

# Coût-efficacité des nouveaux anticoagulants oraux

Marc Blondon  
Angiologie et Hémostase, HUG

COLLOQUE DE PHARMACOLOGIE  
CLINIQUE GENEVE – VAUD

5 décembre 2013



# Objectifs

1. Lecture critique d'une analyse économique (analyse décisionnelle)

*MTEV: Rivaroxaban vs. antivitamines K*

2. Coût-efficacité des nouveaux anticoagulants oraux dans la FA

Parmi les nouveaux patients entrant dans le traitement anticoagulant, entre octobre 2012 et septembre 2013, près de la moitié ont été mis d'emblée sous Naco (235.000, comparé à 252.000 mis sous AVK). De plus, dans la même période, environ 100.000 "switches" d'AVK vers un Naco ont eu lieu. Les switches semblent toutefois avoir diminué.

Caisse nationale d'assurance maladie  
des travailleurs salariés  
Novembre 2013

# Antivitamines K

*“Warfarin is the drug we all  
love to hate”*

Soff GA. ATVB 2012;32:569

Fenêtre thérapeutique étroite

Interactions

médicamenteuses

Variabilité individuelle de la  
réponse

# Nouveaux anticoagulants oraux

Anti-Xa (-xaban)

Anti-IIa (-gatran)

Doses fixes

Sans monitoring

# Etudes de non-infériorités

## Fibrillation auriculaire

- RELY (dabigatran)
- ROCKET (rivaroxaban)
- ARISTOTLE (apixaban)

## Traitement de la maladie thromboembolique

- RECOVER (dabigatran)
- EINSTEIN (rivaroxaban)

# Indications reconnues en Suisse

## Dabigatran

FA (110 mg ou 150 mg 2x/j)

## Rivaroxaban

**TraitemenT TVP (2x 15mg puis 20mg 1x/j)**

**Prophylaxie à long terme de récidive d'EP/TVP (20 mg 1x/j)**

**FA (20mg 1x/j ou 15 mg 1x/j)**

**TraitemenT de l'EP (2x 15mg puis 20mg 1x/j)**

**Prophylaxie chirurgie orthopédique (10 mg 1x/j)**

## Apixaban

**Prophylaxie chirurgie orthopédique (2,5 mg 2x/j)**

**FA (5mg ou 2,5mg 2x/j)**

# Dilemne économique

Efficacité FA - MTEV



# Pubmed (11.2013)

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed (rivaroxaban OR dabigatran OR apixaban) AND (cost-benefit OR cost OR cost-effectiveness OR ec...) Search Help

PubMed.gov US National Library of Medicine National Institutes of Health

RSS Save search Advanced

Show additional filters

Article types Clinical Trial Review More ...

Text availability Abstract available Free full text available Full text available

Publication dates 5 years 10 years Custom range...

Species Humans Other Animals

[Clear all](#)

Show additional filters

Display Settings: Summary, 200 per page, Sorted by Recently Added Send to: Filters: Manage Filters

Results: 194

[Cost-effectiveness of oral anticoagulants for treatment of atrial fibrillation](#)  
1. Canestaro WJ, Patrick AR, Avorn J, Ito K, Matlin OS, Brennan TA, Shrank WH, Choudhry NK. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Nov 1;6(6):724-31. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000661. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24221832 [PubMed - in process] [Related citations](#)

[Comparison of cost-effectiveness of anticoagulation with dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation across countries](#)  
2. Krejczy M, Harenberg J, Marx S, Obermann K, Fröhlich L, Wehling M. *J Thromb Thrombolysis*. 2013 Sep 25. [Epub ahead of print] PMID: 24221805 [PubMed - as supplied by publisher] [Related citations](#)

[Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation \[Internet\]](#)  
3. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013 Mar. PMID: 24199270 [PubMed] Books & Documents [Related citations](#)

[Cost implications of formulary decisions on oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation](#)  
4. Biskupiak J, Ghate SR, Jiao T, Brixner D. *J Manag Care Pharm*. 2013 Nov;19(9):789-98. PMID: 24156648 [PubMed - in process] [Free Article](#) [Related citations](#)

[Cost-effectiveness of rivaroxaban compared with enoxaparin plus a vitamin K antagonist for the treatment of venous thromboembolism](#)  
5. Lefebvre P, Coleman CI, Bookhart BK, Wang ST, Mody SH, Tran KN, Zhuo DY, Huynh L, Nutescu EA. *J Med Econ*. 2013 Nov 14. [Epub ahead of print] PMID: 24156243 [PubMed - as supplied by publisher] [Related citations](#)

[Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin anticoagulation for the prevention of recurrent venous thromboembolism: A U.S. perspective](#)  
6. Seaman CD, Smith KJ, Ragni MV. *Thromb Res*. 2013 Dec;132(6):647-51. doi: 10.1016/j.thromres.2013.09.015. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24139508 [PubMed - in process]

New feature Try the new Display Settings option - Sort by Relevance

Find related data Database: Select Find items

Search details  Search See more...

Recent Activity Turn Off Clear  See more...

# Pubmed (11.2013)

Indication	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®
Fibrillation auriculaire	29	10	9
Traitement de la MTEV	0	1	0
Prophylaxie de la MTEV	4	11	4

# Objectifs

1. Lecture critique d'une analyse économique (analyse décisionnelle)

*MTEV: Rivaroxaban vs. antivitamines K*

2. Coût-efficacité des nouveaux anticoagulants oraux dans la FA

## Original article

# Cost-effectiveness of rivaroxaban compared with enoxaparin plus a vitamin K antagonist for the treatment of venous thromboembolism



### Conclusion:

Rivaroxaban is a cost-effective option for anticoagulation treatment of acute VTE patients.

