cycle pour les états de santé.

Les éventuelles désutilités associées aux traitements, et à sa surveillance ne sont pas pris en compte dans l'analyse de référence, faute de données de qualité suffisante.

Concernant les événements indésirables, les hémorragies mineures ou sévères sont pris en compte comme événements intercurrents. Au-delà de ces événements, les symptômes gastro-intestinaux supplémentaires associés, pour 7,5% des patients, au dabigatran par rapport aux AVK, sont intégrés sous la forme de suppléments d'utilité associés à l'absence de traitement, aux AOD et aux AVK pendant les deux premiers cycles du traitement.

Les tableaux ci-dessous détaillent les valeurs retenues dans l'analyse de référence et leur variation prise en compte dans les analyses de sensibilité.

Tableau 13 Utilités et désutilités liées aux événements (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)

Evènements	Valeur utilité	ES	Borne basse 95%	Borne haute 95%
Patient FA sans événement (75 ans)	0,6936	0,0259	0,6428	0,7444
AVC Ischémique constitué	-0,1049	0,0029	-0,0993	-0,1105
Embolie systémique	-0,0043	0,0001	-0,0041	-0,0046
Accident ischémique transitoire	-0,0296	0,0008	-0,0280	-0,0312
AVC hémorragique ¹	-0,1366	0,0037	-0,1293	-0,1440
Hémorragies intracrâniennes ¹	-0,1366	0,0037	-0,1293	-0,1440
Hémorragies majeures extra-crâniennes ¹	-0,1366	0,0037	-0,1293	-0,1440
Hémorragies mineures extracrâniennes ²	-0,0036	0,0001	-0,0034	-0,0038
Infarctus aigu du myocarde (IDM)	-0,0561	0,0015	-0,0531	-0,0591
Patient FA avec ACTD d'IDM	-0,0330	0,0009	-0,0312	-0,0347

¹Assimilation aux hémorragies majeures extracrâniennes, pas de données disponibles UK ; calculée pour la valeur UK en proportion de la désutilité de l'AVC ischémique, à partir de la donnée USA

²En l'absence de données publiées, l'hypothèse suivante a été adoptée : une hémorragie mineure a au maximum une durée de 2 jours, et a un impact sur les dimensions « Douleurs/Gêne » et « Anxiété/Dépression » assimilable au passage du niveau 1 à 2. Dans l'équation anglaise, ceci conduit à un décrement d'utilité par rapport à la valeur de référence de 0,123 pour la douleur et de 0,071 pour l'anxiété, soit un total de 0,194. En utilisant la correspondance UK/France, un décrement d'utilité de 0,18 est obtenu pour la France. Ces deux valeurs sont considérées comme identiques et égales à 0,2. Sur deux jours par cycle, le décrement d'utilité est alors de $0,2 \times (2/90) = 0,0044$. En l'absence de données, un écart type de 0,001 est attribué par convention, correspondant à un intervalle de confiance de [0,0024-0,0064].

Tableau 14 Utilités et désutilités liées aux états de santé (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)

Etats de santé	Valeur utilité	ES
Patient post-AVC autonome	0,628	0,024
Patient post-AVC modérément dépendant	0,566	0,022
Patient post-AVC dépendant	0,106	0,010

Tableau 15 Surcroûts d'utilité associés aux traitements pour tenir compte des événements gastro-intestinaux (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)

Traitement	Valeur utilité	ES
Incrément d'utilité sous AVK	0,007	0,004
Incrément d'utilité sans traitement	0,0156	0,0084
Incrément d'utilité sous AOD (sauf dabigatran)	0,0086	0,005

Analyse de la HAS

La recherche documentaire s'est limitée aux sources secondaires (études utilisant des valeurs d'utilité) et aux essais cliniques des AOD, ce qui ne constitue pas une recherche exhaustive des valeurs disponibles.

Le choix de ne pas associer de désutilité à la surveillance de l'INR peut être considéré comme défavorable aux AOD dans leur ensemble vis-à-vis des AVK, et sans incidence dans la comparaison entre les AOD.

6.5.2 Résultats de santé

Tableau 16 : Résultats de santé de l'analyse de référence, dabigatran 110 mg (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)

	Total années de vie	Total QALY
AVK	71 936	46 580
Dabigatran 110 mg	72 862	47 452
Rivaroxaban	72 106	46 737
Apixaban	72 694	47 360
Edoxaban 30 mg	72 707	47 401

Tableau 17 : Résultats de santé de l'analyse de référence, dabigatran 150 mg (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)

	Total années de vie	Total QALY
AVK	71 901	46 532
Dabigatran 150 mg	73 073	47 613
Rivaroxaban	72 106	46 721
Apixaban	72 694	47 343
Edoxaban 60 mg	72 607	47 245

Analyse de la HAS

Les résultats, tant en années de vie qu'en QALY, et pour les deux dosages, indiquent un très faible écart entre les différentes stratégies. L'écart entre la stratégie la plus efficace et la moins efficace ne représente jamais plus de 2,5% du nombre d'années de vie ou de QALY générées par la stratégie la moins efficace.

L'écart entre la stratégie la plus efficace, dabigatran, et la stratégie immédiatement moins efficace, edoxaban pour dabigatran 110 mg ou apixaban pour dabigatran 150 mg ne dépasse jamais 0,6% du résultat de la stratégie moins efficace.

6.6 Mesure et valorisation des coûts**6.6.1 Coûts pris en compte**

Les coûts pris en compte sont :

- Les coûts liés directement au traitement d'anticoagulation :
 - o traitements médicamenteux anticoagulants ;
 - o analyses biologiques spécifiques aux AVK : INR et bilan d'hémostase
 - o analyses biologiques spécifiques aux AOD : surveillance des fonctions rénales et hépatiques – créatinine, ASAT / ALAT, urée
 - o consultations de médecins liées au suivi de la pathologie
 - o prescriptions d'IPP pour la prise en charge d'effets secondaires gastro-intestinaux
- Les coûts liés à la prise en charge de la phase aigüe des événements cliniques ;
- Les coûts liés à la prise en charge des événements cliniques en fonction du niveau de dépendance

Les coûts suivants ne sont pas pris en compte :

- Les coûts liés au transport sanitaire des patients
- Les coûts non médicaux liés à la compensation du handicap éventuel post-AVC
- Le coût d'opportunité du temps passé par les pharmaciens d'officine pour les entretiens AVK.

La non prise en compte de ces coûts est conservateur puisqu'ils pèseraient davantage dans le bras AVK.

Analyse HAS

Les postes de coûts intégrés dans le modèle sont clairement présentés.

6.6.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

En l'absence de données publiées pour l'edoxaban, les prix introduits dans le modèle pour l'edoxaban faible dose et forte dose sont de simples hypothèses de travail ; le prix simulés étant celui de l'apixaban.

Tous les coûts sont valorisés en Euro2015.

Tableau 18. Volumes consommés et coûts unitaires- Analyse de référence (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)

Ressources	Fréquences/Volume	Coût (PPTTC, €)	Sources
Coût d'acquisition des traitements anticoagulants			
Dabigatran 110mg / 150 mg	NR	2.47€ / jour	BdM_IT
Rivaroxaban	NR	2.48€ / jour	BdM_IT
Apixaban	NR	2.35€ / jour	BdM_IT
Edoxaban faible / forte dose	NR	2.35€ / jour	Hypothèse : coût identique à l'apixaban
AVK	NR	0.10€ / jour	NR (mention dans modèle Excel : Moyenne pondérée de PREVISCAN 20mg 0,093€ 88%, SINTROM 4mg 0,067€ 5% et COUMADINE 5mg 0,189€ 7%)
AOD moyen	NR	2.41€ / jour	
Coût des analyses biologiques et consultations			
Dabigatran 110mg/ 150mg	NR	693.50€ / an	NR

Rivaroxaban	NR	657€ / an	NR
Apixaban	NR	657€ / an	NR
Edoxaban faible / forte dose	NR	657€ / an	NR
AVK	NR	1 022€ / an	NR
AOD moyen	NR	666.13€ / an	NR
Coûts de la phase aiguë des événements cliniques			
Embolie systémique fatal	Hospitalisation MCO + prise en charge post hospitalisation estimé sur 1 an	10 669€	Engel 2 + analyse PMSI ENC 2014
Embolie systémique fatal	Hospitalisation MCO + prise en charge post hospitalisation estimé sur 1 an	11 681€	Engel 2 + analyse PMSI ENC 2014
AVC ischémique fatal	MCO	9 257€	Engel 2 ENC 2014
AVC ischémique non fatal	MCO	5 961€	Engel 2 ENC 2014
Accident ischémique transitoire	NR	5 633€	NR
AVC hémorragique et hémorragies intracrânienne fatal	MCO	5 879€	Engel 2 ENC 2014
AVC hémorragique et hémorragies intracrânienne non fatal	MCO	7 666€	Engel 2 ENC 2014
Hémorragie extra crânienne fatal	MCO + exploration digestive (endoscopie)	8 176€	Engel 2 ENC 2014
Hémorragie extra crânienne non fatal, non gastro-intestinaux	MCO + exploration digestive (endoscopie)	3 996€	Engel 2 ENC 2014
Hémorragie extra crânienne non fatal, gastro-intestinaux	MCO + exploration digestive (endoscopie)	4 873€	Engel 2 ENC 2014
Saignement mineur	1 consultation chez un médecin généraliste, avec dépassement d'honoraires	30.67€	Assurance maladie
Infarctus du myocarde fatal	Hospitalisation MCO + prise en charge post hospitalisation estimé sur 1 an en MCO ou SSR + bilan post-IDM + prévention médicamenteuse	6 677€	Engel 2 + analyse PMSI ENC 2014 Tarif CCAM + taux moyen de dépassement d'honoraires des cardiologues libéraux (Assurance maladie)
Infarctus du myocarde non fatal	Hospitalisation MCO + prise en charge post hospitalisation estimé sur 1 an	12 569€	Engel 2 + analyse PMSI ENC 2014 Tarif CCAM + taux moyen de dépassement d'honoraires des cardiologues libéraux (Assurance maladie)
Coûts de la phase post-aiguë des événements associés au niveau de dépendance, 1^{ère} année			
Indépendant avec antécédent d'AVC ou AIT	NR	1 692.63€	PMSI + Données AVC Dijon ENC MCO SSR 2014
Dépendance modérée	NR	24 332.31€	PMSI + Données AVC Dijon ENC MCO SSR 2014
Dépendance totale	6 mois en EHPAD	27 042.08€	PMSI + Données AVC Dijon EHPAD 2013
Coûts de la phase post-aiguë des événements associés au niveau de dépendance, années suivantes			
Indépendant avec antécédent d'AVC ou AIT		224.42€	Assurance maladie, coût des ALD
Dépendance modérée		916.22€	Assurance maladie, coût des ALD
Dépendance totale		8 691.80€	Assurance maladie, coût des ALD
Antécédent d'infarctus du myocarde	1 consultation cardiologue par an + 1 ECG par an +	166.53€	Assurance maladie Tarif CCAM + taux moyen de

	consultation médecin traitant tous les 3 mois + prescription médicamenteuse		dépassement d'honoraires des cardiologues libéraux (Assurance maladie) Publication de Blin et al
--	---	--	---

Descriptif

► Les coûts des traitements (acquisition et suivi)

Coût d'acquisition des traitements

L'analyse de référence prend en compte les prix publics TTC de l'assurance maladie. L'edoxaban n'ayant pas encore de prix publié en France, il est fait l'hypothèse d'un prix identique à celui de l'apixaban.

Dans l'analyse complémentaire, les prix d'acquisition des traitements correspondent au coût moyen sur la durée observée d'exposition au traitement. Les coûts moyens réel d'acquisition des traitements sont estimés à 2.84€ par jours de traitement pour le dabigatran 110 mg et 150 md, à 0.25€ pour les AVK et à 2.74€ pour le rivaroxaban. Le coût journalier d'un « AOD moyen » est de 2.79€.