# CEA- approche

1. Pertinence de la question
2. Auteurs
3. Modèle
4. Qualité des données
5. Cohérence de l'analyse de base
6. Analyses de sensibilités
7. Exportabilité des conclusions

# CEA- approche

1. Pertinence de la question : OUI
2. Auteurs : pharma...
3. Modèle
4. Qualité des données
5. Cohérence de l'analyse de base
6. Analyses de sensibilités
7. Exportabilité des conclusions

# Markov: checklist

- ✓ inclusion de tous les états de santé relevant
- ✓ logique des transitions
- ✓ perspective
- ✓ horizon de temps

## ORIGINAL ARTICLE

## Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism

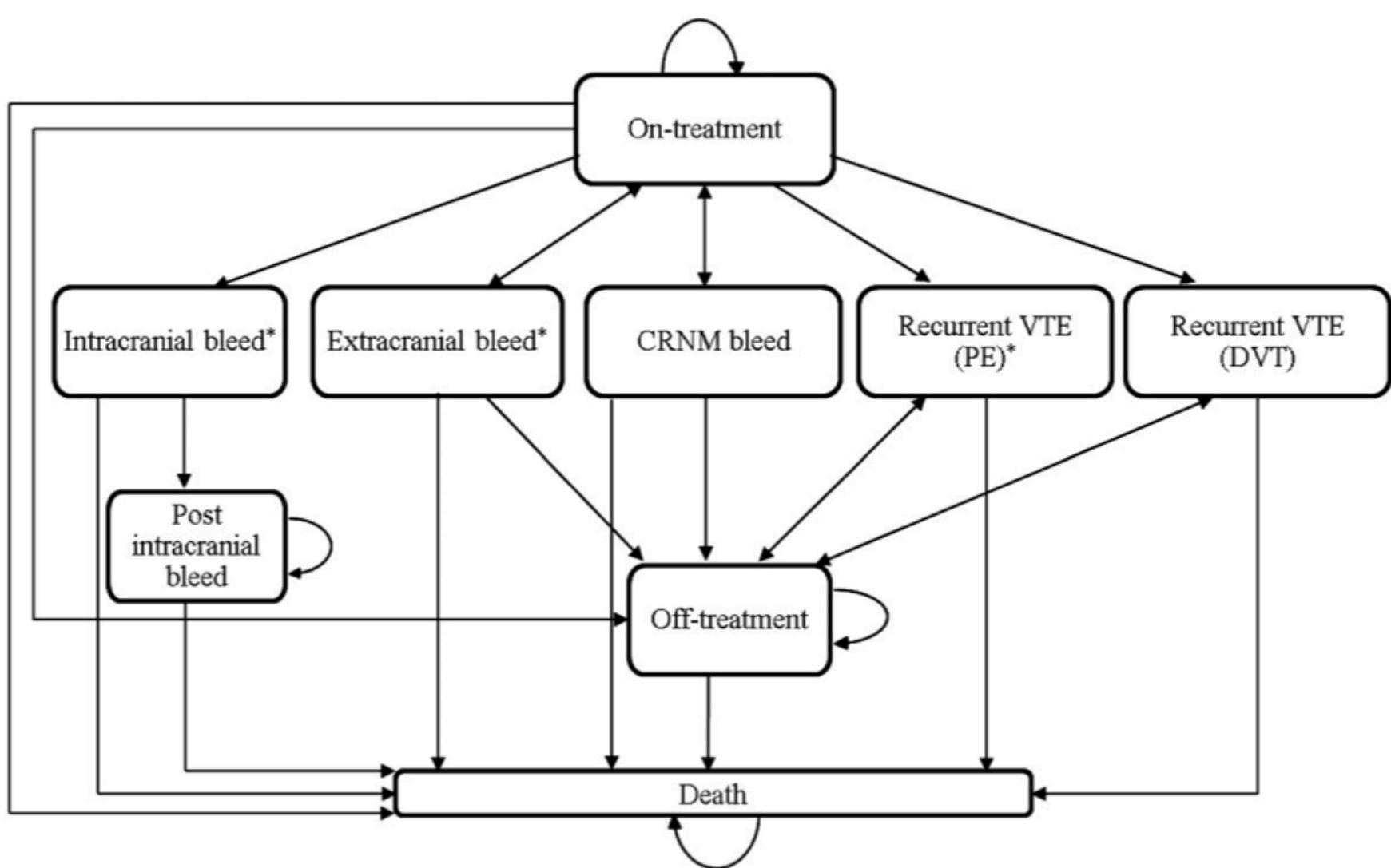
The EINSTEIN Investigators\*

## ORIGINAL ARTICLE

## Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism

The EINSTEIN-PE Investigators\*

	DVT (mean follow-up ~6-8m)		PE (mean follow-up 7m)		Benefit
	Rivaroxaban	Warfarin	Rivaroxaban	Warfarin	
Recurrent VTE	2.1%	3.0%	2.1%	1.8%	-0.9% to +0.3%
Recurrent DVT	1.4%	1.4%	0.7%	0.7%	
Recurrent PE	0.8%	1.6%	1.3%	1.1%	
Major bleeding	0.8%	1.2%	1.1%	2.2%	-0.4% to -1.1%
Clinically relevant non major bleeding	7.3%	7.0%	9.2%	9.2%	



# Markov: checklist

- ✓ inclusion de tous les états de santé relevant

OK

- ✓ logique des transitions

OK

- ✓ perspective

assurance-maladie (idéalement sociétal)

- ✓ horizon de temps

5 ans (idéalement long-terme)

# CEA- approche

1. Pertinence de la question : OUI
2. Auteurs : pharma...
3. Modèle: OK
4. Qualité des données
5. Cohérence de l'analyse de base
6. Analyses de sensibilités
7. Exportabilité des conclusions

# CEA- approche

1. Pertinence de la question : OUI
2. Auteurs : pharma...
3. Modèle: OK
4. Qualité des données
5. Cohérence de l'analyse de base
6. Analyses de sensibilités
7. Exportabilité des conclusions

Table 1. Base-case model inputs and ranges used in sensitivity analyses.

Inputs specific to index DVT and PE populations						
Probabilities (%)		DVT (%) PE (%)				
Enoxaparin + VKA		53.1 40.0 80.0 van Bellen <i>et al.</i> <sup>7</sup>				
Recurrent VTE		89.9 70.0 100.0				
0–3 months		8 4.5 10				
3–6 months		7 5 10				
6–12 months						
Overall PTS at 1-year <sup>c</sup>		50.6 40.0 80.0 van Bellen <i>et al.</i> <sup>7</sup>				
Cumulative		89.7 70.0 100.0				
3-month interval						
Probabilities (%)						
Recurrent VTE (post-treatment) at 5-year						
Cumulative						
3-month interval						
Hospital-related utilization						
Patients treated with enoxaparin + VKA						
DVT hospitalized (%)		53.1 40.0 80.0 van Bellen <i>et al.</i> <sup>7</sup>				
PE hospitalized (%)		89.9 70.0 100.0				
Length of stay (in days) <sup>a</sup> for DVT patients		8 4.5 10				
Length of stay (in days) <sup>a</sup> for PE patients		7 5 10				
Patients treated with rivaroxaban						
DVT hospitalized (%)		50.6 40.0 80.0 van Bellen <i>et al.</i> <sup>7</sup>				
PE hospitalized (%)		89.7 70.0 100.0				

mortalité de l'EP surestimée (25%, 17-35)

proportion d'hémorragie intracrânienne similaire entre AVK et –xaban

diminution du temps d'hospitalisation avec –xaban

		Base-case	Lower	Upper	Sources
Adjusted to perfect health					
DVT <sup>d</sup>					
PE <sup>d</sup>					
EC bleed (equivalent to gastro-intestinal)					
IC bleed (equivalent to stroke) <sup>d</sup>					
Mild/moderate PTS					
Severe PTS					
Warfarin administration					
Enoxaparin administration					
Brand warfarin					
Generic warfarin					
Medication admin					
Initial clinic visit		100	50	150	CodeManager <sup>36</sup>
Subsequent clinic visit		8,586	5,344	13,306	2009 National Statistics <sup>20</sup>
Nurse home visit		24,903	15,554	46,576	2009 National Statistics <sup>20</sup>
Clinic visit for INR Test (cost)		2,698	2,593	2,804	Lee <i>et al.</i> <sup>40</sup>
PTS Management (\$)					
Year 1					
Mild/moderate (cost per 3 months)		331	166	497	Caprini <i>et al.</i> <sup>41</sup>
Severe (cost per 3 months)		1,507	754	2,261	Caprini <i>et al.</i> <sup>41</sup>
Year 2 and beyond					
Mild/moderate (cost per 3 months)		135	67	202	Caprini <i>et al.</i> <sup>41</sup>
Severe (cost per 3 months)		835	417	1,252	Caprini <i>et al.</i> <sup>41</sup>
Inpatient VTE					
Doppler ultrasound (cost per procedure)		157	122	191	CodeManager <sup>36</sup>
CT angiography (cost per procedure)		445	222	667	CodeManager <sup>36</sup>
Chest X-ray (cost per procedure)		47	25	91	CodeManager <sup>36</sup>
ECG (cost per procedure)		20	10	29	CodeManager <sup>36</sup>
D-dimer (cost per procedure)		14	7	22	Clinical Diagnostic Laboratory Fee Schedule <sup>38</sup>
Outpatient VTE					
Emergency admission (cost per procedure)		1,445	723	2,168	National Health Care Expenses <sup>39</sup>
IVC filter insertion (cost per procedure)		2,751	1,375	4,126	CodeManager <sup>36</sup>
IVC filter removal (cost per procedure)		1,761	880	2,641	CodeManager <sup>36</sup>

# CEA- approche

1. Pertinence de la question : OUI
2. Auteurs : pharma...
3. Modèle: OK
4. Qualité des données: OK, analyses de sensibilité
5. Cohérence de l'analyse de base
6. Analyses de sensibilité
7. Exportabilité des conclusions

# Cohérence de l'analyse

Rivaroxaban

+ 0.006 QALY

- \$ 2610

“dominant”

Raisonnables vu les données ?

# Calcul “rapide” - efficacité

- TVP:  $\downarrow$ 30% de récidive TE avec dabi  
~ 1% en moins = 0.5% EP = - 0.1% mortalité
  - EP:  $\uparrow$ 10% de récidive TE avec dabi  
~ 0.2% en plus = 0.1% EP = + 0.02% mortalité
  - hémorragie majeure:  $\downarrow$ 40% avec dabi  
~ 0.4% en moins = - 0.04% mortalité
- ~ - 0.1% de mortalité

sur 5 ans: 5 ans gagnés pour 1000 personnes = **0.005 ans**  
modèle **0.0058 QALY**

# CEA- approche

1. Pertinence de la question : OUI
2. Auteurs : pharma...
3. Modèle: OK
4. Qualité des données: OK, analyses de sensibilité
5. Cohérence de l'analyse de base: OK
6. Analyses de sensibilité
7. Exportabilité des conclusions

# Analyses de sensibilité

mortalité de l'EP surestimée

dominant si mortalité = 17%

diminution du temps d'hospitalisation  
avec -xaban

dominant si temps avec temps  
entiques

Les analyses de sensibilité testent les probabilités, coûts et utilités et NON la structure du modèle.