Coût des examens biologiques et consultations

Les coûts de suivi des traitements prennent en compte les coûts associés aux analyses biologiques spécifiques aux AVK (INR et bilans d'hémostase), les coûts associés aux analyses biologiques spécifiques aux autres anticoagulants oraux (surveillance des fonctions rénales et hépatiques et les coûts associés aux consultations de médecins imputables au suivi de la fibrillation atriale et de l'anticoagulation. Les analyses biologiques comprennent également les éventuels prélèvements réalisés par des infirmières libérales à domicile.

Dans l'analyse complémentaire, ces coûts sont estimés à partir de l'étude Engel 2. Il est noté que le SNIIRAM permet d'estimer les montants portés au remboursement qui correspondent au montant complet incluant le reste à charge des patients (dont les dépassements d'honoraires).

► Les coûts de la phase aigüe des événements cliniques

Un coût par événement a été estimé quel que soit le traitement.

La plupart des coûts correspondant à la phase aigüe des événements provient de l'étude d'Engel 2 (analyse des données du SNIIRAM). La phase aigüe correspond à l'hospitalisation associée à la survenue de l'événement : les GHM relatifs à chaque événement ont été identifiés avec leur fréquence relative en fonction du secteur public ou privé de l'établissement. Les séjours sont valorisés à partir de l'ENC 2014.

Le coût associé à la prise en charge de l'embolie systémique et de l'infarctus du myocarde est constitué du coût du séjour hospitalier (comme mentionné dans le paragraphe précédent et estimé à partir de l'étude Engel 2), auquel est ajouté le coût de prise en charge sur un an estimé à partir d'une analyse du PMSI. Ces coûts observés sur un an sont imputés au cycle de survenue de l'événement pour les embolies systémiques et les infarctus du myocarde. Pour l'infarctus du myocarde, le coût d'un bilan post-IDM et le coût d'une prévention médicamenteuse est également ajouté sur le 1^{er} cycle de survenue de l'événement.

Cette analyse du PMSI consiste à obtenir les coûts relatifs à une ré-hospitalisation en MCO ou à un passage en SSR dans l'année qui suit les événements d'intérêt. Elle a porté sur les événements d'intérêt identifiés en 2014 pour des patients présentant un diagnostic associé de fibrillation atriale ou avec une hospitalisation pour fibrillation atriale dans l'année précédant l'événement d'intérêt.

Les coûts de prise en charge d'un AVC ischémique ou d'une hémorragie intracrânienne / AVC hémorragique au-delà de l'hospitalisation de survenue de l'événement sont pris en compte dans la phase post-aigüe. En revanche, les hémorragies extra-crâniennes sont considérées comme des événements aigus, n'ayant pas de coût de prise en charge au-delà de l'hospitalisation de survenue de l'événement (résolution de l'événement au cours d'un cycle de 3 mois).

Seuls les coûts liés à un accident ischémique transitoire (méthode non présentée) ou à un saignement mineur (une consultation chez un généraliste) ne sont pas estimés par le SNIIRAM.

Le changement de traitement (switch) amène à une consultation d'un généraliste soit un coût de 30,67€ incluant les dépassements d'honoraires ; cette estimation a été réalisée à partir des données en accès libre sur le site de l'Assurance maladie.

Aucun coût n'est imputé en cas d'arrêt de traitement lié ou non à un événement ou en cas de décès pour autre cause.

► Les coûts de la phase post-aigüe des événements cliniques

Les coûts associés à la phase post-aigüe des AVC ischémiques et des hémorragies intracrâniennes / AVC hémorragiques sont estimés à partir d'une analyse du PMSI (étude présentée juste ci-dessus). L'objectif de cette étude est d'estimer les coûts des suites des événements initiaux donnant lieu soit à un recours au MCO, soit un recours au SSR sur la première année. Les coûts sont valorisés à partir de l'ENC MCO et SSR 2014.

Pour ventiler les coûts de prise en charge post-aigüe par niveau de dépendance la 1^{ère} année suite à l'événement, des hypothèses ont posées à partir de l'analyse des données du registre des AVC de Dijon ont été utilisées.

Suite à un AVC ischémique ou une hémorragie intracrânienne et une évolution vers:

- un état de dépendance totale : les patients sont pris en charge en EHPAD après l'événement 6 mois en moyenne ;
- un état de dépendance modérée : les patients sont hospitalisés en SSR plus de 15 jours dans l'année ou ré-hospitalisé en MCO au moins 2 jours ;
- un état d'indépendance : les patients sont hospitalisés moins de 15 jours en SSR ou ont une seule ré-hospitalisation.

Les coûts de prise en charge en EHPAD proviennent d'une analyse de l'enquête de coûts EHPAD de 2013. Les coûts des prises en charge en MCO et / ou SSR pour les patients en état de dépendance modérée ou indépendant proviennent de l'analyse du PMSI.

Au-delà de la 1^{ère} année suite à la survenue d'un AVC ischémique ou d'une hémorragie intracrânienne, les coûts de prise en charge proviennent de l'étude de 2009 de l'Assurance maladie sur le coût des ALD.

Analyse HAS

D'un point de vue général, la présentation des données de coûts manque de précision, notamment sur la mesure des quantités et la présentation des sources de valorisation. Une recherche des données de coûts dans les modèles Excel a été nécessaire pour en faire une analyse critique.

Les coûts journaliers des traitements AVK ne sont pas présentés par les auteurs ; les données présentées dans le tableau 17 proviennent du modèle Excel. Dans le modèle Excel, la répartition entre les différents AVK est

présentée sans précision sur la source. De plus, aucune information n'est fournie sur les posologies des traitements AVK ou AOD.

Concernant les coûts de suivi des traitements (examens biologiques, consultations), les auteurs renseignent les codes des actes concernés. Cependant, aucune information n'est donnée sur les volumes de ces actes, ni sur la source de valorisation (étude observationnelle Engel 2 ou tarifs conventionnels). Il semblerait que les coûts de suivi dans l'analyse de référence ne proviennent pas des coûts réels de prise en charge d'Engel 2, car ils sont différents de ceux introduits dans l'analyse complémentaire.

Par ailleurs, d'après les données de coûts identifiées dans les modèles Excel de l'analyse complémentaire, les coûts sont similaires pour le dabigatran 110 mg et le dabigatran 150 mg alors que les patients sous dabigatran 110 mg sont des patients plus âgés dans un état plus grave amenant probablement à un suivi plus poussé. Cet élément n'est pas discuté par les auteurs.

De plus, les auteurs indiquent prendre en compte le coût des prescriptions éventuelles d'IPP pour la prise en charge d'un excès d'effets secondaires gastro-intestinaux spécifiques au dabigatran. Aucun élément n'est fourni dans le rapport technique sur la mesure / valorisation de ces ressources consommées à imputer au dabigatran.

La méthode utilisée pour mesurer et valoriser les coûts des séjours hospitaliers associés à la phase aiguë des événements cliniques est présentée par les auteurs et est conforme. Les coûts associés à une hospitalisation pour un accident ischémique transitoire ne sont pas estimés à partir des données du SNIIRAM de l'étude Engel2. Les auteurs ne présentent pas la source de données utilisée, ni la méthode utilisée pour mesurer / valoriser ces coûts.

La méthode pour estimer les coûts de la phase post-aiguë par niveau de dépendance paraît complète et méthodologiquement conforme mais elle est complexe à comprendre. La présentation faite par les auteurs n'en facilite pas la compréhension.

6.6.3 Résultats de l'analyse de coût

Tableau 19. Résultats par poste de coût de l'analyse de référence, dabigatran 110 mg (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)

	Médicament	Événements en phase aiguë	Suivi post-événement	Monitoring	Total
AVK	21 191 595	38 247 981	127 743 953	62 833 682	250 017 212
Dabigatran 110 mg	47 493 872	36 867 761	107 869 943	55 453 431	247 685 006
Rivaroxaban	44 150 066	38 775 402	123 723 998	53 482 546	260 132 012
Apixaban	42 510 851	34 199 406	114 180 552	54 165 838	245 056 647
Edoxaban 30 mg	42 690 759	34 983 445	114 664 010	54 374 466	246 712 679

Tableau 20. Résultats par poste de coût de l'analyse de référence, dabigatran 150 mg (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)

	Médicament	Événements en phase aiguë	Suivi post-événement	Monitoring	Total
AVK	21 126 366	38 707 169	128 322 146	62 784 341	250 940 021
Dabigatran 150 mg	47 586 223	37 144 160	103 334 817	55 529 062	243 594 263
Rivaroxaban	44 153 854	39 092 276	123 920 643	53 480 553	260 647 326
Apixaban	42 514 739	34 504 139	114 368 440	54 164 498	245 551 816
Edoxaban 30 mg	42 474 689	36 354 534	115 081 251	54 094 954	248 005 428

Analyse HAS

Que ce soit pour les résultats sur le dabigatran 110mg ou 150 mg : les coûts totaux associés aux événements en phase aiguë pour le dabigatran sont plus élevés en comparaison à l'apixaban et l'edoxaban ; en revanche, ils sont sensiblement moins élevés dans le suivi post-événement. Ces résultats mériteraient d'être discutés au regard des nombres totaux d'événements cliniques et du degré de dépendance.

Les résultats, en termes de coûts totaux, et pour les deux dosages, indiquent un faible écart entre les différentes stratégies. L'écart entre la stratégie la plus coûteuse et la moins coûteuse représente 7% du coût total de la stratégie la moins coûteuse.

6.7 Résultats et analyses de sensibilité**6.7.1 Résultats de l'étude d'efficience**

Les frontières d'efficience réalisées dans l'analyse de référence pour chaque dosage du dabigatran sont présentées ci-dessous.

Figure 2. Frontière d'efficience en coût / QALY, dabigatran 110 mg (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)

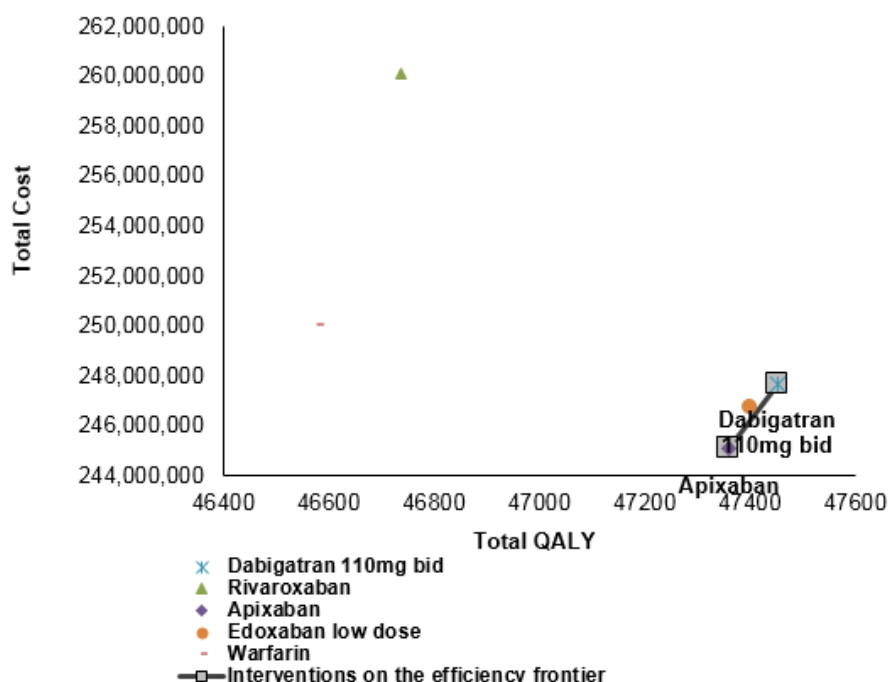
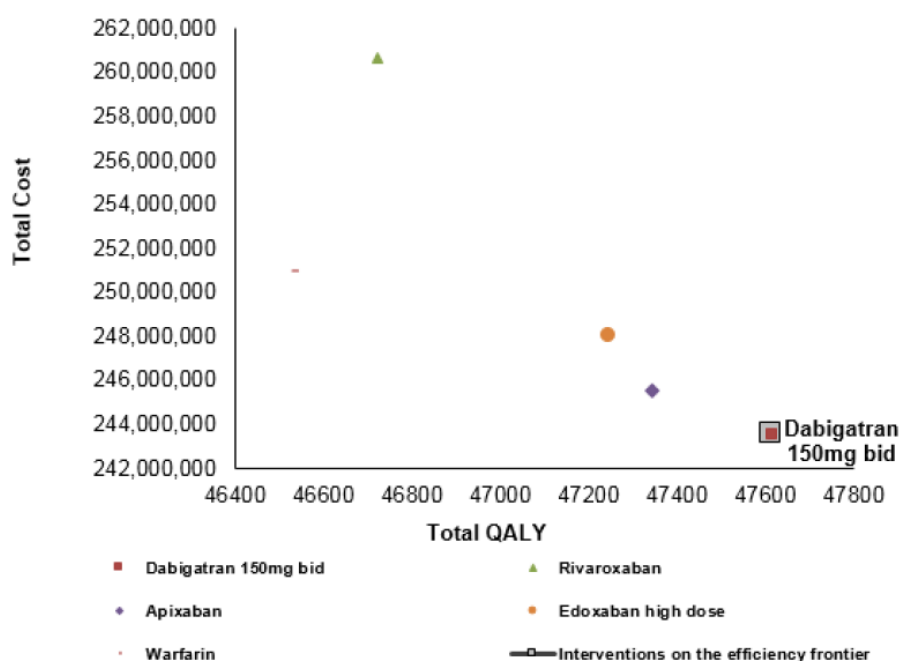


Figure 3. Frontière d'efficience en coût / QALY, dabigatran 150 mg (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)



Les analyses en dominance présentées par l'industriel estiment un RDCR de chaque AOD par rapport aux AVK, ce qui n'est pas conforme au guide méthodologique de la HAS. **L'analyse en dominance attendue a été calculée par la HAS à partir des résultats de l'industriel et est présentée dans la section 6.7.4.**

6.7.2 Analyse de l'incertitude

a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

De la même façon que dans l'analyse de référence, les analyses en dominance présentées par l'industriel estiment un RDCR de chaque AOD par rapport aux AVK, ce qui n'est pas conforme au guide méthodologique de la HAS. **Les analyses en dominance attendues ont été calculées par la HAS à partir des résultats de l'industriel et sont présentées dans la section 6.7.4.**

b) Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle

L'industriel a annoncé avoir réalisé des analyses séparées sur les choix méthodologiques principaux (même coût des événements entre AVK et AOD, même statut post-événement cérébral et même niveau de dépendance entre les bras de traitement, pas de changement du traitement de 2^{ème} ligne en fonction des événements, taux d'événements identique quel que soit le traitement). **Les résultats de ces analyses n'ont pas été retrouvés dans le rapport.**

c) Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

Analyses de sensibilité déterministes

L'industriel a réalisé des simulations en intégrant :

- les bornes hautes et basses des intervalles de confiance à 95% des risques relatifs d'AVC ischémique, d'embolie systémique, d'AIT, d'hémorragie intracrânienne, d'hémorragie extracrânienne, de saignement mineur et de syndrome coronaire aigu associés aux différents AOD ;
- les bornes inférieures et supérieures des désutilités liées aux événements et au niveau de dépendance ;
- de la variation du coût associé aux événements ou aux états de santé (+/-25% ou 25^e/75^e percentile).

Seuls des résultats partiels, non conformes aux recommandations méthodologiques de la HAS (RDCR par rapport aux AVK, qui s'avèrent dominés dans l'analyse de référence) sont présentés, qui ne permettent pas de recalculer les RDCR attendus.

Analyse de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1000 simulations.

Les différentes variables intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont :

- Les risques relatifs : loi log-normale
- Les utilités : loi bêta
- Les coûts : loi gamma

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que pour une disposition à payer allant jusqu'à 100 000€ par QALY, le dabigatran 110 mg n'atteint jamais la probabilité de 50% d'être le traitement qui maximise le bénéfice net. Jusqu'à une disposition à payer de 60 000€ par QALY, c'est l'apixaban qui maximise le bénéfice net, avec une probabilité d'environ 40%.

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que le dabigatran 150 mg est le traitement qui maximise le bénéfice net, quelle que soit la disposition à payer. Cependant, pour une disposition à payer allant jusqu'à 40 000€/QALY, le dabigatran 150 mg n'atteint jamais la probabilité de 80% d'être le traitement qui maximise le bénéfice net (seules données présentées).

Figure 4. Courbe d'acceptabilité avec le dabigatran 110 mg (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)

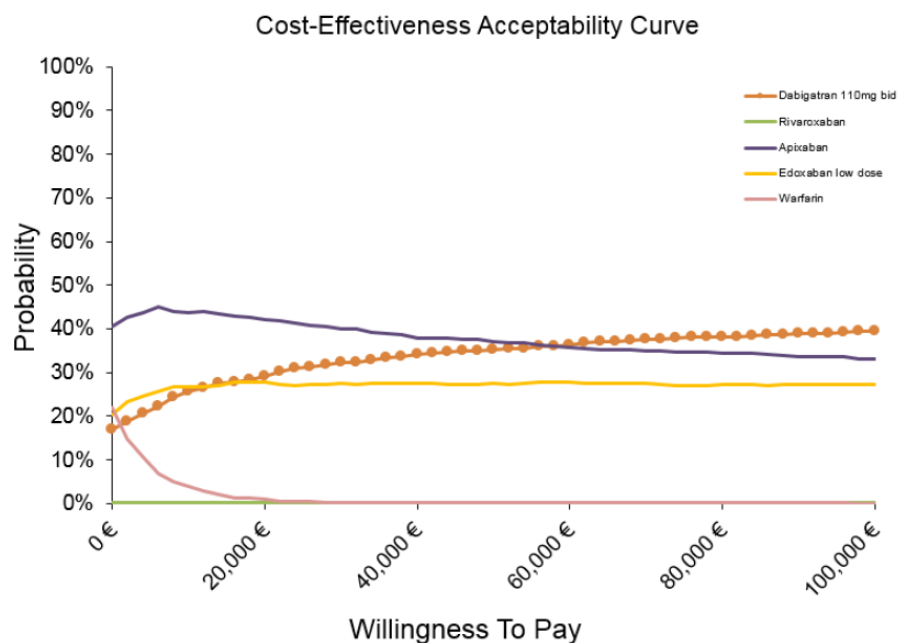
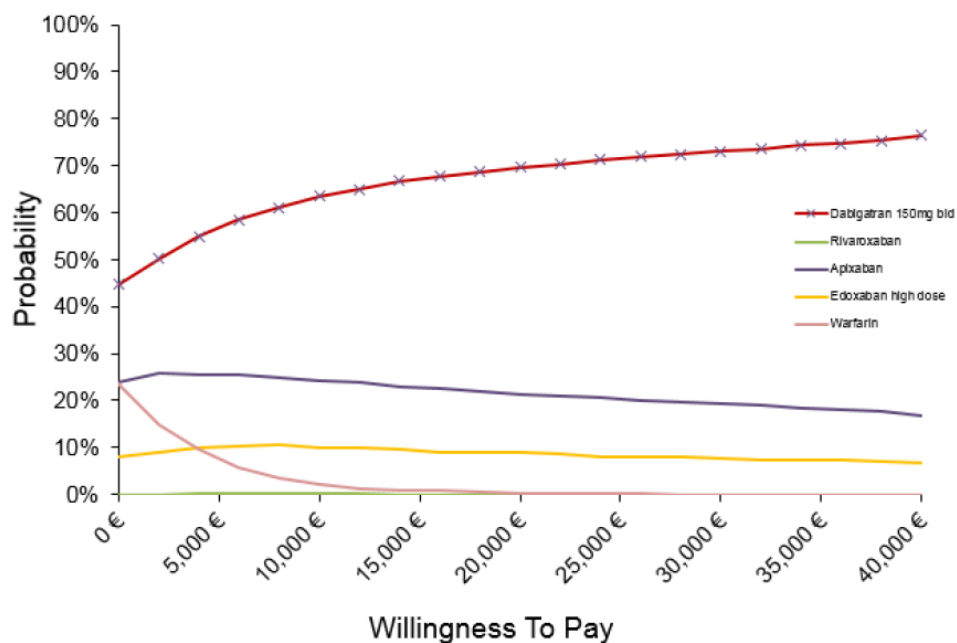


Figure 5. Courbe d'acceptabilité avec le dabigatran 150 mg (Source : rapport technique suite à l'échange technique, novembre 2017)



Analyses en scénario

L'industriel a réalisé des simulations en intégrant les données issues de l'étude observationnelle ENGEL-2 (cf. partie sur la modélisation). Cette étude en vie réelle intègre trois stratégies : AVK, dabigatran et rivaroxaban. Dans la mesure où les appariements ne sont réalisés que deux à deux, AVK vs AOD, les deux AOD ne peuvent pas être comparés entre eux. De la même façon que dans l'analyse de référence, les analyses en dominance présentées par l'industriel estiment un RDCR des AOD évalués par rapport aux AVK, ce qui n'est pas conforme au guide méthodologique de la HAS. **Les analyses en dominance attendues ont été calculées par la HAS à partir des résultats de l'industriel et sont présentées dans la section 6.7.4.**

6.7.3 Discussion par l'industriel des résultats

L'industriel conclut que l'analyse médico-économique montre que le dabigatran domine les AVK. Cette dominance est confirmée par les données observationnelles en pratique courante.

L'analyse retenue en analyse de référence se rapproche d'une évaluation initiale dans la mesure où elle est fondée sur des données d'essais cliniques plutôt qu'en pratique courante, mais permet ainsi une homogénéité des sources, non disponibles sur l'ensemble des comparateurs en pratique courante.

La discussion porte ensuite sur les comparaisons deux à deux, notamment vis-à-vis des AVK et liste les limites de l'étude : recul à un an seulement de l'étude ENGEL-2, absence de comparaison directe de dabigatran et rivaroxaban, absence de prise en compte de l'apixaban, différence entre l'AVK des essais cliniques (warfarine) et dans la pratique française (fluindione), absence de données sur le suivi du traitement par AVK.

6.7.4 Analyse et conclusion de la HAS

Résultats de l'étude médico-économique

L'analyse d'efficacité est présentée par la HAS, l'industriel n'ayant présenté que des résultats partiels vis-à-vis des AVK pour chaque AOD.

Tableau 21 : Résultats coût-efficacité de l'analyse de référence, dabigatran 110 mg

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par année	RDCR coût par QALY
Apixaban	245 056 647	72 694	47 360	Référence	
Edoxaban 30 mg	246 712 679	72 707	47 401	Dominé (dom. généralisée)	
Dabigatran 110 mg	247 685 006	72 862	47 452	15 645	28 569
AVK	250 017 212	71 936	46 580	Dominé (d. stricte)	
Rivaroxaban	260 132 012	72 106	46 737	Dominé (d. stricte)	

Tableau 22 : Résultats coût-efficacité de l'analyse de référence, dabigatran 150 mg

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par année	RDCR coût par QALY
Dabigatran 150 mg	243 594 263	73 073	47 613	Référence	
Apixaban	245 551 816	72 694	47 343	Dominé (d. stricte)	
Edoxaban 60 mg	248 005 428	72 607	47 245	Dominé (d. stricte)	
AVK	250 940 021	71 901	46 532	Dominé (d. stricte)	
Rivaroxaban	260 647 326	72 106	46 721	Dominé (d. stricte)	

L'analyse fondée sur les données en vie réelle de l'étude Engel 2 intègre trois stratégies : AVK, dabigatran et rivaroxaban. Dans la mesure où les appariements ne sont réalisés que deux à deux, AVK vs AOD, les deux AOD ne peuvent pas être comparés entre eux. Par ailleurs, les résultats concernant le rivaroxaban ne peuvent pas être considérés car les résultats du groupe comparateur AVK avec lequel le groupe rivaroxaban est apparié, ne sont pas présentés par l'industriel. L'industriel compare les résultats de rivaroxaban versus le groupe AVK appariés au dabigatran 110mg ou 150 mg, ce qui n'est pas recevable ; les groupes AVK (appariés au dabigatran 110 mg, au dabigatran 150 mg ou au rivaroxaban n'étant pas comparables).