# CEA- approche

1. Pertinence de la question : OUI
2. Auteurs : pharma...
3. Modèle: OK
4. Qualité des données: OK, analyses de sensibilité
5. Cohérence de l'analyse de base: OK
6. Analyses de sensibilité: OK
7. Exportabilité des conclusions
  - Efficacité similaire
  - Coûts différents: rivaroxaban et LMWH moitié prix, VKA même prix
  - Coût-efficace.

# Objectifs

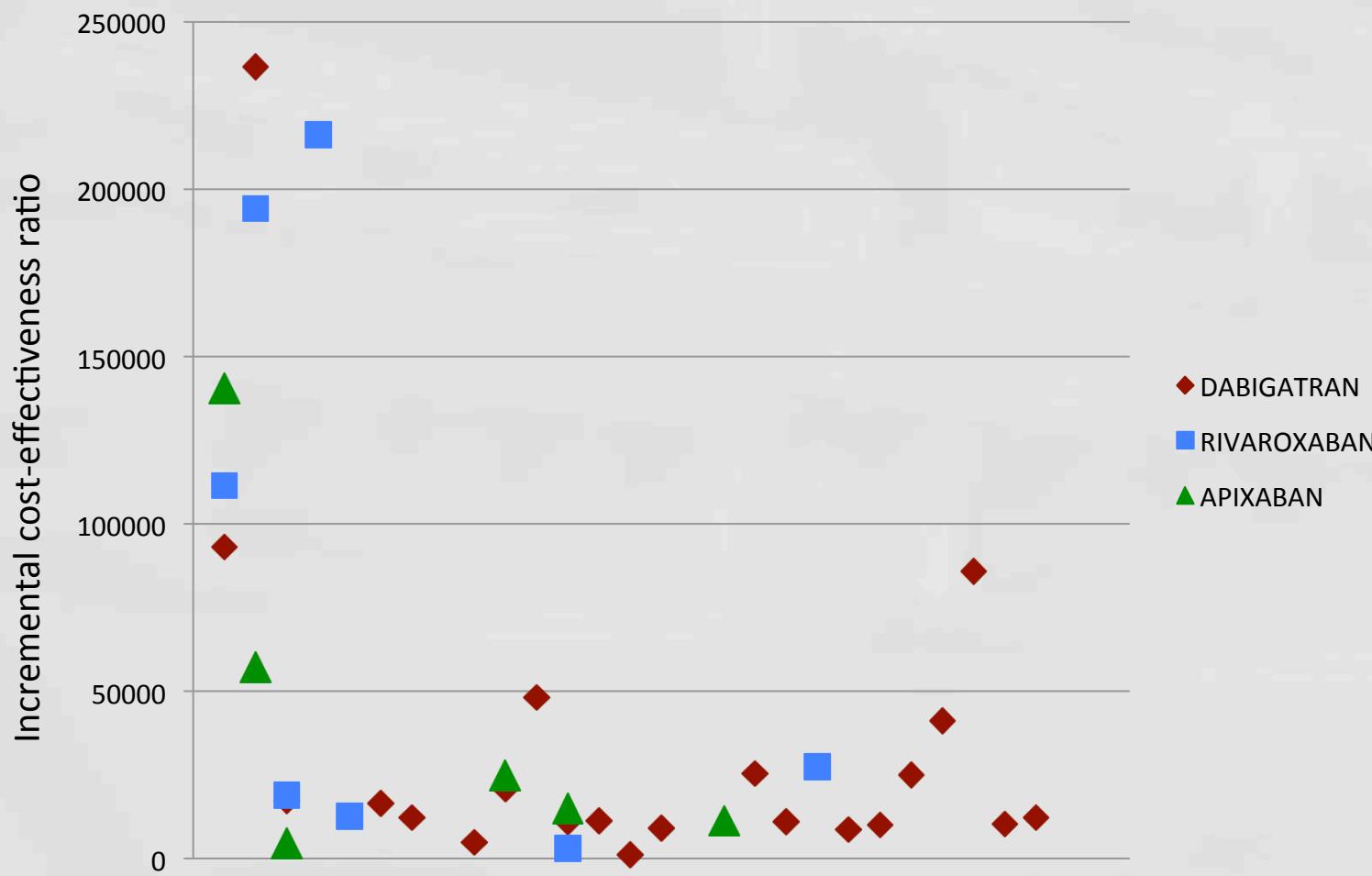
1. Lecture critique d'une analyse économique (analyse décisionnelle)