Tableau 23 : Résultats coût-efficacité, analyse fondée sur ENGEL-2, dabigatran 110 mg

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par année	RDCR coût par QALY
Dabigatran 110 mg	173 223 926	42 406	27 626	référence	référence
AVK	183 592 921	40 442	26 146	dominé (d. stricte)	dominé (d. stricte)

Tableau 24 : Résultats coût-efficacité, analyse fondée sur ENGEL-2, dabigatran 150 mg

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par année	RDCR coût par QALY
Dabigatran 150 mg	254 512 024	75 160	49 803	référence	référence
AVK	258 141 138	69 214	45 554	dominé (d. stricte)	dominé (d. stricte)

Les résultats fondés sur l'étude ENGEL-2 sont incomplets du fait de l'absence d'apixaban parmi les comparateurs, alors que ce traitement apparaît déterminant dans l'analyse de référence. Par ailleurs, l'absence d'appariement des patients traités par dabigatran et rivaroxaban empêche leur comparaison, ce qui limite significativement la portée de l'évaluation.

Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Incertainité liée aux choix structurants de l'évaluation

Horizon temporel

Tableau 25 : Résultats coût-efficacité sur un horizon temporel de 5 ans, dabigatran 110 mg

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par année	RDCR coût par QALY
Apixaban	120 561 474	39 546	26 179	Référence	
AVK	121 256 040	39 288	25 848	Dominé (d. stricte)	
Edoxaban 30 mg	122 352 901	39 539	26 200	Dominé (d. stricte)	85 306
Dabigatran 110 mg	124 014 581	39 557	26 128	313 919	Dominé (d. stricte)
Rivaroxaban	128 262 744	39 404	25 974	Dominé (d. stricte)	

Tableau 26 : Résultats coût-efficacité sur un horizon temporel de 10 ans, dabigatran 110 mg

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par année	RDCR coût par QALY
Apixaban	193 470 544	61 401	40 317	Référence	
Edoxaban 30 mg	195 719 652	61 389	40 337	Dominé (d. stricte)	112 455
AVK	197 542 106	60 820	39 675	Dominé (d. stricte)	
Dabigatran 110 mg	197 699 307	61 442	40 289	103 141	Dominé (d. stricte)
Rivaroxaban	205 704 918	61 037	39 890	Dominé (d. stricte)	

Tableau 27 : Résultats coût-efficacité sur un horizon temporel de 15 ans, dabigatran 110 mg

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par année	RDCR coût par QALY
Apixaban	231 896 172	70 204	45 847	Référence	
Edoxaban 30 mg	233 718 205	70 206	45 879	Dominé (d. généralisée)	56 939
Dabigatran 110 mg	235 168 611	70 315	45 887	29 481	409 055
AVK	237 007 121	69 473	45 081	Dominé (d. stricte)	
Rivaroxaban	246 387 279	69 682	45 278	Dominé (d. stricte)	

Tableau 28 : Résultats coût-efficacité sur un horizon temporel de 5 ans, dabigatran 150 mg

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par année	RDCR coût par QALY
Apixaban	120 823 119	39 546	26 172	Référence	
AVK	121 414 650	39 285	25 840	Dominé (d. stricte)	
Dabigatran 150 mg	121 624 249	39 615	26 166	11 611	dominé / strict
Edoxaban 60 mg	122 358 195	39 523	26 133	Dominé (d. stricte)	
Rivaroxaban	128 537 667	39 404	25 969	Dominé (d. stricte)	

Tableau 29 : Résultats coût-efficacité sur un horizon temporel de 10 ans, dabigatran 150 mg

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par année	RDCR coût par QALY
Apixaban	193 883 619	61 401	40 304	Référence	
Dabigatran 150 mg	193 992 507	61 587	40 398	585	1 158
Edoxaban 60 mg	196 094 975	61 343	40 230	Dominé (d. stricte)	
AVK	197 971 478	60 808	39 652	Dominé (d. stricte)	
Rivaroxaban	206 137 076	61 037	39 879	Dominé (d. stricte)	

Tableau 30 : Résultats coût-efficacité sur un horizon temporel de 15 ans, dabigatran 150 mg

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par année	RDCR coût par QALY
Dabigatran 150 mg	231 144 596	70 509	46 035	Référence	
Apixaban	232 373 250	70 204	45 831	Dominé (d. stricte)	
Edoxaban 60 mg	234 788 438	70 125	45 739	Dominé (d. stricte)	
AVK	237 780 819	69 447	45 042	Dominé (d. stricte)	
Rivaroxaban	246 884 639	69 681	45 264	Dominé (d. stricte)	

Taux d'actualisation

Tableau 31 : Résultats coût-efficacité avec un taux d'actualisation à 0%, dabigatran 110 mg

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par année	RDCR coût par QALY
Apixaban	318 516 479	91 864	59 587	Référence	
Edoxaban 30 mg	320 048 779	91 897	59 646	Dominé (d. généralisée)	
Dabigatran 110 mg	320 395 947	92 149	59 787	6 595	9 397
AVK	325 364 231	90 845	58 572	Dominé (d. stricte)	
Rivaroxaban	337 885 297	91 016	58 719	Dominé (d. stricte)	

Tableau 32 : Résultats coût-efficacité avec un taux d'actualisation à 2,5%, dabigatran 110 mg

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par année	RDCR coût par QALY
Apixaban	268 887 640	78 995	51 386	Référence	
Edoxaban 30 mg	270 519 287	79 015	51 433	Dominé (d. généralisée)	

Dabigatran 110 mg	271 314 981	79 199	51 511	11 899	19 419
AVK	274 484 972	78 152	50 529	Dominé (d.stricte)	
Rivaroxaban	285 368 125	78 325	50 685	Dominé (d.stricte)	

Tableau 33 : Résultats coût-efficacité avec un taux d'actualisation à 6%, dabigatran 110 mg

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par année	RDCR coût par QALY
Apixaban	218 538 585	65 569	42 800	Référence	
Edoxaban 30 mg	220 199 865	65 578	42 835	Dominé (d. généralisée)	
Dabigatran 110 mg	221 334 472	65 701	42 857	21 181	51 573
AVK	222 761 496	64 908	42 108	Dominé (d. stricte)	
Rivaroxaban	232 034 535	65 072	42 261	Dominé (d.stricte)	

Tableau 34 : Résultats coût-efficacité avec un taux d'actualisation à 0%, dabigatran 150 mg

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par année	RDCR coût par QALY
Dabigatran 150 mg	315 346 150	92 447	60 017	Référence	
Apixaban	319 145 525	91 864	59 564	Dominé (d. stricte)	
Edoxaban 60 mg	322 133 335	91 742	59 432	Dominé (d. stricte)	
AVK	326 771 454	90 788	58 498	Dominé (d. stricte)	
Rivaroxaban	338 538 182	91 015	58 698	Dominé (d. stricte)	

Tableau 35 : Résultats coût-efficacité avec un taux d'actualisation à 2,5%, dabigatran 150 mg

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par année	RDCR coût par QALY
Dabigatran 150 mg	266 903 231	79 438	51 694	Référence	
Apixaban	269 426 709	78 996	51 368	Dominé (d. stricte)	
Edoxaban 60 mg	272 058 907	78 897	51 258	Dominé (d. stricte)	
AVK	275 559 425	78 111	50 472	Dominé (d. stricte)	
Rivaroxaban	285 928 603	78 324	50 668	Dominé (d. stricte)	

Tableau 36 : Résultats coût-efficacité avec un taux d'actualisation à 6%, dabigatran 150 mg

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par année	RDCR coût par QALY
Dabigatran 150 mg	217 614 369	65 882	42 995	Référence	
Apixaban	218 984 281	65 569	42 785	Dominé (d. stricte)	
Edoxaban 60 mg	221 231 956	65 496	42 698	Dominé (d. stricte)	
AVK	223 523 011	64 880	42 068	Dominé (d. stricte)	
Rivaroxaban	232 498 884	65 072	42 248	Dominé (d. stricte)	

Choix des stratégies

L'industriel a simulé des stratégies limitées à la première séquence de traitement.

Tableau 37 : Résultats coût-efficacité sans traitement après la 1^{ère} ligne, dabigatran 110 mg

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par année	RDCR coût par QALY
Apixaban	227 489 444	72 402	47 165	Référence	
Edoxaban 30 mg	228 968 388	72 412	47 206	Dominé (d. généralisée)	
Dabigatran 110 mg	232 919 719	72 573	47 245	2	101 316
AVK	236 337 006	71 112	45 820	Dominé (d. stricte)	
Rivaroxaban	242 839 185	71 817	46 543	Dominé (d. stricte)	

Tableau 38 : Résultats coût-efficacité sans traitement après la 1^{ère} ligne, dabigatran 150 mg

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par année	RDCR coût par QALY
Apixaban	227 984 851	72 402	47 149	Référence	
Dabigatran 150 mg	228 869 363	72 786	47 407	2 303	3 428
Edoxaban 60 mg	230 467 828	72 316	47 050	Dominé (d. stricte)	
AVK	236 337 006	71 112	45 820	Dominé (d. stricte)	
Rivaroxaban	243 354 960	71 816	46 528	Dominé (d. stricte)	

Incertitude liée aux sources de données retenues dans le modèle

L'industriel n'a pas discuté ou analysé l'impact du choix de la méta-analyse de Tawfik plutôt qu'une autre source de données pour estimer l'efficacité et la tolérance des stratégies comparées.

L'industriel n'a pas présenté d'analyse de sensibilité en testant une autre source de données sur les paramètres cliniques.

A titre exploratoire, la HAS a réalisé une analyse de sensibilité en prenant une autre source de données. Il s'agit de la méta-analyse de Morimoto et al, seule méta-analyse qui corrige le biais lié au caractère ouvert de l'essai RELY sur le dabigatran ; la prise en compte des risques relatifs ajustés provenant de cette source a été testée plutôt que ceux provenant de Tawfik et al.

La méta-analyse de Morimoto et al présente également des limites (comme l'absence des intervalles de confiance pour certains critères) mais à l'avantage d'ajuster les odds ratio pour corriger les biais associés aux essais. Pour cette analyse, les risques relatifs ajustés de saignement majeur versus les AVK sont considérés comme des proxys des risques relatifs d'hémorragie intracrânienne incluant les AVC hémorragiques.

Les résultats de cette analyse exploratoire indiquent un impact très important sur les résultats du modèle en termes d'efficience : la frontière d'efficience est modifiée et le dabigatran 150mg devient une stratégie dominée, y compris par les AVK.

Tableau 39. Analyse de sensibilité sur une autre source de données – dabigatran 150 mg

	Valeurs des RR d'hémorragie intracrânienne dans l'analyse de référence – dabigatran 150mg	Valeurs des RR ajustés de saignement majeur du dabigatran 150mg (proxy du RR d'hémorragie intracrânienne incluant les AVC hémorragiques) dans l'analyse de sensibilité – Source Morimoto
Dabigatran 150 mg	0,36 IC95% [0,25 ; 0,53]	1,08 IC95% [0,88 ; 1,33]
Rivaroxaban	0,67 IC95% [0,47 ; 0,93]	1,03
Apixaban	0,45 IC95% [0,32 ; 0,62]	0,69
Edoxaban haute dose	0,45 IC95% [0,33 ; 0,61]	0,78

Tableau 40. Résultats de l'analyse de sensibilité sur une autre source de données (Morimoto et al) – dabigatran 150 mg

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par QALY
Apixaban	256 459 946	72 201	46 867	dominé / strict
AVK	259 868 936	71 546	46 181	

Edoxaban 60 mg	262 886 318	71 934	46 594	dominé / strict
Rivaroxaban	276 639 172	71 382	46 022	dominé / strict
Dabigatran 150 mg	278 755 487	71 506	46 094	dominé / strict

De la même façon, le recours à une autre source de données pour estimer les valeurs d'utilité utilisées dans la modélisation n'est pas discuté.

L'impact de ces choix méthodologiques n'a pas pu être estimé compte-tenu de la présentation incomplète des analyses de sensibilité déterministes sur ces paramètres.

Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

Analyse de sensibilité déterministe

Compte tenu de l'incertitude qui entoure l'estimation des données d'efficacité et en l'absence des éléments nécessaires dans le dossier fourni par l'industriel, certaines analyses de sensibilité déterministes ont été réalisées par la HAS, à titre exploratoire, sur les critères d'efficacité en testant les bornes hautes des intervalles de confiance des risques relatifs associés aux paramètres cliniques.

Les résultats de ces analyses indiquent un impact très important des critères d'efficacité sur les résultats du modèle en termes d'efficience : la frontière d'efficience est modifiée et le dabigatran, quel que soit le dosage, devient très souvent une stratégie dominée. Les résultats de ces analyses questionnent sur la validité même des estimations des paramètres d'efficacité.

Tableau 41. Analyses de sensibilité dans le modèle dabigatran 110 mg

Analyses de sensibilité réalisées	Résultats en termes de frontière d'efficience
Analyse de référence	Le dabigatran 110 mg a un RDCR de 28 569€ / QALY par rapport à l'apixaban, stratégie de référence
Borne haute de l'intervalle de confiance du risque relatif associé aux hémorragies intracrâniennes du dabigatran 110mg RR versus AVK = 0,30 IC95% [0,19 ; 0,45]	Le dabigatran 110 mg est dominé par l'apixaban et l'edoxaban 30 mg
Borne haute de l'intervalle de confiance du risque relatif associé aux AVC ischémiques du dabigatran 110mg RR versus AVK = 1,14 IC95% [0,90 ; 1,43]	Le dabigatran 110 mg est dominé par l'apixaban et l'edoxaban 30 mg
Bornes hautes des intervalles de confiance de tous les risques relatifs du dabigatran 110mg versus AVK	Le dabigatran 110 mg est dominé par l'apixaban, l'edoxaban 30 mg et le rivaroxaban

Tableau 42. Résultat de l'analyse de sensibilité : borne haute du risque relatif d'hémorragie intracrânienne de dabigatran 110 mg versus AVK

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par QALY
Apixaban	245 056 647	72 694	47 360	Référence
Edoxaban 30 mg	246 712 679	72 707	47 401	40 391

AVK	250 017 212	71 936	46 580	dominé / strict
Dabigatran 110 mg	255 155 413	72 526	47 126	dominé / strict
Rivaroxaban	260 132 012	72 106	46 737	dominé / strict

Tableau 43. . Résultat de l'analyse de sensibilité : borne haute du risque relatif d'AVC ischémique de dabigatran 110 mg versus AVK

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par QALY
Apixaban	245 056 647	72 694	47 360	Référence
Edoxaban 30 mg	246 712 679	72 707	47 401	40 391
AVK	250 017 212	71 936	46 580	dominé / strict
Dabigatran 110 mg	254 212 367	72 547	47 153	dominé / strict
Rivaroxaban	260 132 012	72 106	46 737	dominé / strict

Tableau 44. Résultat de l'analyse de sensibilité : bornes hautes des risques relatifs de dabigatran 110 mg versus AVK

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par QALY
Apixaban	245 056 647	72 694	47 360	Référence
Edoxaban 30 mg	246 712 679	72 707	47 401	40 391
AVK	250 017 212	71 936	46 580	dominé / strict
Rivaroxaban	260 132 012	72 106	46 737	dominé / strict
Dabigatran 110 mg	266 067 473	72 143	46 689	dominé / strict

Tableau 45. Synthèse des résultats d'analyse de sensibilité déterministes sur les paramètres cliniques dans le modèle dabigatran 150 mg

Analyses de sensibilité réalisées	Résultats en termes de frontière d'efficience
Analyse de référence	Le dabigatran 150 mg est dominant
Borne haute de l'intervalle de confiance du risque relatif associé aux hémorragies intracrâniennes du dabigatran 150mg RR versus AVK = 0,36 IC95% [0,25 ; 0,53]	Le dabigatran 150 mg est dominé par l'apixaban et l'edoxaban 60 mg
Borne haute de l'intervalle de confiance du risque relatif associé aux AVC ischémiques du dabigatran 150mg RR versus AVK = 0,76 IC95% [0,59 ; 0,99]	Le dabigatran 150 mg est sur la frontière d'efficience : le RDCR est de 102 687€/QALY versus l'apixaban, stratégie de référence
Bornes hautes des intervalles de confiance de tous les risques relatifs du dabigatran 150mg versus AVK	Le dabigatran 150 mg est dominé par toutes les stratégies, y compris les AVK

Tableau 46. Résultat de l'analyse de sensibilité : borne haute du risque relatif d'hémorragie intracrânienne de dabigatran 150 mg versus AVK

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par QALY
Apixaban	245 551 816	72 694	47 343	
Edoxaban 60 mg	248 005 428	72 607	47 245	dominé / strict
AVK	250 940 021	71 901	46 532	dominé / strict
Dabigatran 150 mg	252 167 678	72 691	47 243	dominé / strict
Rivaroxaban	260 647 326	72 106	46 721	dominé / strict

Tableau 47. Résultat de l'analyse de sensibilité : borne haute du risque relatif d'AVC ischémique de dabigatran 150 mg versus AVK

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par QALY
Apixaban	245 551 816	72 694	47 343	
Edoxaban 60 mg	248 005 428	72 607	47 245	dominé / strict
Dabigatran 150 mg	248 957 599	72 825	47 376	102 687
AVK	250 940 021	71 901	46 532	dominé / strict
Rivaroxaban	260 647 326	72 106	46 721	dominé / strict

Tableau 48. Résultat de l'analyse de sensibilité : bornes hautes des risques relatifs de dabigatran 150 mg versus AVK

	Total coût	Total années de vie	Total QALY	RDCR coût par QALY
Apixaban	245 551 816	72 694	47 343	
Edoxaban 60 mg	248 005 428	72 607	47 245	dominé / strict
AVK	250 940 021	71 901	46 532	dominé / strict
Rivaroxaban	260 647 326	72 106	46 721	dominé / strict
Dabigatran 150 mg	262 256 728	72 364	46 848	dominé / strict

Analyses de sensibilité probabiliste

Le plan coût-résultat présenté ne permet pas de conclure, dans la mesure où il représente le RDCR des AOD vs les AVK, alors que l'analyse de référence indique que les AVK sont dominés dans toutes les analyses. Un RDCR des stratégies non dominées ou une distribution des résultats en valeur absolue auraient été plus informatifs.

La méthode de l'analyse de sensibilité probabiliste n'est pas suffisamment détaillée (absence de détail sur les paramètres de distribution).

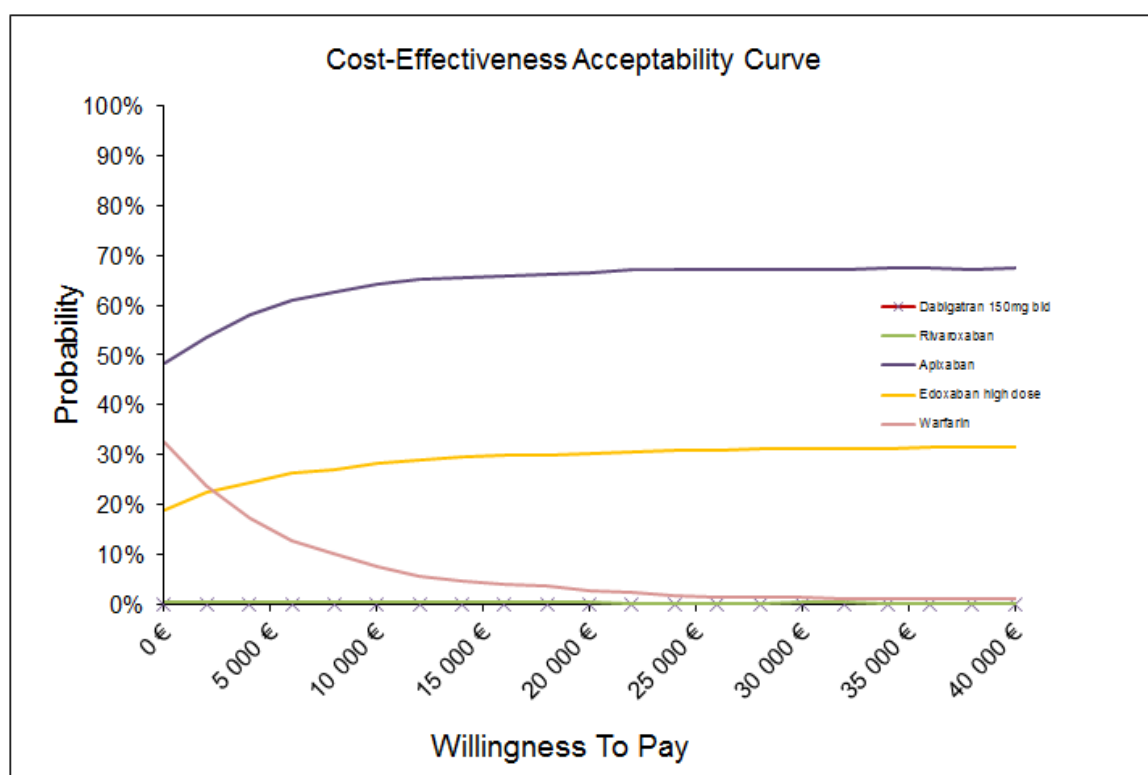
Les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste fournis par l'industriel sont en faveur du dabigatran 150 mg : le dabigatran 150 mg est la stratégie qui maximise le bénéfice net le plus souvent, quelle que soit la disposition à payer jusqu'à 40 000€ (seules données présentées).

Cependant, compte tenu de l'incertitude importante qui entoure l'estimation des données d'efficacité et jusqu'à la validité même de ces estimations, les résultats apportés par les courbes d'acceptabilité ont une portée extrêmement limitée ; les distributions simulées sur

les données d'efficacité ne prenant pas en compte toute l'incertitude entourant ces paramètres.

Une analyse complémentaire a été réalisée à titre exploratoire par la HAS en prenant en compte une estimation plus vraisemblable de l'effet du dabigatran 150 mg sur le risque d'hémorragie intracrânienne, provenant de la méta-analyse de Morimoto et al (méta-analyse corrigeant le biais lié à l'étude RELY réalisée en ouvert) ; le risque de saignement majeur ayant été pris comme proxy du risque d'hémorragie intracrânienne. Seul le risque relatif du dabigatran 150 mg a été modifié dans l'analyse de sensibilité probabiliste car les intervalles de confiance n'étaient pas disponibles pour les autres AOD. Dans ce cas, les résultats s'inversent : l'apixaban devient la stratégie maximisant le bénéfice net et le dabigatran 150 mg ne maximise jamais le bénéfice net.