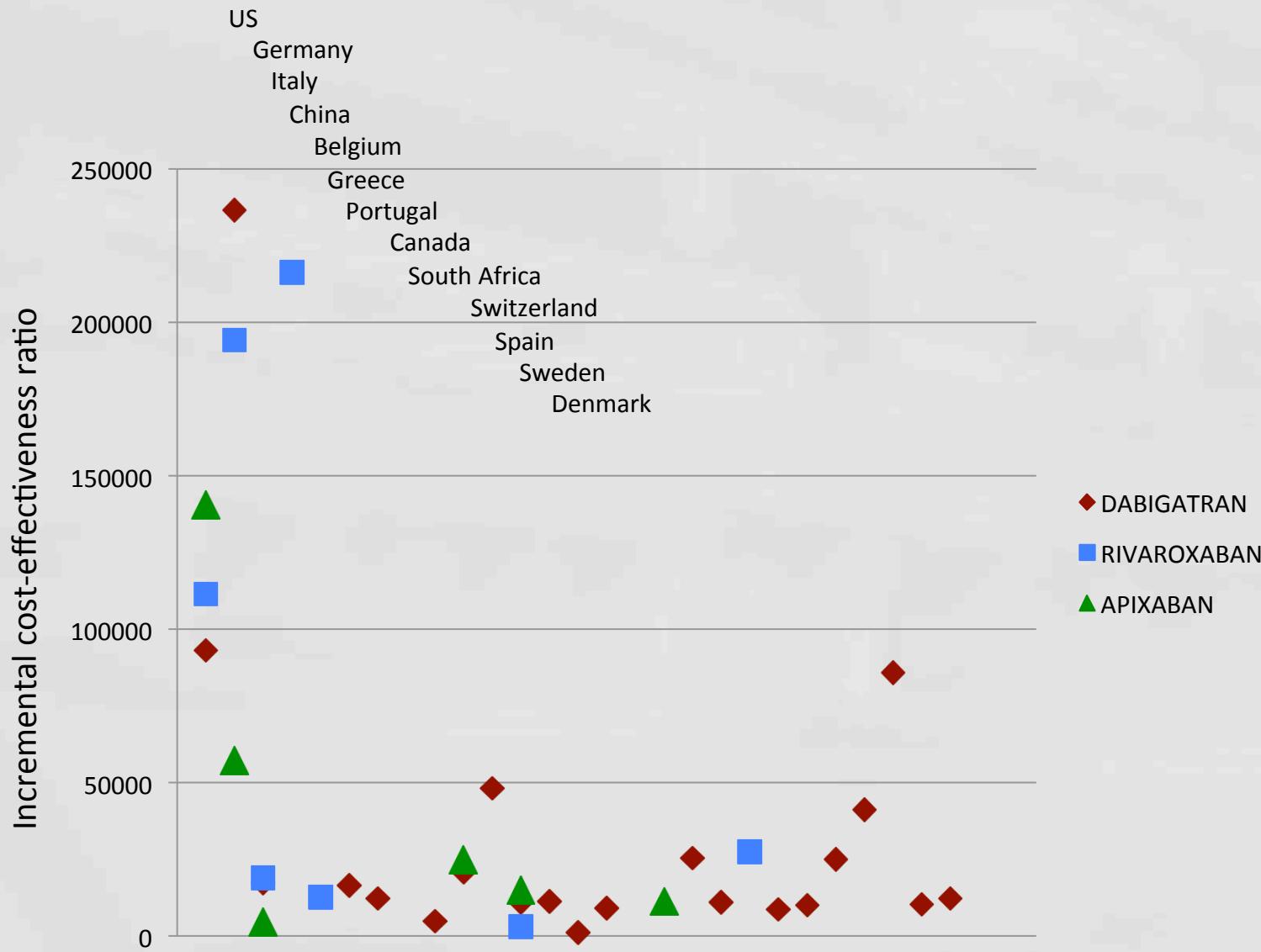
*MTEV: Rivaroxaban vs. antivitamines K*

2. Coût-efficacité des nouveaux anticoagulants oraux dans la FA

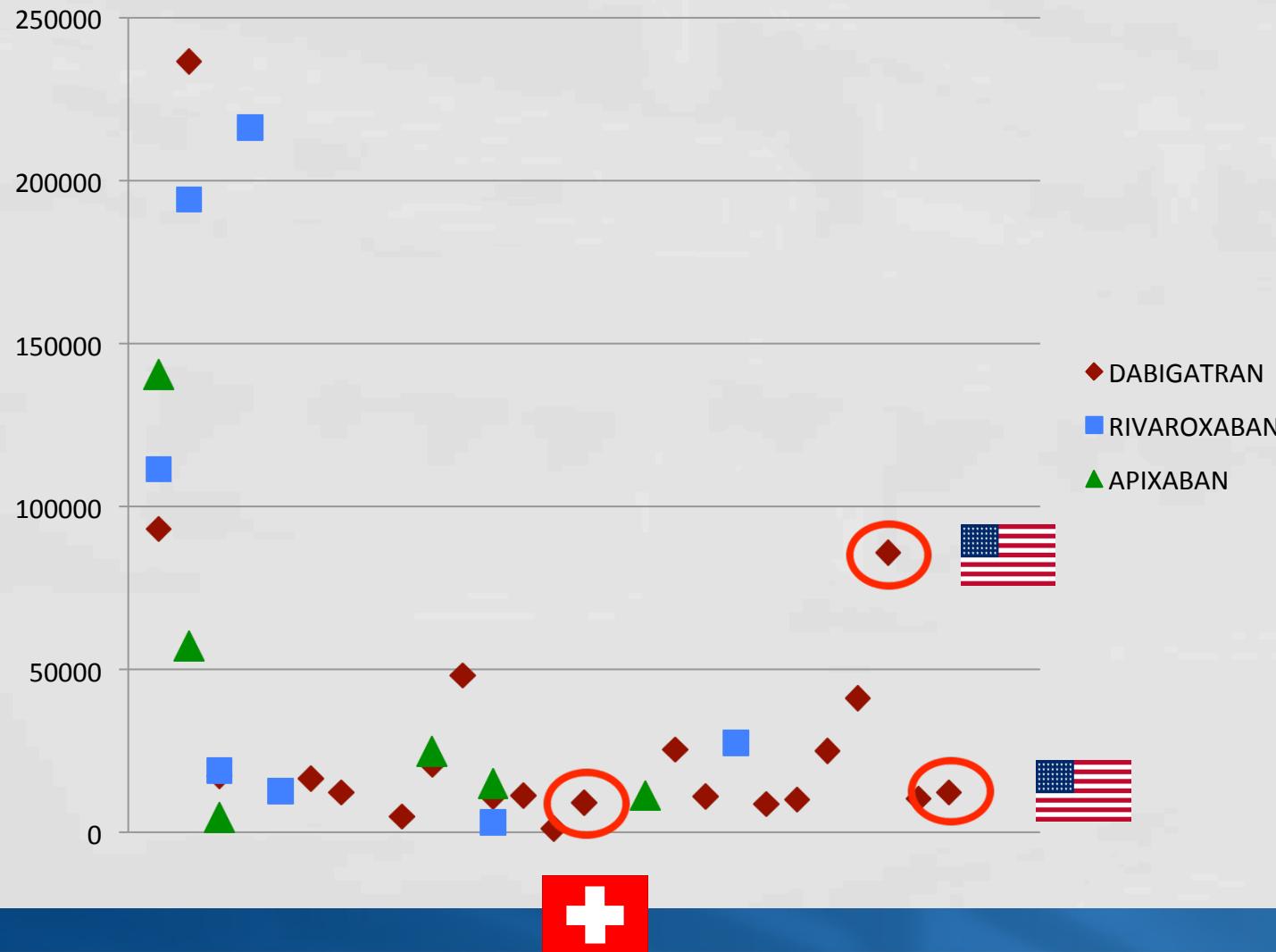
# Pubmed (11.2013)

Indication	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®
Fibrillation auriculaire	29	10	9
Traitement de la MTEV	0	1	0
Prophylaxie de la MTEV	4	11	4



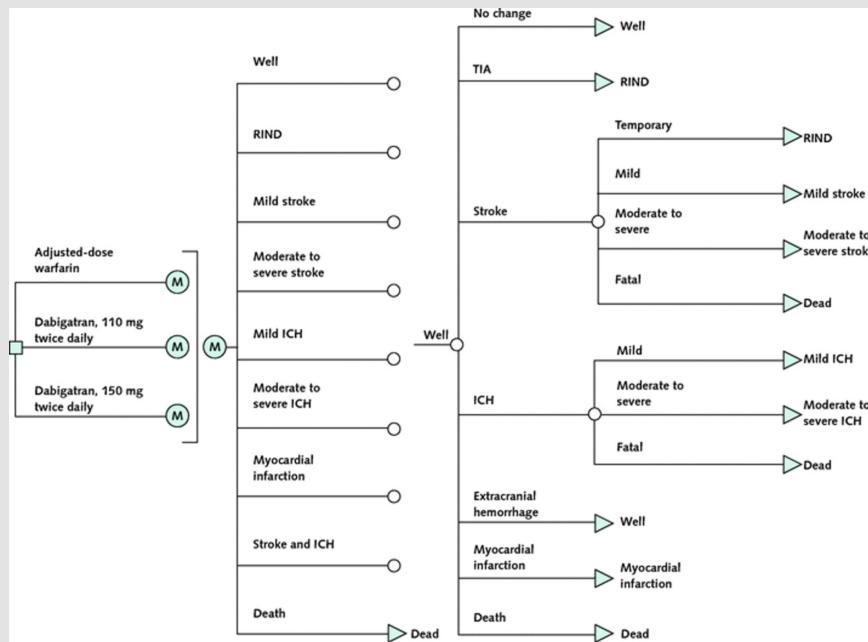


Incremental cost-effectiveness ratio



# Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

James V. Freeman, MD, MPH; Ruo P. Zhu, BA; Douglas K. Owens, MD, MSc; Alan M. Garber, MD, PhD; David W. Hutton, PhD; Alan S. Go, MD; Paul J. Wang, MD; and Mintu P. Turakhia, MD, MAS



Markov OK (embols systémiques)  
Perspective d'assurance  
Horizon de temps: long-terme  
Données de RELY

# Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

James V. Freeman, MD, MPH; Ruo P. Zhu, BA; Douglas K. Owens, MD, MSc; Alan M. Garber, MD, PhD; David W. Hutton, PhD; Alan S. Go, MD; Paul J. Wang, MD; and Mintu P. Turakhia, MD, MAS

*Table.* Projected Costs and QALYs for Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Treated With Warfarin and Dabigatran\*

Treatment	Cost, \$	QALY	Marginal Cost per QALY, \$
Warfarin	143 193	10.28	Reference
Dabigatran, 150 mg twice daily	150 073	10.84	12 386

QALY = quality-adjusted life-year.

\* Base-case CHADS<sub>2</sub> score of 1–2.