Figure 6. Courbe d'acceptabilité avec le dabigatran 150 mg (Source : analyse exploratoire de la HAS, à partir de données issues de la méta-analyse de Morimoto et al. sur le risque relatif d'hémorragie intracrânienne avec comme proxy le risque de saignement majeur)



Concernant le dabigatran 110 mg, même en s'appuyant sur des estimations d'effet traitement favorables au produit, dont la validité n'est par ailleurs pas certaine, l'industriel aboutit à des résultats qui ne sont pas en faveur de son produit.

Conclusion

Les résultats présentés par l'industriel ne sont pas conformes ; les résultats sont présentés versus les AVK et non en termes de frontière d'efficience, ce qui est d'autant plus irrecevable que les AVK ne sont pas sur la frontière d'efficience et ne constituent ainsi pas le comparateur de référence.

Les résultats calculés à l'initiative de la CEESP s'avèrent très incertains : les écarts entre les stratégies sont très faibles et la frontière d'efficience est modifiée dans la plupart des analyses sur les choix structurants et dans les analyses de sensibilité sur l'estimation des paramètres d'efficacité. En particulier, plusieurs analyses conduisent à des simulations dans lesquelles le dabigatran est dominé. Les analyses de sensibilité manquantes ou ininterprétables

ne permettent pas d'explorer plus avant l'incertitude entourant les résultats. Dans cette situation, la possibilité que l'efficience de dabigatran soit en réalité moins favorable que ce qui est présenté par l'industriel ne peut pas être écartée.

Une autre analyse d'efficience (Lanitis et al.), réalisée à partir d'une autre méta-analyse des données cliniques montre une grande sensibilité des résultats aux sources de données utilisées : elle a conclu que dabigatran était dominé (par apixaban), avec des écarts entre les stratégies faibles également.

7. Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les stratégies comparées, les données sources d'efficacité, l'estimation des coûts par patient et la plupart des paramètres modélisés sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

7.1 Objectif de l'analyse proposée

L'objectif de l'analyse est d'estimer les conséquences financières de la réévaluation du dabigatran, dans l'indication concernée par cette réévaluation, soit la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que :

- Antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT),
- âge ≥ 75 ans,
- insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ 2)
- diabète,
- hypertension artérielle.

Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec l'objet de la demande.

7.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

7.2.1 Perspective et horizon temporel

La perspective retenue est celle de l'assurance maladie ; l'horizon temporel est de 3 ans et les coûts ne sont pas actualisés.

Analyse HAS

La perspective, l'horizon temporel et l'absence d'actualisation sont conformes au guide méthodologique de la HAS.

7.2.2 Population d'analyse et population cible

La population d'analyse correspond à la population diagnostiquée pour fibrillation atriale (FA) en France. La population cible correspond à la population traitée par dabigatran dans cette indication.

Analyse HAS

La population d'analyse et la population cible sont définies de façon conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

7.2.3 Comparateurs

Les auteurs considèrent les comparateurs suivants :

- Dabigatran ;
- Rivaroxaban ;
- Apixaban ;
- Edoxaban
- Classe des AVK (warfarine, acénocoumarol, fluindione).

Analyse HAS

Le choix des comparateurs est conforme.

7.2.4 Scénarios comparés

Selon les auteurs, le fait que l'évaluation soit réalisée dans un cadre de réévaluation ne permet pas de faire l'impact budgétaire en comparant un scénario sans dabigatran versus avec dabigatran.

L'industriel compare deux scénarios :

- « un scénario principal [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- un scénario plus conservateur [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] ».

Ces scénarios sont comparés d'une part sur la base des données cliniques issues de la méta-analyse de Tawfik 2016 et, d'autre part, sur la base des données observationnelles de l'étude ENGEL-2.

Analyse HAS

L'absence d'analyse d'impact budgétaire lors de l'inscription initiale limite l'intérêt de l'impact budgétaire dans le cadre de la réévaluation.

L'analyse réalisée par les auteurs permet de mesurer l'impact d'une croissance annuelle de [REDACTED] des parts de marché du dabigatran. Il ne s'agit donc pas de l'impact budgétaire d'une introduction sur le marché du produit mais d'une évolution des parts de marché du produit au sein des anticoagulants.

Dans un contexte de réévaluation, une analyse testant l'impact d'un changement de prix sur le budget aurait été intéressante.

7.3 Méthode et hypothèses

7.3.1 Description générale

L'analyse repose sur l'argument selon lequel la réévaluation des AOD, et du dabigatran en particulier, va entraîner une augmentation du recours au dabigatran, ce qui entraîne une modification des parts de marché au sein des AOD et, indirectement, des parts de marché des AOD par rapport aux AVK. Cette situation est comparée à une situation dans laquelle la part du dabigatran se stabilise. Dans les deux cas, la part des AOD augmente par rapport à celle des AVK.

L'analyse est fondée sur le modèle utilisé pour l'évaluation de l'efficience. Il simule les conséquences financières du traitement d'une cohorte statique de patients traités.

Dans l'analyse de référence, aucun arrêt de traitement, de switch, de séquences de traitement n'ont été considérés. Une durée de traitement de 270 jours sur l'année est estimée pour l'ensemble des traitements à partir des données Medic'AM et de la population cible.

Analyse HAS

Les auteurs mentionnent que la durée de traitement considérée est de 270 jours alors que dans les données observationnelles d'Engel 2, les durées moyennes de traitement observées sont en moyenne entre 121 jours et 149 jours. Le choix de la valeur de 270 jours n'est pas explicite.

L'hypothèse de ne pas appliquer d'arrêt de traitement paraît cohérente avec l'horizon temporel simulé.

7.3.2 Parts de marché

Les parts de marché sont issues des observations de Medic'AM pour l'année 2016. L'industriel y applique ensuite des hypothèses de la croissance respective des AOD séparément et des AVK considérés dans l'analyse comme un produit unique.

L'attribution des remboursements en fonction des différentes indications des produits a été calculée par l'industriel.

Tableau 49 Parts de marché et nombre de patients, scénario avec parts de marché
(source industriel)

Produit	2016	2017		2018		2019	
Dabigatran							
Rivaroxaban							
Apixaban							
Edoxaban							
Total AOD							
AVK							

Tableau 50 Parts de marché et nombre de patients, scénario avec parts de marché [REDACTED] (source industriel)

Produit	2016	2017	2018	2019
Dabigatran	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rivaroxaban	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Apixaban	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Edoxaban	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Total AOD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AVK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analyse HAS

La définition des parts de marché n'est pas claire. La répartition entre les différents anticoagulant AOD et AVK observée dans les données Médic'AM en 2016 n'est pas présentée.

L'hypothèse selon laquelle la classe des AOD prend dans tous les cas des parts de marché sur la classe des AVK n'est pas justifiée par les auteurs alors que la classe des AVK est considérée par la commission de transparence comme les anticoagulants oraux de référence (avis du 14 décembre 2016). Un autre scénario aurait pu simuler une évolution des parts de marché au sein de la classe des AOD sans modifier celle des AVK.

Par ailleurs, la faible évolution des parts de marché d'edoxaban est peu réaliste. Pour justifier cette faible évolution, les auteurs pourraient s'appuyer sur les taux observés de pénétrations des autres AOD.

L'estimation de la part du dabigatran dans l'indication évaluée n'est pas clairement présentée.

7.3.3 Populations rejointes simulées par le modèle

La population intégrée dans l'analyse est détaillée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 51 Population intégrée dans l'analyse d'impact budgétaire (source industriel)

Projection de la population	2017	2018	2019	Source
Effectif de la population française (n)	66 987 103	67 270 809	67 548 018	Projections INSEE 2016
Taux de croissance annuel de la FA dans la population générale	8,01%	8,01%	8,01%	Charlemagne et al. 2011
Prévalence des patients diagnostiqués FA incluant le taux de croissance de la FA dans la population générale	1,51 %	1,63%	1,76%	Estimé à partir de l'enquête CEGEDIM 2009
Population cible (n)	1 011 505	1 097 154	1 189 919	Calcul
Proportion de patients traités par dabigatran	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Hypothèse de croissance au sein des anticoagulants
Population rejointe (n)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Calcul

Analyse HAS

Deux sources de données sont disponibles pour estimer la croissance annuelle de la population cible : une publication à 8,01% par an et les données GERS à 7% par an. L'industriel a retenu la valeur la plus élevée.

7.4 Mesure et valorisation des coûts

La méthode permettant de recenser les ressources consommées et les valoriser correspond à celle mise en œuvre dans le cadre de l'analyse d'efficience. Des hypothèses ont posées pour pouvoir estimer les montants effectivement remboursés pour les différents postes de coût pris en compte

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent aux coûts d'acquisition et de monitoring (suivi biologique et consultation) des traitements, aux coûts associés à la prise en charge des événements cliniques et aux coûts de suivi la 1^{ère} année et les années suivantes post- événement.

Ces coûts annuels par patient, provenant de l'analyse de l'efficience, sont estimés dans la perspective collective. Pour estimer des coûts dans une perspective assurance maladie, les hypothèses suivantes sont posées sur les coûts unitaires intégrés dans le modèle de l'analyse de l'efficience :

- Pour les coûts des médicaments, l'hypothèse est posée que 85% des patients sont en ALD et sont ainsi remboursés à 100%. Les autres patients (15%) ne sont remboursés que 65%.
- Pour les coûts associés à la prise en charge d'événements cliniques (coûts hospitaliers), les auteurs ont simulé le modèle d'efficience en prenant en compte les tarifs plutôt que la valorisation par l'ENC.
- Pour les coûts de prise en charge des événements post phase aigüe lors de la 1^{ère} année de suivi (séjours MCO / SSR), l'hypothèse est posée que les coûts pour l'assurance maladie représentent 69% des coûts estimés dans la perspective collective. Ce pourcentage provient de l'étude observationnelle Engel 2 (ratio moyen observé entre coût de l'assurance maladie et coûts dans une perspective collective).
- Pour les coûts de prise en charge d'un AVC ischémique et hémorragique au-delà de la première année post-événement, l'hypothèse suivante a été posée : tous les patients en handicap modéré et en dépendance totale sont pris en charge à 100% (excepté pour les coûts en EHPAD des patients dépendants), les patients autonomes sont remboursés à 80%.
- Pour les patients pris en charge en EHPAD, l'assurance maladie prend en charge 28% des dépenses, le reste étant à la charge des collectivités territoriales et des patients). Ce taux de 28% provient de l'ENC EHPAD.
- Pour les coûts d'acte, un taux moyen de remboursement a été calculé sur la base de 85% de patients en ALD (100%) et 15% sans ALD (70%).
- Pour les hospitalisations de courte durée pour endoscopie, le taux moyen de remboursement des dépenses hospitalières par l'Assurance Maladie a été retenu.

Un coût annuel par patient pour chacun des postes de coût est calculé en prenant les coûts totaux par poste simulés sur un horizon de 5 ans rapporté au nombre d'années de vie estimé à 5 ans. L'AIB ne prenant plus en compte les différences de dosage du dabigatran, une moyenne pondérée des coûts obtenus dans les deux modèles est réalisée (58.9% pour le dabigatran 110mg et 41.4% pour le dabigatran 150mg).

Dans l'analyse complémentaire portant sur les données observationnelles d'Engel 2, les auteurs utilisent les données de coûts provenant de la perspective assurance maladie réalisées sur les dosages combinés du dabigatran.