# Dabigatran est coût-efficace mais

## Limitations:

- Données provenant d'un RCT
- Données sur suivi de 2 ans => extrapolation à 35 ans dans le modèle
- Coûts américains
- Perspective d'une assurance (coûts directs seulement)

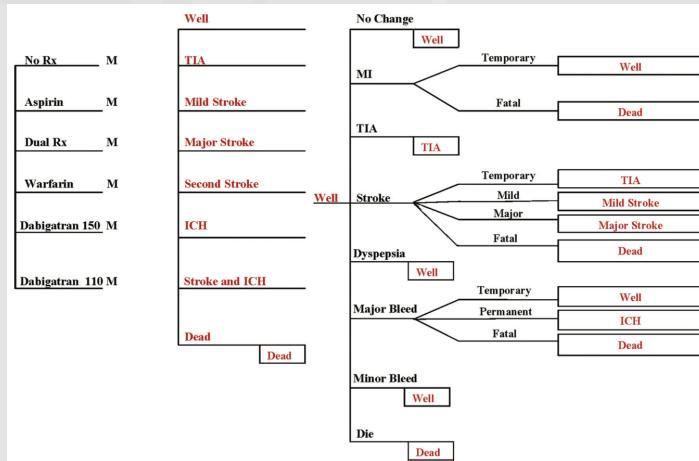
# Dabigatran est coût-efficace mais

Qu'en est-il:

- Pour des patients à plus haut risque hémorragique ou thrombotique (« vraie vie ») ?
- Pour des patients plus jeunes?
- Pour des coûts suisses?
- En comparaison d'un autre anti-vitamine K?

## Cost-Effectiveness of Dabigatran for Stroke Prophylaxis in Atrial Fibrillation

Shimoli V. Shah, MD; Brian F. Gage, MD, MSc



### Différences:

- dyspepsie rajoutée
- calibration de mortalité
- horizon de temps de 20 ans

Mais probabilités similaires voire identiques

ICER \$12,400 / QALY → \$86,000 / QALY

**Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation**

James V. Freeman, MD, MPH; Ruo P. Zhu, BA; Douglas K. Owens, MD, MSc; Alan M. Garber, MD, PhD; David W. Hutton, PhD; Alan S. Go, MD; Paul J. Wang, MD; and Mintu P. Turakhia, MD, MAS

**Stroke**

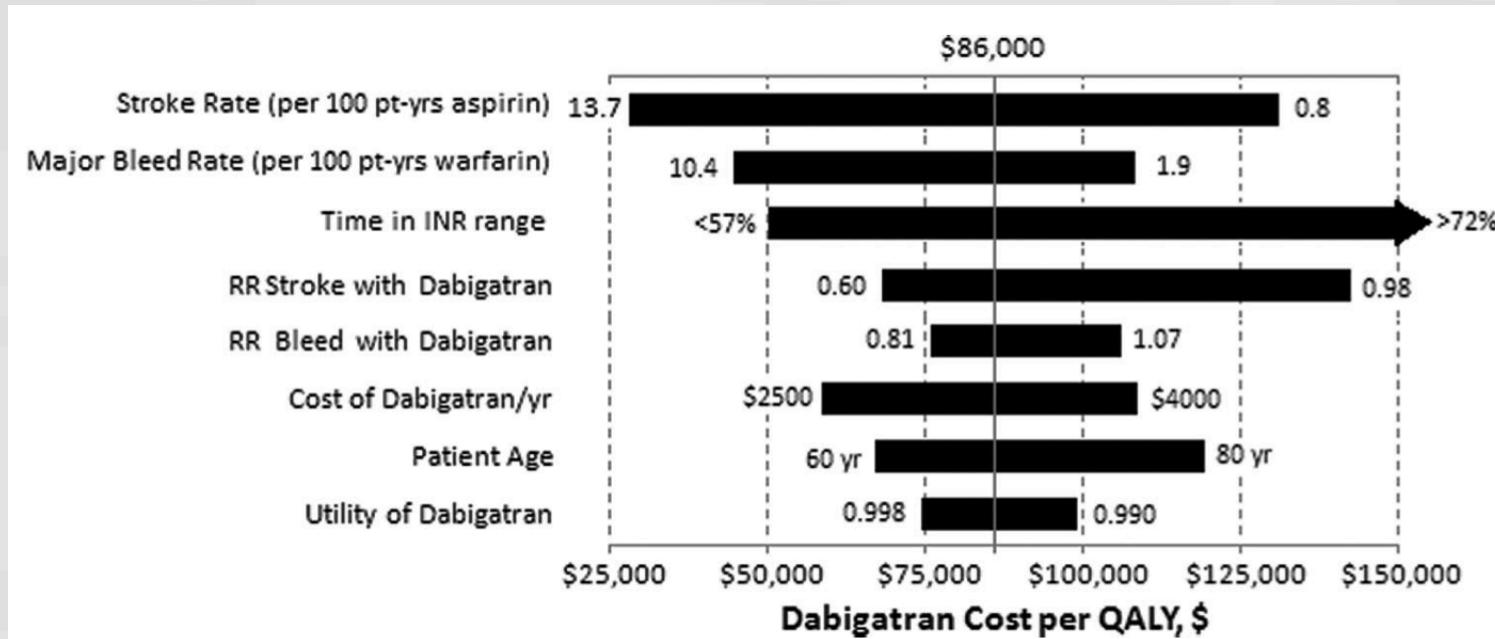
**Cost-Effectiveness of Dabigatran for Stroke Prophylaxis in Atrial Fibrillation**

Shimoli V. Shah, MD; Brian F. Gage, MD, MSc

# Prix de la warfarine

\$ 1.07 (0.80-2.00)

\$ 0.48 (0.16-1.00)



Meilleur rapport coût-efficacité chez

- patients à plus haut risque
- patients plus jeunes
- patients avec mauvais contrôle sous AVK