Les coûts unitaires intégrés pour l'AIB sont les suivants pour la prise en charge aigüe et post aigüe des événements :

Tableau 52. Coûts des événements pris en compte dans l'AIB

Coût des événements	Assurance maladie	Collective
<i>AVC ischémique</i>		
Événement initial, DC	5 663,90 €	9 257,07 €
Événement initial, vivant	4 830,50 €	5 961,20 €
<i>Accident ischémique transitoire</i>		
Accident ischémique transitoire, coût annuel	3 303,96 €	5 632,67 €
<i>Hémorragie intracrânienne</i>		
Évènement initial, DC	3 254,60 €	5 879,09 €
Évènement initial, vivant	5 899,60 €	7 666,29 €
<i>Embolie systémique</i>		
Embolie systémique, DC	6 183,29 €	10 668,56 €
Embolie systémique, vivant	7 797,07 €	11 680,82 €
<i>Hémorragie extra-crânienne</i>		
Hémorragie extra-crânienne, DC	4 905,70 €	8 175,73 €
Hémorragies extra-crâniennes non GI, vivant	3 080,30 €	3 995,57 €
Hémorragies gastro-intestinale majeures, vivant	3 663,34 €	4 872,90 €
<i>Syndrome coronaire aigu</i>		
Syndrome coronaire aigu, DC (1 ^{er} cycle)	3 817,00 €	6 677,00 €
Syndrome coronaire aigu, vivant, (coût annuel)	7 929,89 €	12 569,27 €
Hémorragie mineure	21,00 €	30,67 €

Tableau 53. Coûts de suivi post-événement pris en compte dans l'AIB (coût pour 3 mois)

Coût de suivi post-événement	Assurance maladie	Collective
<i>Première année (coût pour 3 mois)</i>		
Autonome	1 188,25 €	1 692,63 €
Handicap modéré	19 220,39 €	24 332,31 €
Dépendance totale	8 965,23 €	27 042,08 €
<i>Années suivantes (coût pour 3 mois)</i>		
Autonome	179,54 €	224,42 €
Handicap modéré	916,22 €	916,22 €
Dépendance totale	2 450,86 €	8 691,80 €
<i>Suite de SCA</i>		
Suite de SCA (par cycle)	148,00 €	166,53 €

Au final, les coûts annuels suivants sont intégrés dans le modèle d'AIB :

Tableau 54. Coût annuel par patient des différents postes de coût

Par an	Médicament	Monitoring	Evènements	Suivi	Total	Différentiel vs AVK	Différentiel vs dabigatran
AVK	27 €	865€	380€	882€	2 154 €	-	-
Dabigatran	666 €	546€	325€	726€	2 262 €	108 €	-
Rivaroxaban	669 €	543€	355€	794€	2 361 €	207 €	99 €
Apixaban	635 €	544€	285€	750€	2 214 €	60 €	-48 €
Edoxaban	635 €	545€	300€	785€	2 265 €	111 €	3 €

Analyse HAS

Pour le coût des médicaments, les auteurs prennent en fait exactement les mêmes coûts que ceux introduit dans le modèle d'efficience dans l'analyse de référence.

La valorisation des coûts de monitoring (suivi biologique et consultations) dans la perspective de l'assurance maladie est faite en montant présenté au remboursement.

Des différences importantes sont notées entre les coûts unitaires en perspective assurance maladie et ceux en perspective collective. Les auteurs ne discutent pas ce point.

7.5 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 55. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire (méta-analyse de Tawfik)

	2017	2018	2019	Total
Scénario avec augmentation des PDM de dabigatran au sein des AOD				
AVK	620,53 M€	519,56 M€	397,01 M€	1 537,09 M€
Dabigatran	270,09 M€	317,38 M€	370,69 M€	958,16 M€
Rivaroxaban	790,30 M€	831,63 M€	874,19 M€	2 496,13 M€
Apixaban	554,17 M€	745,35 M€	964,83 M€	2 264,35 M€
Edoxaban	22,69 M€	36,91 M€	53,38 M€	112,97 M€
Total	2 257,78 M€	2 450,83 M€	2 660,10 M€	7 368,71 M€
Scénario avec stabilisation des PDM de dabigatran au sein des AOD				
AVK	642,30 M€	566,79 M€	473,85 M€	807,39 M€
Dabigatran	247,59 M€	268,55 M€	291,26 M€	2 496,13 M€
Rivaroxaban	790,30 M€	831,63 M€	874,19 M€	2 264,35 M€
Apixaban	554,17 M€	745,35 M€	964,83 M€	112,97 M€
Edoxaban	22,69 M€	36,91 M€	53,38 M€	1 682,94 M€
Total	2 257,04 M€	2 449,24 M€	2 657,50 M€	7 363,79 M€
Différentiel budgétaire				
Différentiel budgétaire	734 997€	1,59 M€	2,59 M€	4,92 M€
Différentiel budgétaire cumulé	734 997€	2,33 M€	4,92 M€	4,92 M€

Tableau 56. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire (étude ENGEL-2)

	2017	2018	2019	Total
Scénario avec augmentation des PDM de dabigatran au sein des AOD				
AVK	791,27 M€	662,52 M€	506,24 M€	1 960,03 M€
Dabigatran	305,16 M€	358,58 M€	418,81 M€	1 082,55 M€
Rivaroxaban	972,36 M€	1 023,21 M€	1 075,58 M€	3 071,14 M€
Apixaban	696,37 M€	936,61 M€	1 212,41 M€	2 845,38 M€
Edoxaban	28,35 M€	46,12 M€	66,69 M€	141,16 M€
Total	2 793,49 M€	3 027,04 M€	3 279,73 M€	9 100,26 M€
Scénario avec stabilisation des PDM de dabigatran au sein des AOD				
AVK	819,03 M€	722,75 M€	604,22 M€	2 146,00 M€
Dabigatran	279,73 M€	303,41 M€	329,07 M€	912,21 M€
Rivaroxaban	972,36 M€	1 023,21 M€	1 075,58 M€	3 071,14 M€
Apixaban	696,37 M€	936,61 M€	1 212,41 M€	2 845,38 M€
Edoxaban	28,35 M€	46,12 M€	66,69 M€	141,16 M€
Total	2 795,83 M€	3 032,10 M€	3 287,97 M€	9 115,90 M€
Différentiel budgétaire				
Différentiel budgétaire	- 2,33 M€	- 5,06 M€	- 8,24 M€	- 15,63 M€
Différentiel budgétaire cumulé	- 2,33 M€	- 7,40 M€	- 15,63 M€	- 15,63 M€

Analyse HAS

Le résultat de l'analyse d'impact budgétaire est correctement présenté. La portée de la conclusion est limitée par la faible évolution des parts de marché simulée par l'industriel.

7.6 Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

L'analyse de sensibilité a simulé l'impact des modifications suivantes :

- coûts de traitement journalier de dabigatran et de rivaroxaban égal au coût de traitement journalier d'apixaban,
- coûts de traitement journalier des AOD équivalent à une baisse de 5% du coût de traitement journalier d'apixaban,
- variantes hautes et basses de croissance de la population française,
- poursuite de la baisse observée entre 2015 et 2016 de la part du dabigatran (-6,8%/an)
- augmentation plus forte de la part de marché du dabigatran,
- perspective collective.

Le résultat des analyses de sensibilité est présenté sous la forme d'un graphique de Tornado.

Figure 7. Analyse de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire (méta-analyse Tawfik, source : industriel)

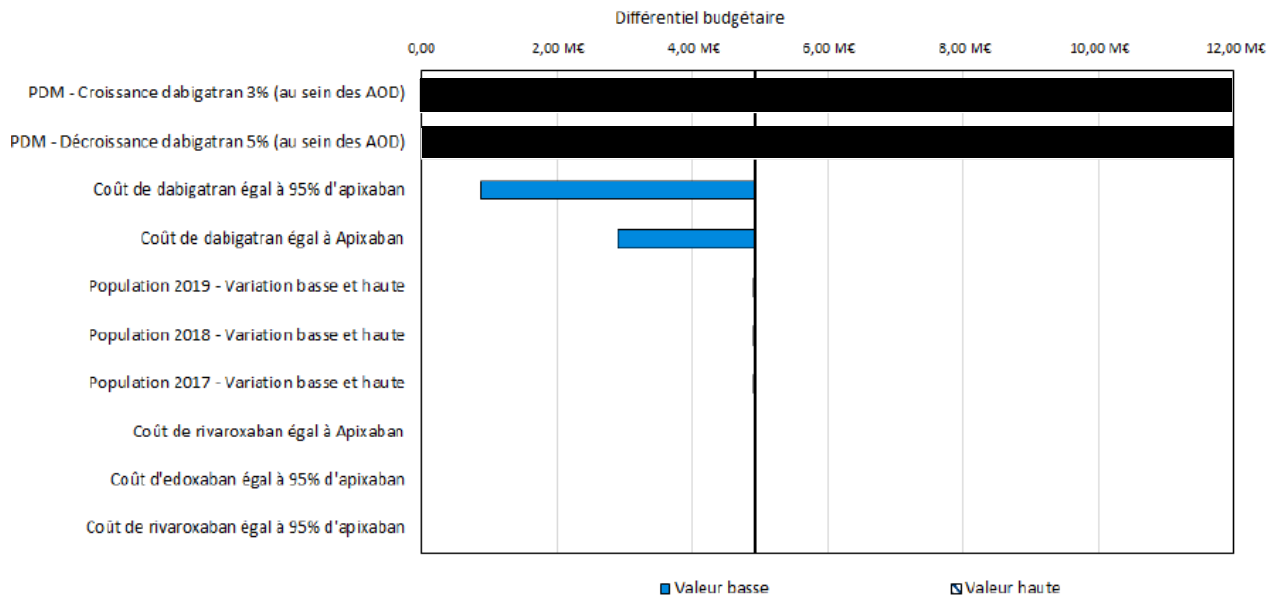
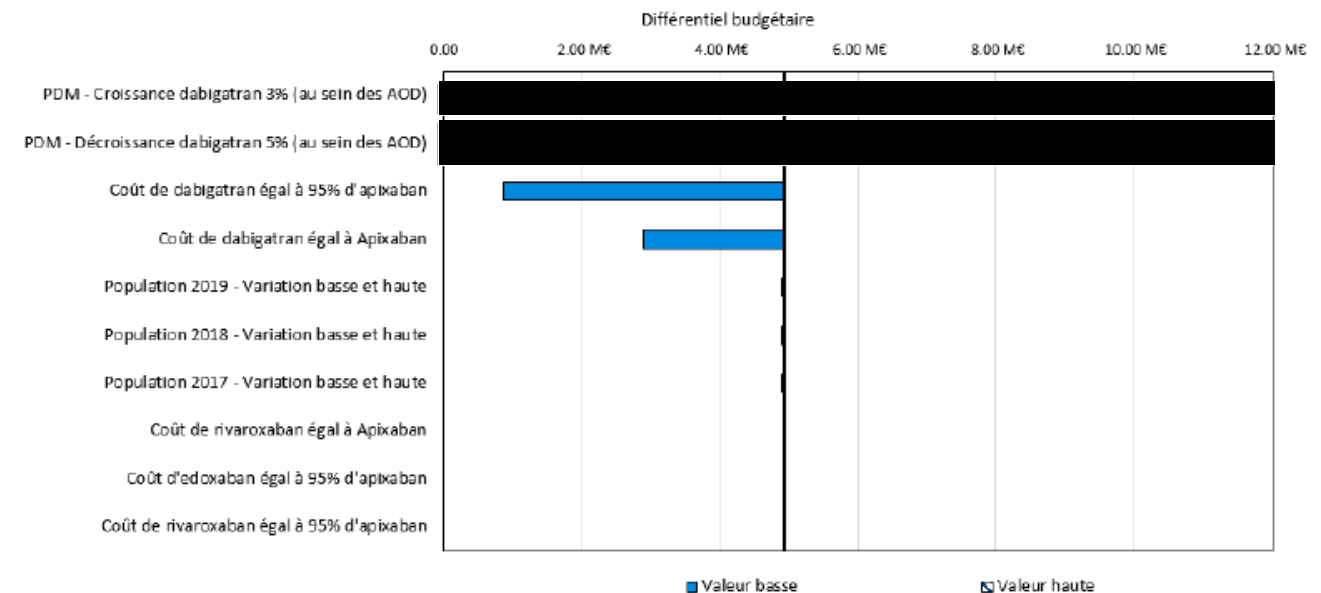


Figure 8. Analyse de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire (étude ENGEL-2, source : industriel)



Analyse HAS

Les résultats de l'analyse de sensibilité sont correctement présentés.