# Dabigatran aux Etats-Unis

- coût-efficace... si la warfarine n'est pas bon marché.
- sinon:
  - chez patients à plus haut risque
  - chez patients avec mauvais contrôle de l'INR
  - chez patients jeunes



Established in 1871

**Swiss Medical Weekly**

Formerly: Schweizerische Medizinische Wochenschrift

The European Journal of Medical Sciences

**Original article** | Published 8 January 2013, doi:10.4414/smw.2013.13732

**Cite this as:** Swiss Med Wkly. 2013;143:w13732

# Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation in Switzerland

Mark Pletscher<sup>a</sup>, Rafael Plessow<sup>a</sup>, Klaus Eichler<sup>a</sup>, Simon Wieser<sup>a</sup>

Winterthur Institute of Health Economics, Zurich University of Applied Sciences, Winterthur, Switzerland

Markov similaire (+ embolies systémiques)

Même horizon de temps et perspective

Probabilités de transition basées sur RELY

Coûts suisses (phenprocoumone)

# Dabigatran – en Suisse

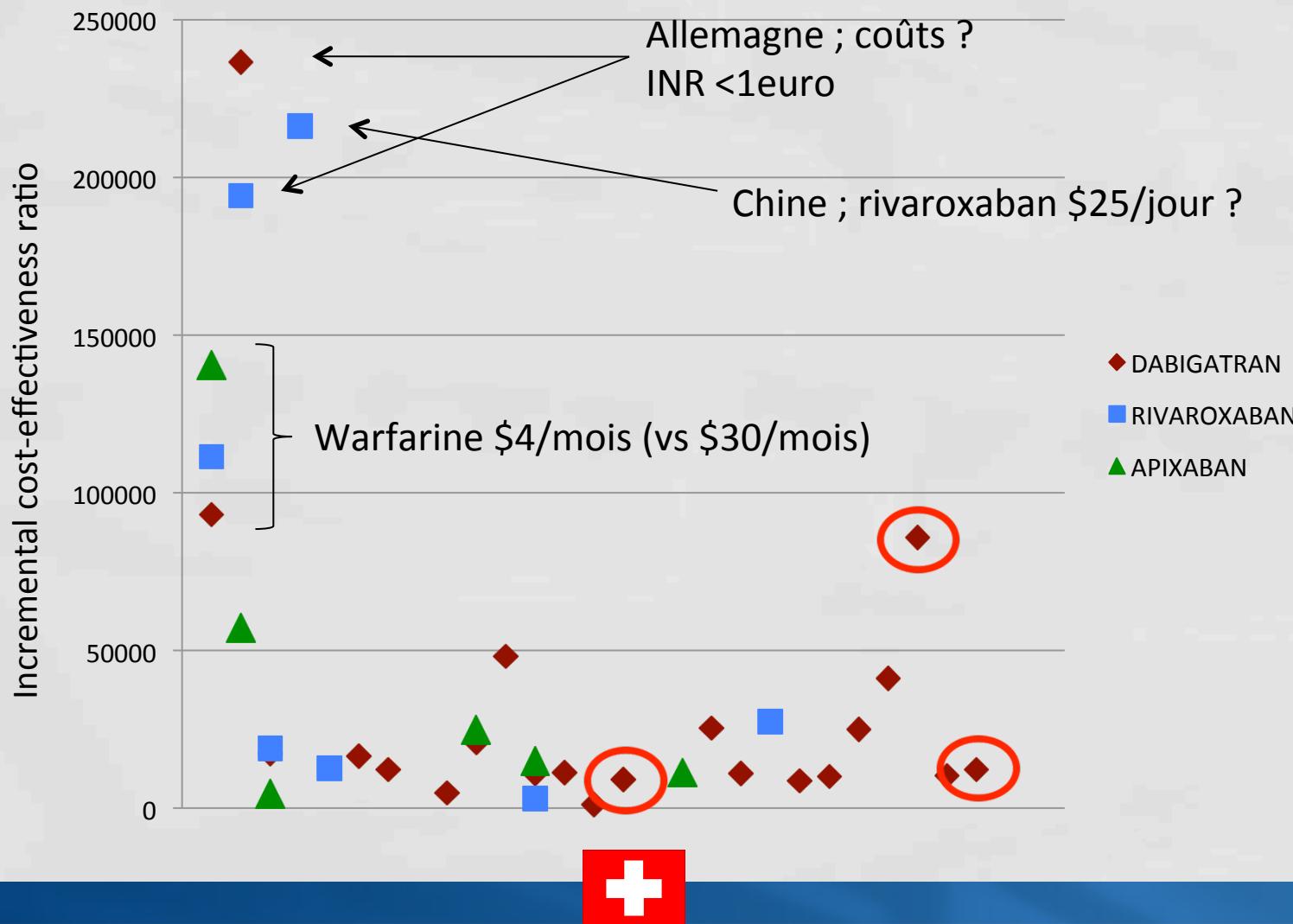
Article peu transparent

Marcoumar 0.21CHF/j

Dabigatran 4CHF/j

INR 511CHF/an

ICER 9'700 CHF/QALY → semble coût-efficace



# Conclusion

- études médico-économiques difficiles à lire et apprécier
- dabigatran (et –xabans) pas coût-efficace *chez tous* (US), possiblement plus coût-efficace en Suisse:
  - pas si INR bien réglés, pas chez patients à faible risque
  - efficacy / effectiveness ?
- apixaban plus efficace ?

# Merci de votre attention

Questions – discussion

[marc.blondon@hcuge.ch](mailto:marc.blondon@hcuge.ch)

079.55.33.339