8. Annexe 6 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

A la suite du projet d'avis validé le 16/01/2018 l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 13/03/2018.

Certaines informations fournies actuellement dans le dossier de l'évaluation économique ne sont pas suffisantes pour évaluer l'efficience du dabigatran. Les éléments exposés dans la partie 1 constituent un prérequis à l'analyse de la conformité de l'évaluation économique proposée.

La première partie comporte des questions sur la validité des données d'efficacité retenues pour quantifier le bénéfice additionnel de dabigatran sur ses comparateurs, laquelle constitue un prérequis à la démonstration de l'efficience. Il est attendu que des réponses soient apportées à l'ensemble des questions de la partie 1.

La seconde partie comporte des questions sur les autres aspects du dossier. Il n'est attendu une réponse à ces questions que si vous jugez que le prérequis précédent est satisfait.

Suite à l'échange technique, le rapport technique et le fichier Excel, incluant les nouvelles analyses de référence et sensibilité, sont attendus.

Partie 1

Les données observationnelles intégrées dans le modèle ne permettent pas de prendre en compte simultanément l'ensemble des comparateurs disponibles dans la stratégie, ce qui limite considérablement la portée des conclusions sur l'efficience du dabigatran.

1. Dans la mesure où des données sont disponibles telles que des méta-analyses, il est attendu que l'analyse de l'efficience prenne en compte l'ensemble des comparateurs existants dans la stratégie thérapeutique.
2. Plusieurs méta-analyses existent dans le champ des anticoagulants oraux. La réalisation d'une revue de la littérature portant sur ces méta-analyses est attendue afin de sélectionner la source la plus pertinente pour alimenter le modèle.
3. Bien que les données observationnelles disponibles dans l'étude ENGEL 2 apportent une information partielle, non comparative sur les comparateurs du dabigatran et que leur analyse ne soit pas totalement mature (comme mentionné à plusieurs reprises par les auteurs), son apport informatif n'est pas négligeable et pourrait être pris en compte dans le cadre d'un scénario ou dans le cadre de la validation externe du modèle.
4. A minima, lorsque des données observationnelles sont disponibles, qu'elles apportent une information complète sur l'ensemble des comparateurs de la stratégie et permettent ainsi d'alimenter le modèle d'efficience ou qu'elles apportent une information partielle comme dans le cas présent, une discussion des résultats d'efficacité et de tolérance des différents traitements obtenus dans le cadre des essais cliniques doit être réalisée ainsi que sur les différentiels observés entre les résultats des essais cliniques et ceux obtenus dans le cadre des études observationnelles. Cette discussion doit notamment analyser la comparabilité des populations incluses dans les analyses.

Par ailleurs, l'essai RE-LY a mis en évidence des différences dans l'efficacité et la tolérance du dabigatran en fonction de son dosage 110 mg ou 150 mg.

5. Il est ainsi attendu que les deux dosages du dabigatran soient pris en compte dans l'évaluation, soit comme deux traitements différents si les populations relevant des deux dosages sont comparables, soit dans le cadre de deux modèles distincts dans le cas contraire.

Enfin, il est attendu que les sources de données intégrées dans le modèle soient les plus homogènes possible, notamment sur la nature des études mobilisées.

6. Dans le cas où des données de nature hétérogène doivent être mobilisées, l'impact de ce choix sur la fiabilité des résultats doit être discuté.

Partie 2

Concernant **les choix structurants**,

7. Pouvez-vous nous confirmer que vous ne comparez pas des molécules mais des séquences de traitement initiées par ces molécules et donnant lieu ensuite à un changement de traitement avec une autre classe thérapeutique ?

Concernant le modèle,

8. Pouvez-vous nous préciser la source pour estimer les taux d'arrêt de traitement pour l'apixaban et l'edoxaban la première année de traitement ?

Concernant **la population simulée**

9. Pouvez-vous préciser les caractéristiques de la population simulée en fonction des 4 groupes de patients identifiés dans l'étude Engel 2 (avant et après ajustement et appariement) ? Un tableau d'effectifs sur les principales caractéristiques (âge, sexe, doses des molécules, scores CHADs2-VASC) est attendu.

Concernant **la valorisation des états de santé** à travers l'utilité, il n'est pas évident si le modèle intègre finalement un décrétement d'utilité lié à l'âge, présent dans les données sources utilisées (§ 6.2.7.5) mais signalé comme non intégré dans le chapitre précédent (§ 6.7.1.3).

10. Pouvez-vous préciser ce point ?

Concernant **les coûts pris en compte**

11. Dans une perspective collective, il est attendu que les coûts liés au transport soient pris en compte. Aucune justification n'est apportée sur la non prise en compte de ces coûts, d'autant plus qu'ils sont probablement disponibles dans l'étude Engel 2. Ces coûts sont potentiellement importants notamment pour les patients avec une dépendance modérée ou importante.

Concernant **la mesure et la valorisation des coûts**

La présentation des coûts (mesure et valorisation) n'est pas claire, notamment aucune information n'est fournie sur la mesure des coûts.

12. Pouvez-vous indiquer pour chaque ressource (traitements d'anticoagulation, suivi des traitements, phase aigüe des évènements, suivi de long terme), les quantités consommées et les codifications correspondantes pour les identifier ?
13. Pouvez-vous préciser les sources de données utilisées pour valoriser chaque ressource ? Il est mentionné que les séjours hospitaliers sont valorisés à partir de l'ENC 2014 mais il semblerait que seule la base Engel 2 ait été utilisée.
14. Si l'ENC est utilisée, il est nécessaire de préciser les GHM sélectionnés, les volumes dans chacun des GHM et la répartition public/ privé afin d'expliciter la méthode de calcul d'un coût moyen pondéré.
15. Pouvez-vous réaliser un tableau de synthèse, comprenant pour chaque évènement, la nature des ressources consommées, la mesure de ces ressources et la valorisation unitaire de ces ressources ?
16. Il est attendu qu'une discussion soit menée entre les coûts unitaires estimés dans la présente étude par évènement (court terme et long terme) et ceux utilisés dans d'autres évaluations coût efficacité des AOD dans le contexte français.

Concernant **les résultats**,

17. Une présentation de la comparaison simultanée de l'ensemble des comparateurs sous la forme d'une frontière d'efficience est attendue (sous réserve du pré-requis de la partie 1).
18. Pouvez-vous nous présenter la durée de traitement avant switch issue de la modélisation pour chaque stratégie évaluée ?
19. Une discussion des résultats est attendue, en particulier sur la part de résultat attribuable à chaque molécule utilisée (en référence à la durée de traitement courte par dabigatran, s'il l'on en croit le commentaire « Le fait qu'il n'y ait pas de gain substantiel sur les coûts de monitoring s'explique en grande partie par la 2ème ligne AVK, qui intervient très tôt dans la prise en charge du patient » page 130 ?

Concernant **les analyses de sensibilité**,

Des clarifications sont attendues (§ 6.9.1) :

20. A quelle analyse précise correspond le paragraphe ci-dessous ?

« L'identité du statut post-évènements cérébral et le niveau de dépendance des patients est identique entre les bras de traitement :

Ce point a été traité indirectement en utilisant des jeux de valeur différents, tirés de la littérature. Ceci ne permet pas de répondre complètement à la question, mais a permis de mesurer l'impact de ces paramètres sur les résultats. »

21. Pouvez-vous préciser les valeurs utilisées dans l'étude fondée sur les données SPA (seuls les résultats sont présentés page 138) ?
22. Pouvez-vous préciser les taux d'arrêt de traitement utilisés en analyse de scénario et provenant des essais cliniques (correspondant aux résultats du tableau 51) ?
23. Pouvez-vous envisager un scénario dans lequel aucun traitement n'est repris après un arrêt de traitement en 1^{ère} ligne ?
24. Pouvez-vous tester un horizon temporel à 5 ans ?

25. Pouvez-vous préciser les paramètres des distributions retenus pour l'analyse de sensibilité probabiliste (§ 6.9.2) ?

26. Pouvez-vous expliquer comment les figures 5 6 et 7 ont été construites, dans la mesure où l'analyse de référence n'a été réalisée que pour des comparaisons deux à deux ?

Le tableau 33 est partiel, et repris dans la présentation des résultats. D'une façon générale, il est recommandé de présenter les données de même nature au même endroit du document (par exemple, pour les analyses de sensibilité, les sources et la méthode dans la partie méthode et les valeurs des paramètres dans les résultats).

De même, la discussion de l'étude par rapport aux études déjà publiées devrait être regroupée (elle est présentée en partie page 128 et page 154). Elle devrait présenter de façon plus détaillée les choix méthodologiques et les résultats de l'évaluation dans chaque étude, éventuellement sous forme de tableau, pour comprendre en quoi les résultats convergent ou divergent et les raisons qui peuvent aboutir à un éventuel écart.

Il est attendu que le modèle d'impact budgétaire soit mis à jour si nécessaire suite aux modifications demandées sur le modèle d'efficience.

Bibliographie

- Canestaro, W.J., et al., *Cost-effectiveness of oral anticoagulants for treatment of atrial fibrillation*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2013. **6**(6): p. 724-31.
- Chevalier, J., 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**(6-7): p. 381-90.
- Connolly, S.J., et al., *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2009. **361**(12): p. 1139-51.
- ENGEL 2 REal-life aNticoaGulants comparative bEnefit-risk in nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) in France - Main analysis (Specific NVAf population, grace period of 30 days, one-year of follow-up), Interim Statistical Analysis Report Version 1.2 – 20 December 2016. 2016, Bordeaux PharmacoEpi.
- Giugliano, R.P., et al., *Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2013. **369**(22): p. 2093-104.
- Granger, C.B., et al., *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2011. **365**(11): p. 981-92.
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- HAS. Commission de la Transparence - Avis 29 février 2012 - Pradaxa 110 mg et Pradaxa 150 mg, gélules. 2012; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf.
- HAS. Commission de la Transparence - Avis 17 décembre 2014 - Pradaxa 75 mg, Pradaxa 110 mg et Pradaxa 150 mg, gélules. 2014; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13190_PRADAXA_PIC_RI_REEV_Avis3_CT13190.pdf.
- HAS. Commission de la Transparence - Avis 6 juillet 2016 - LIXIANA 15 mg, 30 mg, 60 mg. 2016; Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15006_LIXIANA_AVC_FANV_PIC_INS_Avis2_CT15006.pdf
- Lanitis, T., 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**(8): p. 587-98.
- Lip, G.Y., et al., *Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups*. Int J Cardiol, 2016. **204**: p. 88-94.
- Morimoto, T., et al., *Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis with the adjustment for the possible bias from open label studies*. J Cardiol, 2015. **66**(6): p. 466-74.
- NICE. *Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation (TA249) - Technology appraisal guidance*. 2012; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta249>.
- Patel, M.R., et al., *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2011. **365**(10): p. 883-91.
- Pradaxa : EPAR - Product Information. 12/01/2017 31/12/2017; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf.
- Sorensen, S.V., 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**(5): p. 908-19.

- Sullivan, P.W., et al., *Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom*. Med Decis Making, 2011. **31**(6): p. 800-4.
- Sullivan, P.W. and V. Ghushchyan, *Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States*. Med Decis Making, 2006. **26**(4): p. 410-20.
- Sullivan, P.W. and V. Ghushchyan, *Appendix - Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States*. Med Decis Making, 2006. **26**(4): p. 410-20.
- Tawfik, A., et al., *Systematic review and network meta-analysis of stroke prevention treatments in patients with atrial fibrillation*. Clin Pharmacol, 2016. **8**: p. 93-107.

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr