

Université de Montréal

**Fibrillation auriculaire et insuffisance cardiaque :
une analyse de coût comparant la stratégie de contrôle de
la fréquence à celle du contrôle du rythme**

par

Frédéric Poulin MD FRCPC

Sciences Biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
En vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M.Sc.)
en Sciences biomédicales
option Recherche Clinique

août, 2011

© Frédéric Poulin, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Fibrillation auriculaire et insuffisance cardiaque : une analyse de coût comparant la
stratégie de contrôle de la fréquence à celle du contrôle du rythme

Présenté par :
Frédéric Poulin

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Ismail El-Hamamsy, MD PhD, président-rapporteur
Paul Khairy, MD PhD, directeur de recherche
Jacques Le Lorier, MD, PhD, co-directeur
Marcio Sturmer, MD, membre du jury

Résumé

Contexte : La fibrillation auriculaire est commune chez les insuffisants cardiaques. L'efficacité des stratégies de contrôle de la fréquence et du rythme s'équivalent. Nous avons comparé l'impact économique des deux stratégies de traitement chez les patients avec fibrillation auriculaire et insuffisance cardiaque.

Méthode : Dans cette sous-étude de l'essai *Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure*, la consommation de soins de santé des patients Québécois ainsi que leurs coûts ont été quantifiés grâce aux banques de données de la Régie de l'assurance-maladie du Québec et de l'Ontario Case Costing Initiative.

Résultats : Trois cent quatre patients ont été inclus, âgés de 68 ± 9 ans, fraction d'éjection de $26 \pm 6\%$. Les caractéristiques de base étaient bien réparties entre le contrôle du rythme (N=149) et de la fréquence (N=155). Les patients soumis au contrôle de la fréquence ont eu moins de procédures cardiovasculaires (146 versus 238, $P < 0.001$) en raison du plus faible nombre de cardioversions et de moindres coûts liés aux antiarythmiques ($48 \$ \pm 203$ versus $1319 \$ \pm 1058$ par patient, $P < 0.001$). Ces différences ont été compensées par un surplus de dépenses dues aux hospitalisations non-cardiovasculaires, aux dispositifs cardiaques implantables et aux médicaments non-cardiovasculaires dans le groupe du contrôle de la fréquence. Au total, les coûts par patient avec les stratégies du contrôle de la fréquence et du rythme s'élèvent à $78\,767 \$ \pm 79\,568$ et $72\,764 \$ \pm 72\,800$ ($P = 0.49$).

Interprétation : Chez les patients avec fibrillation auriculaire et insuffisance cardiaque, le contrôle de la fréquence est associé avec moins de procédures cardiovasculaires et une pharmacothérapie cardiovasculaire moins coûteuse. Toutefois, les coûts associés aux arythmies représentent moins de la moitié des dépenses de santé et le total des coûts s'équilibre entre les 2 stratégies.

Mots-clés : fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, contrôle de la fréquence, contrôle du rythme, analyse de coût, pharmacéconomie

Abstract

Background: Atrial fibrillation is common in patients with heart failure. Rhythm and rate-control strategies are associated with similar efficacy outcomes. We compared the economic impact of the two treatment strategies in patients with atrial fibrillation and heart failure.

Methods: In a pre-specified substudy of the *Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure* trial, healthcare expenditures of patients from Quebec were analyzed from a single-payer perspective using a cost-minimization approach. In-trial resource utilization including hospitalizations, procedures, emergency department visits, outpatient encounters, and medications were estimated from Quebec Health Insurance Board administrative databases supplemented by disease-specific costs from the Ontario Case Costing Initiative.

Results: A total of 304 patients were included, age 68 ± 9 years, 86% male, ejection fraction $26 \pm 6\%$. Baseline characteristics were similar in rhythm (N=149) and rate-control (N=155) groups. Arrhythmia-related costs accounted for 45% of total expenditures. Rate-control patients had fewer cardiovascular procedures (146 versus 238, $P < 0.001$), driven by fewer cardioversions, and lower costs related to antiarrhythmic drugs ($\$48 \pm 203$ versus $\$1319 \pm 1058$ per patient, $P < 0.001$). However, these differences were offset by trends towards higher expenditures due to hospitalizations for non-cardiovascular diagnoses, implantable cardiac arrhythmia devices, and non-cardiovascular drugs with rate-control. Overall, the total cost per patient was similar with rate and rhythm-control strategies ($\$78\,767 \pm 79\,568$ versus $\$72\,764 \pm 72\,800$, $P = 0.49$).

Interpretation: In patients with atrial fibrillation and heart failure, rate control is associated with fewer cardiovascular procedures, most notably cardioversions, and less expensive cardiovascular drugs. However, arrhythmia-related costs account for less than half of all healthcare expenditures and overall costs are similar with the two strategies.

Keywords : atrial fibrillation, heart failure, rhythm control, rate control, cost analysis, pharmacoeconomy

Table des matières

| | |
|---|------|
| Résumé | i |
| Abstract | iii |
| Table des matières | v |
| Liste des tableaux | vii |
| Liste des figures | viii |
| Liste d'abréviations | ix |
| Remerciements | xi |
| Chapitre 1 : Introduction | 1 |
| Fibrillation auriculaire : Définition et physiopathologie | 1 |
| Étiologies de la fibrillation auriculaire | 1 |
| Interaction entre la fibrillation auriculaire et l'insuffisance cardiaque | 3 |
| Fardeau de la fibrillation auriculaire et de l'insuffisance cardiaque | 4 |
| Traitement de la fibrillation auriculaire associée à l'insuffisance cardiaque | 5 |
| Contrôle de la fréquence | 6 |
| Contrôle du rythme | 6 |
| Essais cliniques comparatifs : contrôle de la fréquence vs contrôle du rythme | 8 |
| Essai AF-CHF | 9 |
| Chapitre 2 : Évaluation économique et fibrillation auriculaire | 12 |
| Les évaluations économiques en santé | 12 |
| Les coûts de la fibrillation auriculaire | 12 |
| Objectifs | 14 |
| Chapitre 3 : Méthodologie | 15 |
| Population à l'étude | 15 |
| Méthodes d'évaluation économique | 16 |
| Type d'évaluation économique | 16 |
| Perspective de l'évaluation économique | 16 |
| Horizon temporel | 16 |

| | |
|---|----|
| Quantification des ressources de santé..... | 16 |
| Banque des services médicaux..... | 17 |
| Banque des services pharmaceutiques | 18 |
| Valorisation des ressources..... | 19 |
| Analyses statistiques | 21 |
| Chapitre 4 : Article et résultats | 23 |
| Chapitre 5 : Discussion | 42 |
| Synthèse | 42 |
| Explication des résultats..... | 43 |
| Validité interne..... | 45 |
| Choix du type d'analyse par minimisation de coûts | 45 |
| Valorisation des ressources et de coûts..... | 46 |
| Données manquantes..... | 48 |
| Analyse par intention de traiter | 50 |
| Généralisabilité des résultats..... | 50 |
| Validité externe..... | 50 |
| Comparaison avec la littérature..... | 52 |
| Chapitre 6 : Conclusion..... | 54 |
| Bibliographie..... | 55 |
| Annexe 1 : Cardiovascular Procedure Codes..... | i |

Liste des tableaux

| | | |
|-------------|---|----|
| Tableau I | Principales causes de fibrillation auriculaire | 2 |
| Tableau II | Baseline Characteristics..... | 38 |
| Tableau III | Healthcare Resource Utilization and Unit Costs..... | 39 |
| Tableau IV | Pharmaceutical Costs for Publically Insured Patients..... | 40 |
| Tableau V | Overall Costs..... | 41 |
| Tableau VI | Caractéristiques des patients avec et sans la couverture de l'assurance-médicaments RAMQ..... | 49 |

Liste des figures

| | | |
|----------|---|----|
| Figure 1 | Contribution des différentes catégories de ressources de santé aux coûts directs de la FA à travers le monde..... | 13 |
| Figure 2 | Courbe de Kaplan-Meier présentant l'évolution des patients québécois de AF-CHF en fonction de la probabilité de survie sans survenue de l'issue primaire (mortalité cardiovasculaire) | 46 |

Liste d'abréviations

| | |
|----------|--|
| ACE-I | Angiotensin-converting enzyme inhibitor |
| AF | atrial fibrillation |
| ARB | Angiotensin II receptor blocker |
| AVC | accident vasculaire cérébral |
| BPM | battements par minute |
| CHF | congestive heart failure |
| CLSC | centre de soins de santé communautaire |
| CVE | cardioversion électrique |
| FA | fibrillation auriculaire |
| FÉVG | fraction d'éjection du ventricule gauche |
| IC | insuffisance cardiaque |
| ICD | implantable cardioverter-defibrillator |
| ICD-9-CM | International Classification of Disease-Ninth Clinical Modification |
| ICM | Institut de Cardiologie de Montréal |
| ICT | ischémie cérébrale transitoire |
| IQR | interquartile range |
| LVEF | left ventricular ejection fraction |
| MED-ECHO | Maintenance et exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière |
| NAM | numéro d'assurance-maladie |
| NAV | nœud auriculo-ventriculaire |
| NYHA | New York Heart Association |
| OCCI | Ontario Case Costing Initiative |
| OR | odds ratio |
| QALY | quality-adjusted life year |
| RAMQ | Régie de l'assurance-maladie du Québec |
| SD | standard deviation |
| UK | United Kingdom |
| USA | United States of America |

*À Julie et à mes parents pour leur présence,
leur appui et leur compréhension tout au
long de ce parcours académique*

Remerciements

Je désire d'abord témoigner mon appréciation aux membre du jury pour avoir évalué ce manuscrit. Cet ouvrage a été mené à terme grâce aux efforts concertés des membres d'une merveilleuse équipe. J'adresse en premier lieu mes sincères remerciements à Dr Denis Roy qui m'a fait confiance et a cru en moi dès le début de ce projet. Merci Dr Roy de m'avoir laissé autant de liberté et fourni les moyens afin d'en assurer le leadership.

Ensuite, il m'est un agréable devoir de souligner l'influence et la motivation qu'ont exercées sur moi mes directeur et co-directeur Dr Paul Khairy et Dr Jacques LeLorier. Je suis reconnaissant envers Paul Khairy qui a semé l'idée de cette maîtrise et accepté d'être mon directeur avec tout ce que cela implique. Merci Paul pour ton dévouement, merci d'avoir fait tant pour ce projet. Merci Dr LeLorier pour votre disponibilité, vos encouragements et surtout pour avoir si généreusement partagé votre expertise et votre temps à la co-direction de cette maîtrise.

Mes remerciements vont aussi à Dr Mario Talajic pour avoir supervisé le travail ainsi qu'à Jason Robert Guertin qui m'a grandement aidé à franchir les embûches inhérentes à une analyse économique.

Enfin, toute ma reconnaissance à Sylvie Levesque, biostatisticienne au MHICC (*Montreal Heart Institute Coordinating Center*), qui a participé activement et sans compter les heures à chacune des étapes de ce parcours de recherche. Merci Sylvie pour ta constance, ta rigueur, ton professionnalisme, ta motivation et ton travail acharné. Aussi, j'exprime ma gratitude envers Lucie Blondeau pour avoir si bien pris le relai des analyses en cours de route et envers El Mostafa Khaoua pour son assistance technique.

Frédéric Poulin

Chapitre 1 : Introduction

L'insuffisance cardiaque (IC) est une complication fréquente vers laquelle peut aboutir la plupart des maladies cardiaques. Elle se définit comme un syndrome complexe où la fonction cardiaque anormale conduit vers un état clinique de symptômes de bas débit cardiaque et/ou de congestion pulmonaire ou systémique. Il s'agit d'une cause de mortalité et morbidité prédominante dans les pays industrialisés (1). La fibrillation auriculaire (FA) est quant à elle l'arythmie soutenue la plus commune affectant plus de 5% des patients âgés de plus de 65 ans. Elle est associée à un risque accru d'accident vasculaire cérébral (AVC) et double les risques de mortalité de toute cause (2-6).

Fibrillation auriculaire : Définition et physiopathologie

La FA consiste en une arythmie supraventriculaire caractérisée par une activation auriculaire chaotique inefficace entraînant une détérioration de sa fonction mécanique et un risque de formation de thrombus (7). La réponse ventriculaire est typiquement irrégulière et sa fréquence dépend entre autres des propriétés électrophysiologiques du nœud auriculo-ventriculaire (NAV). L'origine et la perpétuation de cette arythmie sont multifactorielles. Les mécanismes d'arythmogénèse de type activité déclenchée focale, comprenant automaticité anormale et multiples ondes de réentrée, un remodelage électrophysiologique et structurel auriculaire (hypertrophie des myocytes, fibrose interstitielle), l'inflammation, le stress oxydatif ainsi qu'une activation neurohormonale sont impliqués (8).

Étiologies de la fibrillation auriculaire

Les principales étiologies de la FA sont énumérées au tableau I. La FA survient la plupart du temps chez des patients avec une condition cardiaque préexistante telle que l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque ou une pathologie valvulaire.

Tableau I Principales causes de fibrillation auriculaire*

Causes cardiaques

Hypertension

Insuffisance cardiaque

par dysfonction ventriculaire gauche systolique ou diastolique

Incluant les cardiomyopathies hypertrophiques, dilatées et restrictives

Maladie coronarienne athérosclérotique avec antécédent d'infarctus

Valvulopathies sténosantes et régurgitantes

Maladies cardiaques congénitales

Maladie du péricarde

Tumeurs ou thrombus cardiaques

Postopératoire (surtout chirurgie cardiaque)

Maladie de l'oreillette

Secondaire au pacing ventriculaire

Secondaire à d'autres tachycardies supraventriculaires

Incluant tachycardie auriculaire, flutter auriculaire, syndrome de
Wolf-Parkinson-White, ...)

Génétique/familial

Causes non-cardiaques

Apnée du sommeil

Obésité

Consommation excessive d'alcool

Hyperthyroïdie

Maladies pulmonaires (pneumonie, maladie pulmonaire obstructive
chronique, hypertension pulmonaire, embolie pulmonaire)**Idiopathique**

* Adapté de Healey et al. 2011 (9).

Interaction entre la fibrillation auriculaire et l'insuffisance cardiaque

Puisque l'insuffisance cardiaque promeut la fibrillation auriculaire et que la FA aggrave à son tour l'IC, il arrive que ces deux conditions coexistent chez un même patient. En effet, 10 à 50% des patients insuffisants cardiaques souffrent aussi de FA, celle-ci étant d'autant plus fréquente que le statut fonctionnel de l'IC se dégrade (10-16). Dans l'étude de Framingham, l'IC était le plus puissant prédicteur du développement de la FA, multipliant de risque d'environ 5 fois (17).

Les relations entre la fibrillation auriculaire et l'insuffisance cardiaque sont complexes. Ces entités cliniques partagent d'abord des facteurs de risque et des substrats physiopathologiques communs, incluant la fibrose myocardique, une dysrégulation du calcium intracellulaire et une altération de la fonction neuroendocrine. Le lecteur est invité à consulter les travaux de Sanders et al., Ehrlich et al. ainsi que Heist et al. pour leur revue plus exhaustive (18-20).

La pertinence clinique que revêt l'interaction comorbide entre la FA et l'IC se mesure d'autant plus par le fait que la présence de FA agit comme facteur indépendant de mauvais pronostic chez l'insuffisant cardiaque. En effet, grâce à de récents essais cliniques d'envergure en IC, il est raisonnable d'affirmer que la FA est fortement associée à la morbidité et à la mortalité (10, 12, 13, 16, 21, 22). Mamas et al. ont réalisé une méta-analyse des résultats de 7 essais randomisés contrôlés totalisant plus de 30 000 patients insuffisants cardiaques dont environ 14% étaient en FA et 86% en rythme sinusal. Le résultat de leur modèle à effet aléatoire tient compte de l'hétérogénéité importante entre les études et démontre que la présence de FA est associée à une augmentation du risque de mortalité avec un ratio de cotes ajusté pour des facteurs confondants de 1,40 (IC 95% 1,32-1,48, $P < 0,0001$) (23).

Les raisons évoquées sont multiples. Premièrement, une fréquence ventriculaire excessive, une perte de la systole auriculaire, une dyssynchronie auriculo-ventriculaire, une irrégularité des cycles cardiaques ainsi qu'une altération de la perfusion coronarienne entraînent un impact hémodynamique délétère d'autant plus marqué que la fonction ventriculaire gauche diastolique et systolique sont altérées. Une étude prospective de 344 patients atteints d'IC a révélé que le passage en FA résultait en une détérioration clinique et hémodynamique significative (dégradation de la classe fonctionnelle NYHA passant de $2,4 \pm 0,5$ à $2,9 \pm 0,6$; de la consommation maximale en oxygène de 16 ± 5 à 11 ± 5 mL/kg/minute; de l'index cardiaque passant de $2,2 \pm 0,4$ à $1,8 \pm 0,4$ L/m²/minute et du grade de sévérité de l'insuffisance mitrale passant de $1,8 \pm 1,1$ à $2,4 \pm 1,4$) (24). En second lieu, les conséquences cardio-emboliques de la FA et les effets secondaires de la médication anti-arythmique sont proposés pour expliquer l'excès de morbidité et mortalité. Enfin, il demeure aussi possible que la FA agisse comme marqueur d'insuffisance cardiaque plus avancée plutôt que médiateur causal.

Fardeau de la fibrillation auriculaire et de l'insuffisance cardiaque

La fibrillation auriculaire et l'insuffisance cardiaque sont parmi les pathologies cardiovasculaires les plus prévalentes dans l'ère moderne. Des estimations récentes révèlent que plus de 500 000 canadiens souffrent d'IC et que 50 000 nouveaux patients reçoivent le diagnostic annuellement (25). Pour ce qui est de la fibrillation auriculaire, sa prévalence est évaluée à plus de 250 000 canadiens, croissant de façon exponentielle avec le vieillissement de la population (26). Les taux annuels d'hospitalisation pour IC et FA sont de 256 et 583 par 100 000 individus, respectivement (27, 28). De plus, la FA est un facteur causal pour 15 % de tous les cas d'AVC et cette proportion augmente à 25% chez les patients de plus de 80 ans (29). Conséquemment, force est de constater le fardeau considérable imposé sur le système de santé du Québec par ces deux affections. L'intérêt

croissant de la part des cliniciens et décideurs porté envers les évaluations économiques comparant les alternatives thérapeutiques de l'IC et de la FA est donc légitime (30-32).

Traitement de la fibrillation auriculaire associée à l'insuffisance cardiaque

La prise en charge optimale de la combinaison FA et IC nécessite tout d'abord un traitement adéquat de l'IC basé sur les recommandations actuelles (1). Brièvement, du point de vue pharmacologique, il repose sur l'administration d'un traitement associatif incluant un bêta-bloqueur ainsi qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine en cas d'intolérance). Une symptomatologie sévère persistante réfractaire au traitement standard milite en faveur de l'ajout d'un antagoniste de l'aldostérone. Certaines indications permettent de plus l'usage des vasodilatateurs tels que la combinaison de l'isosorbide dinitrate et de l'hydralazine. Les diurétiques sont employés afin de maintenir un état d'euvolémie. Dans les stades plus avancés, les patients avec fraction d'éjection du ventricule gauche (FÉVG) inférieure à 35% qui demeurent en classe fonctionnelle III ou IV de la New York Heart Association (NYHA) et qui ont un intervalle QRS large méritent la considération d'une thérapie de resynchronisation cardiaque à l'aide d'un cardiostimulateur biventriculaire (33). Les bénéfices cliniques (morbidité et mortalité) de cette technologie sont abondamment étayés dans la littérature (34). Pour le patient qui répond aux précédents critères mais qui est en FA, la thérapie de resynchronisation est raisonnable à condition d'avoir une fréquence bien contrôlée sous médication et une durée de QRS supérieure à 150 ms. Enfin, selon les recommandations canadiennes, cette thérapie peut prévenir ou réduire la détérioration de la fonction systolique ventriculaire gauche consécutive à un haut taux de stimulation ventriculaire chez un porteur de cardiostimulateur. Dans le contexte de la FA en IC, cette recommandation s'appliquerait par exemple aux patients nécessitant un cardiostimulateur suite à une ablation du NAV (35).

En plus d'assurer une prévention cardio-embolique à l'aide d'agents antiplaquettaires ou anticoagulants, dont le choix sera modulé selon la stratification du risque embolique et hémorragique (36), le clinicien doit ensuite sélectionner l'une des deux grandes options de prise en charge de la FA soit le contrôle de la fréquence ou le contrôle du rythme. Les objectifs sont d'atténuer les symptômes, de prévenir les visites à l'urgence et les hospitalisations, d'améliorer la qualité de vie et de réduire les complications (accidents emboliques, épisodes d'IC, ...) et la mortalité.

Contrôle de la fréquence

Cette première stratégie vise à contrôler la réponse ventriculaire à l'aide de médicaments qui ralentissent la conduction auriculo-ventriculaire et prolongent la période réfractaire du NAV. Les bêta-bloqueurs et/ou la digoxine sont utilisés en première ligne. Les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques sont théoriquement contre-indiqués en insuffisance cardiaque vu leur effet inotrope négatif. Les 3 agents bêta-bloqueurs approuvés pour utilisation en IC sont le metoprolol, le carvedilol et le bisoprolol. Il a été démontré qu'ils réduisent la mortalité chez les insuffisants cardiaques et qu'ils sont efficaces pour contrôler la réponse ventriculaire de la FA. La combinaison du carvedilol et de la digoxin semble supérieure à leur utilisation en monothérapie (37). Pour le patient hautement symptomatique dont le contrôle de la réponse ventriculaire est réfractaire au traitement pharmacologique, l'ablation du NAV conjointement à l'implantation d'un cardiostimulateur permanent (dont le sujet devient dépendant) représente une alternative efficace et sécuritaire (38). Quelque soit l'approche sélectionnée, contrôle de la fréquence ou du rythme, certains patients requerront l'implantation d'un cardiostimulateur permanent en raison d'une bradycardie excessive (maladie de l'oreillette) exacerbée par la médication.

Contrôle du rythme

Afin de restaurer le rythme sinusal, la procédure initiale de choix est la cardioversion électrique externe (CVE), beaucoup plus efficace que la cardioversion

pharmacologique (39). Cette procédure nécessite une certaine organisation avec des tests sanguins au préalable, le support d'une équipe médicale ainsi qu'un bref séjour hospitalier puisqu'une période d'anesthésie générale suivie d'une surveillance est requise. La fréquence des récurrences de fibrillation auriculaire tentera d'être réduite à l'aide d'agents antiarythmiques. Les seuls antiarythmiques ayant été démontrés efficaces et sécuritaires pour le maintien du rythme sinusal en insuffisance cardiaque avec FÉVG abaissée sont les agents de classe 3 amiodarone (40) et dofetilide (41). Les bénéfices de l'amiodarone sont à balancer contre ses effets secondaires. Les effets adverses extra-cardiovasculaires de l'amiodarone couvrent un large spectre d'organes-systèmes et peuvent être sérieux, ce qui limite son utilisation à long terme. La prévalence d'une réaction indésirable chez les utilisateurs chroniques d'amiodarone orale, quoique moindre si de faibles doses sont utilisées, s'élèvent à environ 15 % à 1 an (42, 43) et près de 50 % à long terme (44, 45), nécessitant l'arrêt du traitement chez environ 20 % d'entre eux (42, 46). Les recommandations quant à la surveillance périodique des effets secondaires de l'amiodarone indiquent la nécessité d'un suivi clinique, paraclinique et biochimique attentif et régulier (consultation en ophtalmologie, tests de fonctions pulmonaires, radiographie pulmonaire, tests de fonctions hépatique et thyroïdienne) (47).

Ensuite, les techniques d'ablation par cathéter gagnent en popularité. Leur but est d'isoler par radiofréquence les veines pulmonaires d'où proviennent des foyers ectopiques initiateurs de l'arythmie. Cette procédure d'une durée de 3 à 5 heures peut être réalisée en ambulatoire (procédure d'un jour) ou nécessiter un séjour hospitalier d'une nuit supplémentaire. Il n'est pas infrequent d'avoir recours à une ou plusieurs procédures supplémentaires en raison de récurrence de FA. Bien que rares, des complications telles qu'une tamponnade cardiaque, un accident embolique, une sténose des veines pulmonaires, une lésion du nerf phrénique et une fistule auriculo-œsophagienne, peuvent survenir (48). L'isolation des veines pulmonaires se destine principalement aux patients souffrant de FA paroxystique symptomatique sans anomalie cardiaque structurelle ayant eu un échec à au moins un antiarythmique (49). L'étude randomisée PABA-CHF a démontré la supériorité

de l'isolation des veines pulmonaires comparé à l'ablation du nœud AV associée à la resynchronisation cardiaque biventriculaire chez un nombre restreint de patients avec insuffisance cardiaque et FA réfractaire au traitement pharmacologique (50). Le paramètre de jugement principal composé du score de qualité de vie, de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes et de la FÉVG était évalué après un suivi de 6 mois. Une analyse récente par l'agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé rappelle le manque d'évidence quant au succès à long terme de cette procédure et à son utilisation chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche systolique (30, 51). Enfin, les techniques chirurgicales de traitement de la FA se basent sur les mêmes principes théoriques et utilisent différentes méthodes d'incision, de radiofréquence ou de cryoablation au sein du tissu auriculaire réalisées de façon concomitante à une chirurgie cardiaque indiquée pour une autre raison principale chez un patient souffrant de FA (52).

Le choix d'une stratégie thérapeutique pour la FA doit être individualisé et dépend de plusieurs facteurs, d'une part reliés au patient (âge, symptomatologie, présence de cardiopathie associée, conduction auriculo-ventriculaire intrinsèque sous-jacente, tolérance à la pharmacothérapie, degré d'activité physique ainsi que la préférence du patient) et d'autre part à la FA (caractère récent de survenue, type et durée et le profil temporel) (53). Il est généralement perçu que la stratégie de contrôle du rythme implique plus d'acharnement de la part du clinicien et l'utilisation davantage de ressources de santé.

Essais cliniques comparatifs : contrôle de la fréquence vs contrôle du rythme

Il est vrai que plusieurs essais cliniques majeurs tendent à démontrer l'absence de supériorité de la stratégie du contrôle du rythme en terme de mortalité, de morbidité et de qualité de vie comparé au contrôle de la fréquence. Le groupe de Testa et al. a d'ailleurs mené une méta-analyse de 5 essais cliniques combinant 5 239 patients avec FA. Une tendance non-significative vers une réduction du risque relatif de mortalité chez les patients

assignés au contrôle de la fréquence par rapport au contrôle du rythme se dégage effectivement de leur analyse (OR 0,87 IC 95% 0,74-1,02, P=0.09) (54). L'extrapolation de ces résultats aux patients avec IC doit demeurer prudente puisque ceux-ci étaient sous représentés (55-59). En effet, certaines sous-études (16, 41, 55) laissaient plutôt présager un bénéfice attribuable au contrôle du rythme chez les IC. Il demeurerait donc un manque à combler dans l'évidence scientifique de qualité se rapportant au groupe de patients avec FA et IC et ce, jusqu'à l'essai clinique *Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure* (AF-CHF) (60). L'essai AF-CHF s'inscrit dans un contexte particulier puisqu'il s'agit de patients chez qui l'amélioration hémodynamique découlant de la restauration et de la préservation du rythme sinusal a potentiellement le plus de chance d'être bénéfique.

Essai AF-CHF

AF-CHF est une étude prospective randomisée multicentrique conçue et pilotée par l'équipe du Dr Denis Roy de l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM) afin de vérifier l'hypothèse selon laquelle une stratégie de contrôle du rythme améliorerait la survie par rapport à celle du contrôle de la fréquence dans une population de patients avec IC par dysfonction systolique (classe fonctionnelle II à IV de la NYHA avec FÉVG \leq 35 % ou classe I avec FÉVG \leq 25 % ou hospitalisation préalable pour décompensation cardiaque) et un épisode significatif récent de FA. Les critères d'exclusion étaient les suivants : FA persistante depuis plus de 12 mois, présence d'une cause réversible pour la FA ou l'IC, IC décompensée dans les 48 heures précédant la randomisation, utilisation d'antiarythmiques pour d'autres types d'arythmies, bloc auriculo-ventriculaire de 2^e ou 3^e degré ou bradycardie au repos $<$ 50 bpm (sans cardiostimulateur en place), histoire de syndrome du long QT, ablation préalable du NAV, transplantation cardiaque anticipée au cours des 6 prochains mois, insuffisance rénale chronique nécessitant une dialyse, femmes en âge de procréer qui n'ont pas recours à un moyen de contraception, espérance de vie de moins de un an et âge de moins de 18 ans. Le protocole prévoyait le recours à une thérapie agressive

afin de restaurer le rythme sinusal et de prévenir les récurrences de FA dans le groupe contrôle du rythme (61). Une CVE à l'intérieur des 6 semaines suivant la randomisation devait être réalisée si les patients demeuraient en FA après une thérapie antiarythmique. Des CVE supplémentaires étaient recommandées si nécessaire. L'échec de ces stratégies conventionnelles conduisait à des traitements non-pharmacologiques additionnels voués au maintien en rythme sinusal tels qu'une procédure chirurgicale de Maze ou l'ablation par cathéter. Le contrôle de la fréquence à l'aide d'agents chronotropes négatifs ciblait une fréquence à atteindre de moins de 80 bpm au repos et de moins de 110 bpm durant un test à la marche de 6 minutes. Le traitement optimal de l'insuffisance cardiaque devait être basé sur les lignes directrices et l'usage d'anticoagulothérapie était recommandé pour tous les patients. Le paramètre d'évaluation primaire était la mortalité de cause cardiovasculaire. Les paramètres secondaires étaient la mortalité de toute cause, l'accident vasculaire cérébral, la décompensation d'IC, l'hospitalisation, la qualité de vie, les coûts de la thérapie et enfin, un paramètre combinant mortalité de cause cardiovasculaire, AVC ou décompensation d'IC.

De 2001 à 2005, un échantillon international de 1376 patients d'âge moyen de 67 ans et formé de 82% d'hommes fut constitué et soumis à la randomisation dans les 123 sites participants. La FÉVG moyenne était de $27 \pm 6\%$ et 31% des patients étaient en classe fonctionnelle III-IV de la NYHA. Le diagnostic cardiovasculaire prédominant était la maladie coronarienne athérosclérotique (48% des patients). L'amiodarone était l'agent antiarythmique favorisé, utilisé chez 82% des patients assignés au groupe du contrôle du rythme à 1 an. Après un suivi moyen de 37 mois, le taux de mortalité de cause cardiovasculaire s'est avéré comparable dans les groupes de contrôle du rythme et de la fréquence (27% versus 25%, risque relatif 1,06; $P=0.59$).

Les critères d'évaluation secondaires prédéfinis de mortalité totale (32% vs 33%), d'aggravation de l'insuffisance cardiaque (28% vs 31%) et d'AVC (3% vs 4%) n'ont pas été significativement différents. À la fin du suivi, la prévalence de la FA était de 20 % dans le bras contrôle du rythme et de 65 % dans le bras contrôle de la fréquence.

Dans cette dernière section du chapitre d'introduction, le candidat à la maîtrise en sciences biomédicales réitère que le choix d'une stratégie thérapeutique demeure un enjeu réel et complexe avec lequel les médecins sont aux prises au quotidien. À preuve, le registre RECORD AF (*Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation*), la première étude de cohorte longitudinale prospective internationale se penchant sur le traitement de la FA paroxystique et persistante et ce, chez 5 604 patients récemment diagnostiqués, a permis de mettre en évidence l'importante hétérogénéité dans le choix d'une stratégie thérapeutique à travers le monde (62). La fréquence d'utilisation du contrôle du rythme est le double de celle du contrôle de la fréquence en Biélorussie, en France, en Italie, en Suisse et en Pologne tandis que cette proportion est inversée, c'est-à-dire que la stratégie du contrôle de la fréquence domine largement celle du rythme, au Danemark, en Corée du Sud, aux Philippines, en Thaïlande, au Royaume-Uni et aux États-Unis. Chez les 1452 patients avec insuffisance cardiaque, 48% recevait un traitement ciblant le contrôle du rythme et 52% le contrôle de la fréquence

En somme, compte tenu de l'équivalence thérapeutique démontrée entre les deux stratégies communément employées chez les patients avec FA et IC, nous croyons que leur évaluation économique a le potentiel d'influencer la prise en charge au sein de cette importante cohorte. Si une stratégie s'avère moins coûteuse, son choix pourrait permettre des économies substantielles aux systèmes de santé à travers le monde.

Chapitre 2 : Évaluation économique et fibrillation auriculaire

Les évaluations économiques en santé

Dans le contexte actuel d'inéquation entre les besoins croissants en matière de soins de santé et les ressources disponibles, les évaluations économiques peuvent aider les décideurs à déterminer quelles sont les allocations optimales. Le champ de la pharmacoéconomie a une histoire relativement récente mais émerge de plus en plus comme un élément nécessaire à adjoindre aux analyses d'efficacité. Ceci reflète le fait que les coûts s'intègrent désormais comme un facteur important dans les décisions médicales afin de promouvoir l'efficience et l'équité.

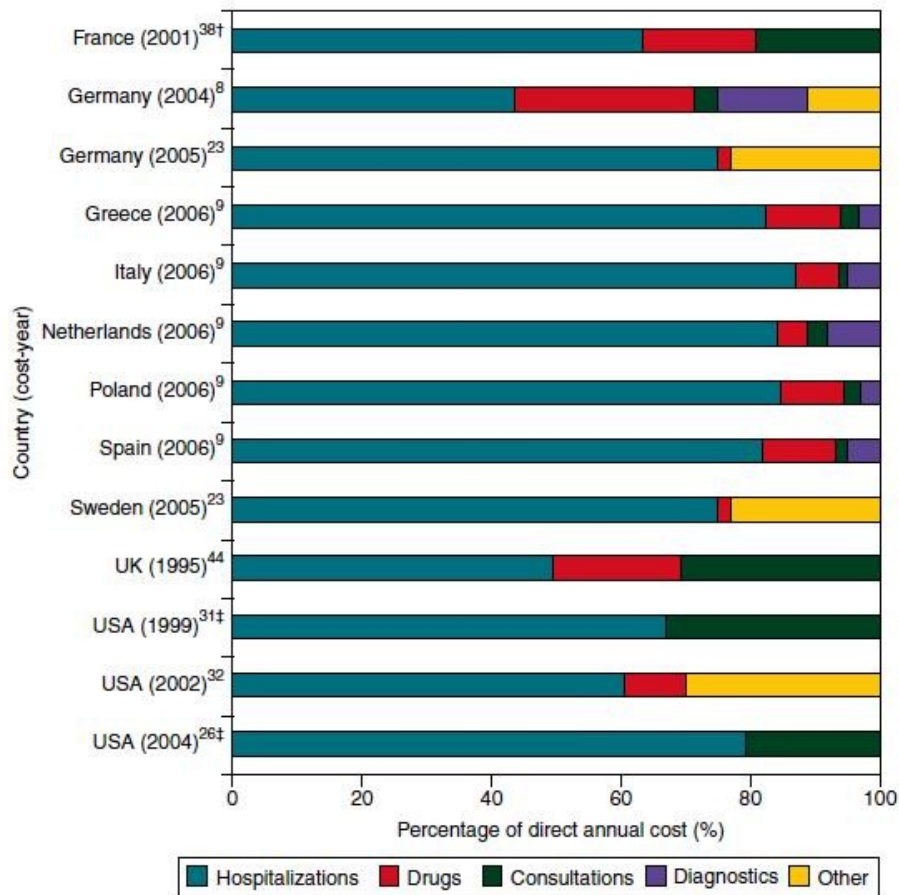
Une analyse économique standard compare les coûts de chacune des alternatives et leurs conséquences. Plusieurs types d'évaluations économiques sont reconnus. En premier lieu, l'analyse coût-efficacité permet de mettre en relation la différence de coûts engendrés par une option par rapport à une autre avec les bénéfices supplémentaires de santé, exprimés en unité naturelle (p.ex. années de vie sauvées, nombre de cas de cancer détectés) qui en découlent. Ensuite, l'analyse de coûts (ou minimisation des coûts) considère que les alternatives sont équivalentes du point de vue de leur efficacité en ce qui a trait aux facteurs pertinents à la décision et qu'elles ne diffèrent que par les coûts qu'elles mettent en œuvre. Ce type d'évaluation économique est valide à la seule condition que l'équivalence clinique des interventions sous étude ait été convenablement établie par une approche crédible. Les autres types d'analyses économiques principales sont les suivantes : coût-utilité, coût-avantage et coût-conséquences. Leur description dépasse la portée du présent ouvrage.

Les coûts de la fibrillation auriculaire

Les coûts associés à la prise en charge d'un patient atteint de FA sont considérables. Une revue systématique incluant 37 études a estimé que le montant se situe

entre 10 100 et 14 200 dollars américains par patient-année aux États-Unis (63). En Europe, le coût global annuel moyen par patient s'élève à près de 3 000 euros (64, 65). Les soins hospitaliers et les procédures interventionnelles constituent le principal poste de dépenses, représentant environ 50 à 70% des coûts moyens totaux (figure 1) (63).

Figure 1 Contribution des différentes catégories de ressources de santé aux coûts directs de la FA à travers le monde*



*

Tirée de Wolowacz et al. 2011 (63)

Plusieurs groupes se sont d'ailleurs interrogés sur la question de l'approche thérapeutique à favoriser afin de mieux restreindre cette escalade de coûts. Jusqu'à présent, les efforts afin d'évaluer l'aspect coût-efficacité des différentes options de traitement de la FA reposent surtout sur des techniques d'analyse décisionnelle (66-68). Dans ces études, l'évolution de la maladie est décortiquée en différents états de santé et en différentes options concurrentes pour le clinicien. Des modèles sont construits afin de représenter des probabilités de transition entre ces états, basés sur les meilleures données disponibles dans la littérature. Chacun de ces états est valorisé de conséquences et de coûts. Aussi exhaustifs tentent-ils d'être, ces modèles demeurent limités en ce que les maladies qu'ils représentent sont généralement plus complexes que les scénarios élaborés et les assumptions du modèle, parfois questionnables. En bref, nous constatons qu'il existe des lacunes à combler dans l'évidence scientifique entourant les aspects coût-efficacité des stratégies contemporaines de gestion de la fibrillation auriculaire, notamment au sein de la cohorte de patients atteints d'insuffisance cardiaque, importants générateurs de coûts. Cette littérature est actuellement éparse et hétérogène autant au niveau des méthodologies employées que des résultats obtenus.

Objectifs

L'objectif principal du présent ouvrage est mener une comparaison des coûts engendrés par les patients soumis aux stratégies de traitement par contrôle de la fréquence versus contrôle du rythme au cours de l'étude AF-CHF. L'objectif secondaire nécessaire pour arriver à nos fins consiste à exploiter une grande banque de données administratives populationnelle québécoise afin de quantifier rigoureusement les ressources de santé consommées par une cohorte contemporaine d'envergure de patients atteints de fibrillation auriculaire et d'insuffisance cardiaque.

Chapitre 3 : Méthodologie

Population à l'étude

Le présent ouvrage se limite aux 304 patients québécois de l'étude, ce qui représente 22% de la cohorte internationale de AF-CHF. Le régime public d'assurance-maladie du Québec (RAMQ) offre à ces patients une couverture de soins de santé universelle, englobant tous les services médicaux et hospitalisations rendus en milieu hospitalier, en clinique externe et en clinique privée. L'avantage conféré par la possibilité d'avoir accès aux banques de données de la RAMQ contenant les informations d'utilisation des ressources de santé d'un degré de détail inégalé et ce, pour chaque patient individuellement, était perçu comme à ce point important qu'il nous a amené à prioriser la précision de l'analyse de coûts plutôt que la plus grande puissance statistique et la transférabilité des résultats qu'aurait permis une étude basée sur l'ensemble des 1376 patients de AF-CHF. À cette justification méthodologique s'ajoute celle de la faisabilité. En effet, le champ des analyses économiques menées en parallèle aux essais cliniques randomisés internationaux est un domaine d'expertise émergent et l'approche idéale qu'il convient d'adopter afin de tenir compte de l'hétérogénéité de l'utilisation des ressources et de leurs coûts à travers les pays est incomplètement définie (69, 70). La difficulté associée au recueil de données économiques à travers les pays et à leur analyse statistique est incontestable. En pratique, colliger les coûts unitaires à partir de sources fiables pour chacun des 10 pays d'Amérique et d'Europe ayant participé à AF-CHF représentait donc à notre sens une tâche fastidieuse, qui était peu susceptible d'être menée à bien en délai opportun.

Des 310 patients québécois de AF-CHF, 6 furent exclus dès la constitution des banques de données par la RAMQ puisque lors du processus visant à identifier de façon formelle les personnes à jumeler, ils ne répondaient pas à une des normes de base de la RAMQ, c'est-à-dire posséder un numéro d'assurance-maladie (NAM) en vigueur. Un NAM n'est plus en vigueur lorsqu'il n'a pas été renouvelé au moment où il aurait dû l'être (p.ex. négligence, déménagement sans en aviser la RAMQ, etc.).

Méthodes d'évaluation économique

Type d'évaluation économique

Le type d'analyse par minimisation de coûts a été retenu puisque l'essai international AF-CHF de conception et de puissance adéquates nous fournissait une démonstration de haute qualité quant à l'absence de différence significative entre les 2 stratégies à l'étude.

Perspective de l'évaluation économique

Différentes perspectives peuvent être choisies en fonction du public visé par l'analyse économique. Selon le point de vue adopté, les ressources et les coûts inclus dans l'analyse ainsi que les résultats et les conclusions varieront. La perspective du présent ouvrage se veut la plus large possible et se place dans le contexte décisionnel d'un tiers agent payeur, nommément le Ministère de la Santé du Québec. Bien que toujours pertinente et englobante, la perspective sociétale n'a pu être retenue en raison des limitations inhérentes à la quantification et la valorisation de certaines ressources telles que les dépenses non médicales, le temps perdu, la perte de productivité, les aidants, etc.

Horizon temporel

L'horizon temporel se limite à la période de participation à l'étude. La période d'extraction des données économiques est donc individualisée et spécifique à chaque patient afin de couvrir l'intervalle entre son recrutement et la fin de son suivi dans AF-CHF.

Quantification des ressources de santé

La quantification de l'utilisation des ressources de santé se vaudra exhaustive incluant les hospitalisations, les visites à l'urgence, les actes ambulatoires, les procédures cardiovasculaires ainsi que la consommation de médicaments. Elle sera rendue possible

grâce au recours aux banques de données administratives acquises auprès de la RAMQ regroupant les services médicaux et pharmaceutiques reçus par les 304 patients québécois de l'étude et couvrant la période de suivi de AF-CHF (2001-2008). Rappelons que cet outil exploite la banque de facturation à l'acte des professionnels, donc les demandes de paiement transmises par ceux-ci. L'exactitude de cet outil a été bien validée pour la recherche pharmacoépidémiologique (71, 72). Il y a raison de croire qu'il permet une évaluation complète des ressources utilisées puisque la rémunération des professionnels y est liée. Chaque acte médical facturé y est abondamment détaillé.

Banque des services médicaux

Parmi les informations contenues dans la banque des services médicaux, mentionnons l'âge et le sexe du bénéficiaire, la date de naissance, le NAM, la spécialité du professionnel, le code d'acte, la date du service, le code de diagnostic, le type d'établissement (centre hospitalier, cabinet privé, clinique privée, centre accueil, laboratoire de radiologie, laboratoire privé, CLSC), le type d'unité de soins (clinique externe, unité de courte durée et spécialisée, unité de longue durée, unité de soins coronariens et de soins intensifs, urgence), le montant facturé, le nombre d'actes, et ce pour chacun des quelques 60 000 actes facturés figurant dans la présente banque. La nomenclature des codes de diagnostics adhère à la classification internationale des maladies – 9^e révison (ICD-9-CM).

Le nombre d'hospitalisations ainsi que leur durée ont été déterminé à l'aide de l'algorithme de Monfared et al. (73). Celui-ci énonce que les réclamations RAMQ consécutives dans un centre hospitalier constituent une même hospitalisation. De plus, une interruption entre 2 ensembles de réclamations inférieure ou égale à 7 jours est considérée comme faisant partie de la même hospitalisation. Cet algorithme a en effet permis d'estimer le nombre et les durées d'hospitalisations chez 3678 patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique avec une excellente corrélation avec le système MED-ECHO (Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière), considéré comme référence.

Les procédures cardiaques étaient identifiées à l'aide de leur code ICD-9-CM résumés à l'annexe 1 (74). Les cahiers d'observation-patient complétés par les investigateurs locaux durant l'étude AF-CHF ont été utilisés à des fins de validation pour certains codes servant à identifier des procédures telles que les cardiostimulateurs biventriculaires, les défibrillateurs cardiaques implantables et les procédures électrophysiologiques d'ablation. En effet, nous avons voulu nous assurer que nous capturons fidèlement ces procédures à l'aide de l'outil de la banque RAMQ, puisque certaines étaient d'apparition relativement récente et les codes qui leur sont associés ont soit changé, sont apparus, ou ont été utilisés de façon non-uniforme pendant la période où s'est tenue AF-CHF.

Les visites à l'urgence étaient restreintes à celles sans séjour d'une nuit. Les visites à l'urgence suivies de réclamation additionnelle le lendemain ou d'une admission à l'hôpital étaient plutôt considérées dans la catégorie des hospitalisations.

Enfin, les réclamations médicales ne se qualifiant pour ni l'une ou l'autre des définitions d'hospitalisations ou de visites à l'urgence étaient rassemblées dans la catégorie "autres visites médicales ambulatoires".

Une visite était considérée comme "cardiovasculaire" si au moins une des catégories de diagnostics suivantes était codée : arythmiques (ICD-9-CM 426.x - 427.x), emboliques (ICD-9-CM 434.x - 436.x), insuffisance cardiaque (ICD-9-CM 428.x) ou autres diagnostics cardiovasculaires (ICD-9-CM 390.x - 425.x; 429.x).

Banque des services pharmaceutiques

Outre les données d'identification de la personne assurée, le fichier des services pharmaceutiques inclut entre autres les informations sur la période d'admissibilité au programme d'assurance-médicaments, la date du service, le code de facturation, le code de dénomination commune, le code de forme, le code teneur, la durée du traitement, la quantité du médicament, la spécialité du prescripteur, les frais de service autorisé (honoraires du pharmacien), le montant autorisé du médicament, le coût brut, le montant

de coassurance, le montant de franchise, la contribution du bénéficiaire et le montant du paiement RAMQ.

Au Québec, les patients âgés de plus de 65 ans bénéficient de la couverture de l'assurance-médicaments de la RAMQ tandis que ceux âgés de moins de 65 ans y sont éligibles à condition de ne pas avoir accès à un régime privé d'assurance-médicaments. Pour remédier au fait que les informations relatives aux services pharmaceutiques n'étaient pas disponibles chez cette minorité de patients non-assurés par la RAMQ, leur consommation de médicaments a été assumée comme équivalente à celle des patients assurés par la RAMQ.

Valorisation des ressources

Les coûts associés aux services professionnels rendus lors des hospitalisations, des visites à l'urgence, des visites ambulatoires et des procédures ont été extraits directement de la banque de données RAMQ. Or, les honoraires sont la seule information de coût figurant dans cette banque. Les coûts des hospitalisations et des procédures cardiaques ont été estimés à partir des données 2006-2007 de l'outil Ontario Case Costing Initiative (OCCI) (75). L'année 2006 a été retenue puisqu'elle se situe environ à la mi-temps du suivi de AF-CHF. L'OCCI, une initiative du Ministère de la Santé de l'Ontario, collige des informations cliniques et des données de coûts auprès de 47 hôpitaux ontariens. Les montants incluent les coûts directs encourus pour les soins aux patients (soins infirmiers, imagerie diagnostique, pharmacie, laboratoire diagnostique) ainsi que les frais généraux hospitaliers (*overhead costs*). Les salaires professionnels ne sont pas comptabilisés. Cet outil accessible permet d'établir des coûts journaliers d'hospitalisation (*per diem*) spécifiques à chaque diagnostic d'intérêt. Les données de l'OCCI sont considérées comme étant représentatives du système de santé canadien (76).

Le coût d'une visite à l'urgence a été estimé à 308 \$, basé sur le rapport financier annuel 2009 de l'ICM et sur les coûts de tests de routine.

Le coût unitaire de l'OCCI était attribué spécifiquement à chacun des types de procédures cardiovasculaires. Toutefois, à l'encontre des autres procédures cardiaques, les données de l'OCCI pour la chirurgie de pontages coronariens, la chirurgie valvulaire et la transplantation cardiaque sont présentées sous forme d'un coût global moyen par cas incluant un séjour hospitalier moyen, combinant ainsi les coûts procéduraux et hospitaliers. Puisque les coûts journaliers d'hospitalisation avaient prévu être quantifiés de façon indépendante, selon la méthode décrite ci-avant, il a fallu imaginer une stratégie afin d'éviter la duplication de coûts pour les hospitalisations au cours desquelles une de ces trois procédures étaient réalisées. Le coût global moyen unitaire de l'OCCI a donc été exclusivement assigné à une telle admission sans attribuer un coût *per diem* à chacune des journées comme pour les autres hospitalisations. Par exemple, le coût octroyé par l'OCCI à une chirurgie de pontages coronariens était de 20 865 \$, ce qui inclut un séjour moyen de 9 jours; celui d'une chirurgie valvulaire de 30 840 \$, pour un séjour moyen de 11 jours et une transplantation cardiaque, 107 248 \$, pour un séjour moyen de 31 jours. Pour chacune des hospitalisations impliquées, nous avons pris le soin de vérifier dans la banque RAMQ si sa durée réelle était différente de la durée moyenne assumée par le calcul de coût de l'OCCI. Lorsque c'était le cas, le coût de l'OCCI était simplement ajusté afin de tenir compte de cette différence en y additionnant ou soustrayant le montant des *per diem* cardiovasculaires correspondant à la différence de durée.

Les coûts associés aux stimulateurs biventriculaires et aux procédures d'ablation par cathéter des veines pulmonaires ont été obtenus à partir de deux évaluations des technologies de la santé ontariennes (32, 77).

Vaste et diversifiée, l'étendue des actes médicaux faisant partie de la catégorie "autres visites médicales ambulatoires" – pensons aux différents types de visites médicales ambulatoires ainsi qu'aux actes et aux procédures médicaux de toute sorte à visée diagnostique ou thérapeutique – a rendu la tâche de leur attribuer à chacun un coût individuel difficilement réalisable. Pour cette raison, le coût unitaire de ces actes se limite au montant réclamé par le médecin tel qu'il figure dans la banque RAMQ.

Enfin, pour ce qui est du coût des médicaments, nous avons retenu pour notre analyse le montant du paiement de la RAMQ. Celui-ci inclut les honoraires professionnels du pharmacien ainsi que le montant autorisé du médicament; il exclut la contribution du bénéficiaire.

Connaissant précisément la date de survenue de chacun des items de soins de santé consommés durant l'essai clinique, leurs coûts ont pu être ajustés en valeurs canadiennes 2009 selon l'indice des prix à la consommation pour les soins de santé (78).

Analyses statistiques

Les méthodes statistiques qui seront employées afin de comparer l'utilisation des ressources et les coûts méritent quelques précisions. Mentionnons d'entrée de jeu que la distribution de coûts sera sans doute déviée à droite. En effet, il n'y a pas réellement de limites aux coûts maximaux. Un nombre restreint de patients encourront vraisemblablement un excès de coûts relativement à des complications ou à des procédures onéreuses telles que la transplantation cardiaque, par exemple. L'application de la plupart des méthodes statistiques traditionnelles est conditionnelle à une distribution normale des données. En l'absence de cette assumption, une transformation logarithmique ou la troncation des données sont parfois utilisées afin de rapprocher les données d'une distribution normale et de pouvoir appliquer un test paramétrique usuel tel que le test T de student pour la comparaison de 2 moyennes. De plus, les tests non-paramétriques peuvent être utilisés mais tendent eux-aussi à sous-estimer l'impact des observations ayant des coûts très élevés (79). Plus approprié, l'analyse de rééchantillonnage *bootstrap* contourne ces limitations. Cette méthode non-paramétrique décrite en détails par Desgagné et al. a été retenue dans le présent ouvrage puisqu'elle n'assume pas la normalité de la distribution des données ni l'égalité de leur variance (80). Elle utilise les données originales sans transformation et tient en compte le fait qu'elles soient asymétriques. Les deux stratégies de gestion de la FA ont été comparées selon le principe intention de traiter.

L'évaluation économique de l'étude AF-CHF est une sous-étude pré-spécifiée approuvée par les comités institutionnels d'examen des centres participants. Tous les patients ont fourni leur consentement écrit conformément aux principes d'éthique de la recherche.

Chapitre 4 : Article et résultats

Cet article original est soumis au *Canadian Medical Association Journal* et est actuellement en révision.

Contribution des auteurs :

Frédéric Poulin : Implication active au cours de chacune des étapes du processus de recherche. Conception du devis de l'évaluation économique, planification du déroulement de l'étude, réalisation de la recherche, collaboration à l'extraction des données à partir des banques de données RAMQ et des cahiers d'observation-patient de l'étude, analyse et interprétation des données et rédaction du manuscrit.

Paul Khairy : Conception du devis, direction générale et correction de l'article.

Jacques LeLorier : Conception du devis, co-direction générale et correction de l'article.

Denis Roy : Supervision de la recherche et correction de l'article.

Sylvie Levesque : Extraction des données de la banque RAMQ et des cahiers d'observation-patient, analyse des données.

Mario Talajic : Supervision de la recherche et correction de l'article.

Jason R Guertin : Candidat au Doctorat en sciences biomédicales ayant collaboré à la conception de la méthodologie économique, à l'analyse et à l'interprétation des données ainsi qu'à la correction de l'article.

***Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure:
a Cost Analysis of Rate Versus Rhythm Control Strategies***

Frédéric Poulin, MD^a; Paul Khairy, MD, PhD^{a,b}; Denis Roy, MD^a; Sylvie Levesque,
MSc^b;

Mario Talajic, MD^a; Jason R Guertin, MSc^c; Jacques LeLorier, MD, PhD^{a,c};
on behalf of the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial
investigators

^aMontreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, Canada

^bMontreal Heart Institute Coordinating Center (MHICC), Montreal, Canada

^cCentre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Canada

Short title: Cost analysis of rate versus rhythm control

Word count: 2480 (excluding abstract, figures, tables, references)

Number of tables: 4

Potential conflicts of interest: None

Financial support: The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research.

Correspondence: Dr. Paul Khairy, Montreal Heart Institute, 5000 Belanger St. E.,

Montreal, QC, Canada, H1T 1C8; Tel: (514) 376-3330

Abstract

Background: Atrial fibrillation is common in patients with heart failure. Rhythm and rate-control strategies are associated with similar efficacy outcomes. We compared the economic impact of the two treatment strategies in patients with atrial fibrillation and heart failure.

Methods: In a pre-specified substudy of the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure trial, healthcare expenditures of patients from Quebec were analyzed from a single-payer perspective using a cost-minimization approach. In-trial resource utilization including hospitalizations, procedures, emergency department visits, outpatient encounters, and medications were estimated from Quebec Health Insurance Board administrative databases supplemented by disease-specific costs from the Ontario Case Costing Initiative.

Results: A total of 304 patients were included, age 68 ± 9 years, 86% male, ejection fraction $26\pm 6\%$. Baseline characteristics were similar in rhythm (N=149) and rate-control (N=155) groups. Arrhythmia-related costs accounted for 45% of total expenditures. Rate-control patients had fewer cardiovascular procedures (146 versus 238, $P<0.001$), driven by fewer cardioversions, and lower costs related to antiarrhythmic drugs ($\$48\pm 203$ versus $\$1319\pm 1058$ per patient, $P<0.001$). However, these differences were offset by trends towards higher expenditures due to hospitalizations for non-cardiovascular diagnoses, implantable cardiac arrhythmia devices, and non-cardiovascular drugs with rate-control. Overall, the total cost per patient was similar with rate and rhythm-control strategies ($\$78\,767\pm 79\,568$ versus $\$72\,764\pm 72\,800$, $P=0.49$).

Interpretation: In patients with atrial fibrillation and heart failure, rate control is associated with fewer cardiovascular procedures, most notably cardioversions, and less expensive cardiovascular drugs. However, arrhythmia-related costs account for less than half of all healthcare expenditures and overall costs are similar with the two strategies.

Key words: atrial fibrillation; heart failure; rhythm control; rate control; cost analysis

Introduction

Atrial fibrillation and heart failure are two of the most common cardiovascular diseases of the modern era. They are estimated to afflict 250 000 and 500 000 Canadians,(1) respectively, with prevalence rates that are anticipated to dramatically increase over the next decades.(2, 3) These conditions often coexist, as heart failure promotes atrial fibrillation and atrial fibrillation aggravates heart failure.(4) Associated healthcare resource utilization is substantial. According to U.S. statistics, heart failure is responsible for more than 1 million hospital admissions annually and the economic burden attributed to atrial fibrillation and heart failure has been estimated to reach \$6.7 and \$39.2 billion per year, respectively.(5, 6)

The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial compared rhythm versus rate-control treatment strategies for atrial fibrillation in patients with congestive heart failure.(7) After a mean follow-up of 37 months, no differences were found in primary and secondary efficacy end-points, including cardiovascular death and all-cause mortality. It has yet to be determined how cost considerations may influence management decisions and healthcare policies. We, therefore, sought to quantify and compare the economic impact associated with rhythm versus rate-control treatment strategies in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure using a cost-minimization approach.

Methods

AF-CHF study

Efficacy data were derived from the AF-CHF trial.(7) The study design has been previously described.(4) In short, 1376 patients from 123 centers were randomized to rhythm versus rate-control strategies. Inclusion criteria consisted of electrocardiographically documented atrial fibrillation, left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$, and New York Heart Association functional (NYHA) class II to IV

symptoms within 6 months of randomization or class I symptoms if the ejection fraction was $\leq 25\%$ or if the patient was hospitalized for heart failure in the previous 6 months.

Rhythm-control was attempted with electrical cardioversion combined with antiarrhythmic drug therapy (class III agents), and additional non-pharmacologic therapy in refractory patients (e.g., surgical or catheter ablation). It was recommended to attempt at least two electrical cardioversions during the first 3 months, if necessary to obtain sinus rhythm. Rate-control was primarily achieved with atrioventricular nodal blocking drugs (mainly beta-blockers and digoxin) or pacemakers with catheter ablation of the atrioventricular node.

Patient selection

The cost analysis focused on the subgroup of patients from Quebec, Canada. In Quebec, all medical acts and hospitalizations are covered by a universal health insurance plan. Physicians are reimbursed for medical services provided in hospitals or private clinics by the Quebec Health Insurance Board (Régie de l'assurance maladie du Québec [RAMQ]). Exhaustive healthcare services data are available through population-based RAMQ administrative databases. The RAMQ database contains records on all patients who contacted the health care system, as inpatients or outpatients. Diagnostic codes adhere to the International Classification of Disease-Ninth Clinical Modification (ICD-9-CM). All patients over the age of 65 are covered by the RAMQ medication insurance plan, and those under 65 receive pharmaceutical coverage by RAMQ if they do not have access to a private plan. Diagnostic and procedural codes have been previously validated, as has reliability of the RAMQ database for pharmacoepidemiological research.(8, 9)

For the current analysis, medical claims and pharmaceutical databases were obtained from 2001 to 2008 to encompass the entire AF-CHF study period (ending June 30th, 2007). This cost analysis was a pre-specified AF-CHF substudy approved by each participating center's institutional review board. All patients provided written informed consent.

Economic Evaluation

The perspective adopted is that of a single payer agent, the Quebec Ministry of Health. Direct medical costs included were hospitalizations, cardiac procedures, emergency department visits, all other ambulatory medical encounters, and medications. Temporal horizon was limited to time spent by each patient while under observation. The two arms were compared using the intention-to-treat principle.

Resource use and cost

In-trial healthcare costs were inflated to 2009 Canadian values according to consumer price indices for healthcare.(10) The cost of hospitalizations and cardiac procedures were estimated using 2006-2007 data from the Ontario Case Costing Initiative (OCCI).(11) OCCI collects patient-level clinical and cost data from 47 Ontario hospitals classified by case mix group according to standardized case costing methodology. This methodology was developed by the OCCI and is primarily based on information management guidelines from the Canadian Institute for Health Information and Ontario Healthcare Reporting Standards from the Ministry of Health and Long-Term Care. It includes direct costs incurred by the provision of patient care as well as hospital-related overhead expenses. Hospital discharges are characterized by diagnoses similar to Medicare's diagnosis-related groups. Professional fees are typically not included. OCCI is considered representative of the Canadian health care system as a whole.(12)

Hospitalizations and emergency department visits

Number of hospitalizations and in-hospital length of stay were estimated using medical claims from RAMQ and a previously validated algorithm.(13) It has been shown that length of stay can be accurately inferred on the basis of the assumption that consecutive claims are considered to have been filled during the same hospitalization. A hospitalization was considered "cardiovascular" if at least one of the following diagnostic

categories was coded: arrhythmias (ICD 426.x - 427.x), embolism (ICD 434.x - 436.x), heart failure (ICD 428.x) or other cardiovascular diagnoses (ICD 390.x - 425.x; 429.x). Emergency department visits were restricted to those without an overnight stay. Emergency department visits associated with hospital admissions or additional claims on the following day were considered hospitalizations and costed as such.

Disease-specific per diem costs were calculated by dividing OCCI average total costs per hospitalization by average length of stay. Per diem costs for non-cardiovascular diagnoses were considered to be \$1380 based on OCCI's 50 most frequent case-mix groups. Each emergency department visit was assigned a cost of \$308 based on the Montreal Heart Institute's (AF-CHF coordinating center) 2009 annual financial report and on estimated costs for routine blood tests, chest x-ray, and electrocardiograms. Physician claims not qualifying as emergency department visits or hospitalizations were considered "other ambulatory medical encounters". Since it is not feasible to attribute a unit cost to the wide range of ambulatory non-cardiac procedures and diagnostic acts, costs were limited to physician claims in the RAMQ database.

Cardiac procedures

Cardiac procedures were identified in the RAMQ database by their ICD-9-CM codes.(14, 15) To account for the possibility that several physicians may be involved in a given procedure, only one procedure was retained if more than one claim with the same code was made on the same day. Case report forms completed by local investigators were used to validate codes for biventricular pacemakers, implantable cardioverter-defibrillators, and ablation procedures. The OCCI unit cost was used for each cardiovascular procedure. Unlike other procedures, OCCI data for coronary artery bypass graft surgery, valve surgery, and cardiac transplantation provide an average total cost per case for an average hospital length of stay, merging procedural and hospitalization costs. In order to avoid duplication of hospitalization costs, admissions involving one of these 3 procedures were exclusively assigned the OCCI unit cost, with no separate costing for the hospitalization. For example, the cost attributed to coronary

artery bypass graft surgery was \$20 865, which includes a mean inpatient stay of 9 days; valve surgery costs were \$30 840, for a mean stay of 11 days; and cardiac transplantation was assigned a cost of \$107 248, for a mean stay of 31 days. When the actual length of stay for an individual hospitalization was different than the mean OCCI value, costs were adjusted by adding or subtracting corresponding cardiovascular per diem costs. Costs associated with biventricular pacemakers and catheter ablation for pulmonary vein isolation were not available from OCCI and were, therefore, derived from two Ontario Health Technology analyses.(16, 17) Biventricular pacemakers with defibrillator capacities were assumed to incur the same costs as implantable cardioverter-defibrillators. Costs associated with physician services during emergency department visits, hospitalizations, and procedures were directly retrieved from the RAMQ database.

Medications

The RAMQ pharmaceutical services database served as the primary data source for all publically insured patients. The pharmaceutical consumption of privately insured patients was assumed to be equivalent to that of RAMQ insured patients. RAMQ payments include the pharmacist's professional fee and the authorized medication cost. Patient co-payments were excluded.

Statistical analysis

Categorical variables are expressed as frequencies and percentages. Continuous variables are summarized by mean±standard deviation or median and interquartile range (25th, 75th percentile) depending on normality of distribution. Comparisons between rhythm and rate-control groups were analysed using Pearson's chi-square tests for categorical variables and Student's *t*-test for continuous data. Freedom from cardiovascular death was estimated by the Kaplan–Meier product limit method and difference assessed by the log-rank test. The bootstrap resampling method was used to compare healthcare resource use and costs due to the non-normality of data distribution.(18) A level of significance of 0.05 was set for all analyses. All statistical

analyses were conducted using SAS version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

Role of the funding source: The study was funded by the Canadian Institutes of Health Research, which had no role in the design, conduct, or reporting of the study or in the decision to submit the paper for publication.

Results

Baseline characteristics

Among the 1376 patients enrolled in the AF-CHF trial, 310 were from Quebec. Six patients were excluded due to expired RAMQ files at the time of data extraction (e.g., out-of-province relocation). The study population consisted of the remaining 304 patients, 155 of whom were randomized to rate-control and 149 to rhythm-control. Mean follow-up was 39 and 42 months, respectively ($P=0.22$). Baseline clinical characteristics are depicted in Table 2. Consistent with the main trial results, cardiovascular mortality in the subgroup of patients included in this economic analysis was similar in patients randomized to rhythm versus rate-control ($P=0.17$).

Healthcare resource utilization and costs

Table 3 summarizes healthcare resource utilization by treatment group and associated unit costs. Over the course of the study, there were 1070 hospitalizations: 564 in rate-control and 506 in rhythm-control groups, resulting in 5 213 and 4 414 hospitalization days ($P=0.36$). Cardiovascular diagnoses accounted for 80% and 84% of hospitalization days in rate and rhythm-control groups, respectively ($P<0.001$). Cardiovascular procedures were more frequently performed in the rhythm-control group, driven by a higher number of electrical cardioversions. A non-significant trend suggested more biventricular pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the rate-control group. The number of emergency department visits was similar, with

cardiovascular diagnoses accounting for 25% and 28% of these visits in rate and rhythm-control groups, respectively (P=0.46). Other ambulatory medical encounters were likewise evenly distributed between the two groups. A cardiovascular diagnosis was responsible for nearly half of these claims (47.8% versus 49.7% in rate versus rhythm-control groups, respectively). As summarized in Table 4, pharmaceutical expenditures were also similar for the 227 publically insured patients in the rate and rhythm-control groups. The mean total direct medical cost per patient, shown in Table 5, was estimated at \$78 767 with rate-control versus \$72 764 with rhythm-control (P=0.49).

Arrhythmia and heart failure-related costs

The proportion of hospitalizations that included an arrhythmia diagnosis was 31% with rate and 35% with rhythm-control, respectively (P=0.21). Considering only arrhythmia-related costs, difference in expenses remained non-significant (\$34 538 per patient with rate versus \$34 620 with rhythm-control; P=0.99). Costs related to hospitalizations for arrhythmias were similar (12.8 and 12.6 days per patient with rate versus rhythm-control, respectively; P=0.92; \$19 684±27 262 versus \$20 738±32 680 per patient; P=0.76). Costs related to hospitalizations for heart failure were likewise similar in the two groups (13.9 and 12.3 days per patient with rate versus rhythm-control, respectively; P=0.57; \$19 989±37 015 versus \$18 358±31 820 per patient, P=0.68).

Interpretation

Our results indicate that rhythm and rate-control treatment strategies for atrial fibrillation in the setting of heart failure are associated with similar total direct healthcare costs. Strengths of the current study include the comprehensive RAMQ database that covers the full continuum of medical services, from ambulatory to hospital-based care, and captures all encounters with the healthcare system, including those not included in case report forms. Underreporting of services is unlikely in RAMQ databases, since physician remuneration is based on these claims. Moreover, actual professional fees billed to third-party payers are measured directly as opposed to modeled. Similarly,

pharmaceutical service costs are limited to actual prescriptions dispensed to patients by the pharmacist as opposed to any prescription, whether or not received.

Our findings refute the hypothesis that rhythm-control is associated with greater costs as a result of antiarrhythmic drug therapy and more numerous hospital admissions for recurrent atrial fibrillation and cardioversions. These potential additional costs were offset by factors such as increased costs for non-cardiovascular hospitalizations, additional implantable cardioverter-defibrillators, and non-cardiovascular drugs in the rate-control group (\$4 342±8 566 versus \$3 835±4 225 per patient, P=0.65).

Our patient population was characterized by substantial morbidities, as 38% of patients had NYHA functional class III or IV symptoms, the LVEF averaged 26%, coronary artery disease was present in 63%, diabetes in 23%, and prior stroke in 12%. As a result, the overall economic burden was primarily driven by non-arrhythmia-related costs. Nevertheless, when only arrhythmia-related expenditures were considered, costs remained similar between the two strategies.

Prior economic research efforts assessing the cost-effectiveness of therapies for atrial fibrillation have been largely based on decision-analytic techniques.(19, 20) In the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) trial, the largest randomized study to compare rate versus rhythm-control strategies in patients with predominantly normal heart function, rate-control was associated with fewer hospital days, electrical cardioversions, and short-stay and emergency department visits, when compared to rhythm-control.(12) Since rate-control was associated with a trend towards longer survival and lower costs, it was considered the preferred alternative. However, information regarding hospital stays and medications were limited. In addition, follow-up visit reports used to quantify resource utilization were potentially subject to recall biases and misclassification errors. Our current analysis, which relies on more extensive costing methodology, suggests that these results may not be generalized to a population with more advanced forms of heart disease and greater comorbidities.

Limitations

Any economic analysis performed alongside a clinical trial may be subject to protocol-driven costs. However, the AF-CHF trial was designed to reflect usual care and to capture rather than mandate approaches used to achieve rhythm or rate-control. Costs engendered by study participation are not, therefore, expected to have a substantial impact on our findings. Secondly, RAMQ pharmaceutical information was lacking in 25% of the study cohort due to private insurance plans. Since baseline patient characteristics and concomitant drug therapy between those with (N=227) and without (N=77) public health insurance were comparable, pharmaceutical costs were assumed to be similar. This assumption is unlikely to substantially bias our overall findings considering that pharmaceutical expenditures accounted for only 13% of overall costs and misclassification errors are likely to be non-differential. Thirdly, “other medical encounters” were incompletely valued due to the broad diversity of ambulatory non-cardiac procedures and diagnostic tests. Only physician fees were included in such encounters. This is unlikely to influence between-group comparisons, since identical methodology was applied. Finally, the study population is modest and health resource utilization may reflect local practices.

Conclusion

Our comprehensive cost analysis of rhythm versus rate-control strategies in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure indicates that the overall financial burden is substantial. The patient population is characterized by considerable comorbidities such that arrhythmia-related costs accounted for less than half of the total economic burden. The rhythm-control strategy was associated with a greater number of electrical cardioversions and higher antiarrhythmic drug-related expenses. However, these costs were counterbalanced by other expenditures such that the two treatment strategies incurred similar arrhythmia-related and total costs. In light of overall therapeutic equipoise and similar costs engendered by rhythm and rate-control strategies

for atrial fibrillation in patients with heart failure, tailored therapy according to the clinical scenario remains justified.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge Lucie Blondeau and El Mostafa Khaoua from the Montreal Heart Institute Coordinating Center for their expert technical and statistical assistance.

References

1. Ross H, Howlett J, Arnold JM, Liu P, O'Neill BJ, Brophy JM, Simpson CS, Sholdice MM, Knudtson M, Ross DB, Rottger J, Glasgow K. Treating the right patient at the right time: access to heart failure care. *Can J Cardiol*2006 Jul;22(9):749-54.
2. 2004 Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference: Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*2005 Sep;21 Suppl B:9B-73B.
3. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*2006 Jul 11;114(2):119-25.
4. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Am Heart J*2002 Oct;144(4):597-607.
5. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*2010 Feb 23;121(7):e46-e215.
6. Coyne KS, Paramore C, Grandy S, Mercader M, Reynolds M, Zimetbaum P. Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Value Health*2006 Sep-Oct;9(5):348-56.
7. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*2008 Jun 19;358(25):2667-77.
8. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol*1995 Aug;48(8):999-1009.
9. Tamblyn R, Reid T, Mayo N, McLeod P, Churchill-Smith M. Using medical services claims to assess injuries in the elderly: sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. *J Clin Epidemiol*2000 Feb;53(2):183-94.
10. Consumer price indexes. Available from: <http://statcan.gc.ca>.
11. Ontario Case Costing Initiative Available from: <http://www.occp.com/>.

12. Marshall DA, Levy AR, Vidaillet H, Fenwick E, Slee A, Blackhouse G, Greene HL, Wyse DG, Nichol G, O'Brien BJ. Cost-effectiveness of rhythm versus rate control in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004 Nov 2;141(9):653-61.
13. Monfared AA, Lelorier J. Accuracy and validity of using medical claims data to identify episodes of hospitalizations in patients with COPD. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006 Jan;15(1):19-29.
14. Manuel des médecins spécialistes (no 150) [database on the Internet]. Régie de l'assurance maladie du Québec. 2009 [cited july 2009]. Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medspe/manuel/man150.shtml>.
15. Manuel des médecins omnipraticiens (no 100). Régie de l'assurance maladie du Québec; 2010 [march 2011]; Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medomni/manuel/man100.shtml>.
16. Medical Advisory Secretariat. Biventricular pacing (cardiac resynchronization therapy): an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2005 2005;5(13).
17. Medical Advisory Secretariat. Advanced Electrophysiologic Mapping Systems : an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2006;6(8).
18. Desgagne A, Castilloux AM, Angers JF, LeLorier J. The use of the bootstrap statistical method for the pharmaco-economic cost analysis of skewed data. *Pharmacoeconomics* 1998 May;13(5 Pt 1):487-97.
19. Catherwood E, Fitzpatrick WD, Greenberg ML, Holzberger PT, Malenka DJ, Gerling BR, Birkmeyer JD. Cost-effectiveness of cardioversion and antiarrhythmic therapy in nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1999 Apr 20;130(8):625-36.
20. Eckman MH, Falk RH, Pauker SG. Cost-effectiveness of therapies for patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1998 Aug 10-24;158(15):1669-77.

TABLES

Tableau II Baseline Characteristics

| Variables | Rhythm-Control (N=149) | Rate-Control (N=155) | P-value |
|--|-----------------------------------|---------------------------------|----------------|
| Male sex, N (%) | 123 (83) | 138 (89) | 0.11 |
| Age, year | 68 (10) | 69 (9) | 0.10 |
| Body-mass index, kg/m ² | 28.0 (6.2) | 27.8 (4.7) | 0.66 |
| NYHA class III or IV, N (%) | | | |
| At baseline | 56 (38) | 60 (39) | 0.84 |
| During previous 6 months | 111 (75) | 116 (75) | 0.95 |
| Predominant cardiac diagnosis, N (%) | | | |
| Coronary artery disease | 89 (60) | 103 (67) | 0.25 |
| Valvular heart disease | 11 (7) | 11 (7) | 0.91 |
| Nonischemic cardiomyopathy | 40 (27) | 36 (23) | 0.45 |
| Hypertensive heart disease | 7 (5) | 5 (3) | 0.50 |
| Coexisting conditions, N (%) | | | |
| Hypertension | 73 (49) | 67 (43) | 0.31 |
| Diabetes | 36 (24) | 34 (22) | 0.65 |
| Previous stroke or transient ischemic attack | 17 (11) | 19 (12) | 0.82 |
| Left ventricular ejection fraction, % | 26 (6) | 26 (6) | 0.82 |
| Primary classification of atrial fibrillation, N (%) | | | 0.42 |
| Paroxysmal | 55 (37) | 50 (33) | |
| Persistent | 94 (63) | 104 (68) | |
| ≥6 months since first diagnosis of atrial fibrillation, N (%) | 52 (35) | 62 (40) | 0.34 |
| Atrial fibrillation on electrocardiography, N (%) | 72 (48) | 95 (61) | 0.02 |
| QRS duration, msec | 120 (40) | 119 (28) | 0.88 |
| Previous electrical cardioversion, N (%) | 57 (39) | 62 (40) | 0.79 |
| Previous hospitalization, N (%) | | | |
| For atrial fibrillation | 77 (52) | 91 (59) | 0.24 |
| For congestive heart failure (during previous 6 months) | 80 (54) | 83 (54) | 0.98 |
| Concomitant drug therapy, N (%) | | | |
| Digoxin | 92 (62) | 88 (57) | 0.38 |
| Beta-blocker | 118 (79) | 129 (83) | 0.37 |
| Long-acting nitrate | 31 (21) | 36 (23) | 0.61 |
| Angiotensin-converting-enzyme inhibitor or Angiotensin-receptor blocker | 142 (95) | 141 (91) | 0.14 |
| Aldosterone antagonist | 52 (35) | 45 (29) | 0.27 |
| Oral anticoagulant | 126 (85) | 144 (93) | 0.02 |
| Aspirin | 53 (36) | 67 (43) | 0.17 |
| Previous antiarrhythmic agent, N (%) | 69 (46) | 67 (43) | 0.59 |
| Implantable cardioverter-defibrillator, N (%) | 16 (11) | 17 (11) | 0.95 |

Tableau III Healthcare Resource Utilization and Unit Costs

| Health Resources | Rhythm-Control (n=149) | | | Rate-Control (n=155) | | | P-value | Estimated unit costs (\$) (excluding physician fees*) |
|---------------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|----------------------|------------------------|---------------------------|---------|---|
| | Sum, n | Mean per patient, (SD) | Median per patient, (IQR) | Sum, n | Mean per patient, (SD) | Median per patient, (IQR) | | |
| <i>Hospital days</i> | 4,414 | 29.6 (35.5) | 16 (3-39) | 5,213 | 33.6 (39.3) | 20 (6-49) | 0.36 | |
| Cardiovascular | 3,716 | 24.9 (31.1) | 12 (2-36) | 4,185 | 27.0 (34.0) | 16 (3-36) | 0.57 | 1,078 |
| Non-cardiovascular | 698 | 4.7 (9.7) | 0 (0-4) | 1,028 | 6.6 (13.9) | 0 (0-5) | 0.17 | 1,380 |
| Emergency department visits | 244 | 1.6 (1.9) | 1 (0-2) | 237 | 1.5 (1.8) | 1 (0-2) | 0.61 | 308 |
| <i>Cardiovascular procedures</i> | 238 | 1.6 (2.0) | 1 (0-2) | 146 | 0.9 (1.3) | 0 (0-1) | <0.001 | |
| Electrical cardioversions | 125 | 0.8 (1.2) | 0 (0-1) | 23 | 0.1 (0.5) | 0 (0-0) | <0.001 | 726 |
| Pacemaker (single-chamber) | 4 | 0 (0.2) | 0 (0-0) | 13 | 0.1 (0.3) | 0 (0-0) | 0.05 | 3,310 |
| Pacemaker (dual-chamber) | 26 | 0.2 (0.4) | 0 (0-0) | 20 | 0.1 (0.4) | 0 (0-0) | 0.30 | 3,961 |
| ICD (new implant or generator change) | 30 | 0.2 (0.5) | 0 (0-0) | 42 | 0.3 (0.6) | 0 (0-0) | 0.25 | 33,161 |
| Biventricular pacemaker† | 6 | 0 (0.2) | 0 (0-0) | 11 | 0.1 (0.3) | 0 (0-0) | 0.25 | 15,000-33,161 |
| Atrioventricular node ablation | 5 | 0 (0.2) | 0 (0-0) | 6 | 0 (0.2) | 0 (0-0) | 0.84 | 4,628 |
| Pulmonary vein isolation | 3 | 0 (0.2) | 0 (0-0) | 0 | 0 (0) | 0 (0-0) | 0.16 | 12,128 |
| Other ablation procedures | 26 | 0.2 (0.5) | 0 (0-0) | 17 | 0.1 (0.4) | 0 (0-0) | 0.19 | 4,628 |
| Percutaneous coronary intervention | 7 | 0 (0.2) | 0 (0-0) | 9 | 0.1 (0.3) | 0 (0-0) | 0.70 | 3,812 |
| Coronary artery bypass graft surgery§ | 4 | 0 (0.2) | 0 (0-0) | 2 | 0 (0.1) | 0 (0-0) | 0.41 | 20,865 |
| Valve surgery§ | 1 | 0 (0.1) | 0 (0-0) | 2 | 0 (0.1) | 0 (0-0) | 0.67 | 30,840 |
| Heart transplantation§ | 1 | 0 (0.1) | 0 (0-0) | 1 | 0 (0.1) | 0 (0-0) | 0.93 | 107,248 |
| <i>Other medical encounters</i> | 12,041 | 80.8 (56.9) | 73 (41-113) | 12,571 | 81.1 (55.5) | 72 (39-111) | 0.97 | |

* Physicians fees were included in cost calculation results but not in the unit cost column of the table since they differ by patient. Precise costs were derived from RAMQ data.

† “Biventricular pacemaker” encompasses devices with and without defibrillator capabilities.

§ See text for details

ICD denotes implantable cardioverter-defibrillator

Tableau IV Pharmaceutical Costs for Publically Insured Patients

| Drugs | Rhythm Control (n=108) | | Rate Control (n=119) | | P-value |
|-----------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-------------|
| | Sum of costs, \$ | Mean per patient, (SD) | Sum of costs, \$ | Mean per patient, (SD) | |
| Antiarrhythmic agents | 142,419 | 1,319 (1,058) | 5,723 | 48 (203) | <0.001 |
| Beta-blockers | 74,587 | 691 (1,208) | 97,475 | 819 (1,200) | 0.41 |
| Calcium channel blockers | 16,786 | 155 (464) | 22,469 | 189 (548) | 0.63 |
| Digoxin | 22,114 | 205 (276) | 40,707 | 342 (338) | <0.001 |
| ACE-I or ARB | 149,090 | 1,380 (1,316) | 136,534 | 1,147 (947) | 0.13 |
| Diuretics | 36,632 | 339 (279) | 38,188 | 321 (281) | 0.62 |
| Antiplatelet agents | | | | | |
| Aspirin | 9,683 | 90 (157) | 14,082 | 118 (225) | 0.28 |
| Clopidogrel | 12,550 | 116 (552) | 4,950 | 42 (333) | 0.23 |
| Oral anticoagulants | 47,049 | 436 (378) | 56,197 | 472 (406) | 0.49 |
| Lipid-lowering agents | 139,926 | 1,296 (1,414) | 169,927 | 1,428 (1,486) | 0.49 |
| Other cardiovascular drugs* | 48,151 | 446 (795) | 49,091 | 413 (689) | 0.73 |
| Thyroid hormone replacement | 12,952 | 120 (227) | 6,711 | 56 (189) | 0.02 |
| Other drugs | 401,275 | 3,716 (4,901) | 510,040 | 4,286 (9,759) | 0.62 |
| TOTAL | 1,113,215 | 10,308 (8,460) | 1,152,095 | 9,681 (11,766) | 0.66 |

*Hydralazine, long-acting nitrates, and aldactone.

ACE-I denotes Angiotension-converting enzyme inhibitor; ARB, Angiotensin II receptor blocker

Tableau V Overall Costs

| Healthcare Resources | Rhythm-Control (n=149) | | | Rate-Control (n=155) | | | P-value |
|-----------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|----------------------|------------------------|--------------------------------|-------------|
| | Sum of costs, \$ | Mean per patient, (SD) | Median per patient, (IQR) | Sum of costs, \$ | Mean per patient, (SD) | Median per patient, (IQR) | |
| Hospitalizations | 6,839,061 | 45,900 (53,042) | 22,972 (4,568-69,820) | 7,754,382 | 50,028 (55,649) | 28,617 (7,464-74,649) | 0.51 |
| Cardiovascular | 5,710,871 | 38,328 (47,357) | 19,087 (2,418-59,027) | 6,120,107 | 39,485 (47,572) | 24,492 (4,960-51,880) | 0.84 |
| Non-cardiovascular | 1,128,190 | 7,572 (15,314) | 0 (0-7,276) | 1,634,276 | 10,544 (21,764) | 0 (0-7,998) | 0.17 |
| Emergency department visits | 89,993 | 604 (705) | 380 (0-984) | 87,453 | 564 (654) | 357 (0-872) | 0.61 |
| Cardiovascular procedures | 1,965,985 | 13,195 (26,182) | 1,519 (0-11,263) | 2,430,642 | 15,682 (35,247) | 0 (0-20,483) | 0.49 |
| Other medical encounters | 410,944 | 2,758 (1,868) | 2,497 (1,370-3,785) | 435,835 | 2,812 (1,917) | 2,442 (1,361-3,885) | 0.81 |
| Medications | 1,535,824 | 10,308 (7,193) | 10,308 (5,507-11,908) | 1,500,628 | 9,681 (10,300) | 9,266 (4,448-9,681) | 0.55 |
| TOTAL | 10,841,807 | 72,764 (72,800) | 45,349 (19,034-116,785) | 12,208,941 | 78,767 (79,568) | 53,765 (20,399-115,690) | 0.49 |

Chapitre 5 : Discussion

Synthèse

Nous avons démontré que les stratégies de contrôle de la fréquence et de contrôle du rythme de la fibrillation auriculaire dans le contexte de l'insuffisance cardiaque sont associées à des coûts directs totaux de soins de santé similaires. En effet, bien que les patients assignés à la stratégie du contrôle de la fréquence aient engendré un surplus moyen d'environ 6000 \$ par patient comparé à ceux du groupe de contrôle du rythme au terme d'un suivi de plus de 3 ans, cette différence n'atteint pas le seuil de signification statistique.

Le présent ouvrage réfute l'hypothèse voulant que le contrôle du rythme soit plus dispendieux en raison des coûts supplémentaires découlant de la thérapie médicamenteuse antiarythmique ainsi que des hospitalisations plus fréquentes vouées à la prise en charge d'épisodes récurrents de FA et aux cardioversions. Ces coûts potentiels additionnels semblent en effet avoir été compensés par un surplus d'hospitalisations non-cardiovasculaires, de défibrillateurs implantables et de médicaments non-cardiovasculaires dans le groupe du contrôle de la fréquence.

Notre analyse est originale en ce qu'elle permet en outre d'évaluer précisément l'utilisation des ressources de santé et les coûts engendrés par une cohorte contemporaine réelle de patients atteints de l'association comorbide de la FA et de l'IC. Le cumul des coûts pour ces patients âgés de 68 ans en moyenne, atteints de multiples comorbidités et suivis pendant plus de 3 ans, s'élève à 78 767 \$±79 568 et 72 764 \$±72 800 par patient selon qu'ils aient été affectés au groupe du contrôle de la fréquence ou à celui du rythme, respectivement. Les coûts liés aux hospitalisations sont de loin l'item le plus onéreux, représentant près du deux tiers (63%) des dépenses totales, corroborant des travaux ultérieurs démontrant qu'elles étaient une source prédominante de coûts en FA.

Les résultats de cette analyse de coûts sont basés sur les données d'efficacité de la première étude internationale randomisée comparant les deux stratégies contemporaines de traitement de la FA en IC, puis sur les données d'utilisation des ressources tirées des banques administratives de la RAMQ dont les forces ont été explicitées, et enfin sur des sources de coûts fiables, bien validées et représentatives. À notre connaissance, il s'agit de la première analyse économique confrontant la stratégie de contrôle de la fréquence à celle du rythme dans un tel contexte.

Explication des résultats

Bien que difficiles à expliquer de façon satisfaisante, nous faisons les constats que les patients randomisés au groupe du contrôle de la fréquence requièrent davantage de jours d'hospitalisations que ceux du groupe du contrôle du rythme, la différence de coûts desquels atteignant presque la signification statistique pour la sous-catégorie des hospitalisations non-cardiovasculaires ($P=0.17$) et démontrèrent une faible tendance vers davantage de consommation de médicaments non-cardiovasculaires (4 342 \$±8 566 versus 3 835 \$±4 225 par patient, $P=0.65$). Il a aussi été observé que la quantité de défibrillateurs et de cardiostimulateurs biventriculaires implantés dans le groupe du contrôle de la fréquence était supérieure à celle du groupe de contrôle du rythme. Il est plausible que la bradycardie excessive causée par l'utilisation plus agressive d'agents chronotropes négatifs dans le premier groupe ait fait en sorte que l'indication de cardiostimulateur se posait plus souvent. L'hypothèse que le clinicien se trouvant devant la nécessité d'implanter un stimulateur cardiaque se soit parfois naturellement orienté vers un dispositif plus spécialisé (ex. défibrillateur ou stimulateur biventriculaire) considérant la FÉVG et la classe fonctionnelle des patients de AF-CHF pourrait expliquer leur surnombre dans le groupe du contrôle de la fréquence.

Il est peu probable que les différences dans certains items de ressources de santé consommées mises en évidence par notre étude proviennent d'un biais sélection. Le tableau II de l'article démontre que la distribution des variables est globalement semblable entre les groupes, résultant du respect d'une méthode de randomisation adéquate par plan de blocs (*permuted blocks*) de taille variable et stratifiée selon les centres participants ainsi que d'une perte au suivi minimale dans les 2 groupes (environ 5%). L'étude AF-CHF était par contre un essai ouvert où ni les investigateurs ni les patients n'étaient à l'aveugle par rapport à la stratégie reçue. Il est donc impossible d'exclure qu'un biais d'information ait pu survenir et ce, pas nécessairement dans une évaluation différentielle d'un critère de jugement, puisque ceux-ci étaient assez robustes, mais plutôt dans les décisions rendues quant à l'utilisation de certaines ressources de santé (procédures diagnostiques ou thérapeutiques, par exemple) qui ont pu avoir été influencées par la connaissance de l'allocation alors qu'elles auraient dû être dictées seulement par le protocole.

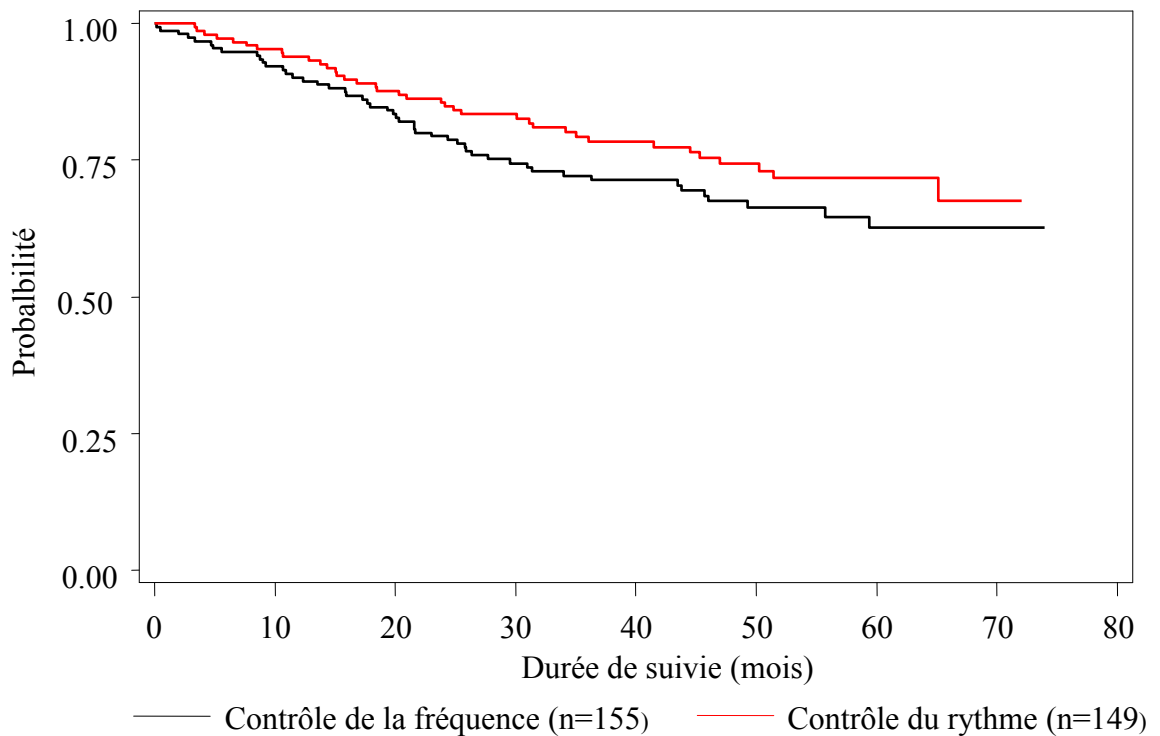
Mentionnons enfin que l'absence de différence des coûts totaux entre les deux stratégies puisse découler du fait qu'en plus d'être âgée, notre cohorte est atteinte de comorbidités substantielles. Il en résulte que le fardeau économique dépend principalement de coûts non-reliés aux arythmies, peu susceptibles d'être influencés par le choix d'une des deux stratégies à l'étude. Nous aurions donc pu détecter une différence en isolant seulement les coûts reliés aux arythmies. Or, ce n'est pas le cas puisque la différence des dépenses reliées aux arythmies demeure non-significative (34 538 \$ par patient avec le contrôle de la fréquence versus 34 620 \$ avec le rythme; $P=0.99$).

Validité interne

Choix du type d'analyse par minimisation de coûts

La décision de conduire une analyse de type minimisation de coûts n'a pas été prise à la légère. Par souci de rigueur, l'analyse du paramètre principal (mortalité cardiovasculaire) avait d'abord été répétée dans le sous-groupe de sujets québécois afin de confirmer que l'équivalence thérapeutique entre les stratégies du contrôle de la fréquence et du rythme observée chez les 1376 patients de AF-CHF se vérifie au sein de la cohorte à l'étude, condition nécessaire à la tenue de ce type d'analyse. La figure 2 présente l'analyse de survie sans décès cardiovasculaire de Kaplan-Meier des 304 patients québécois avec FA et IC et illustre que 49 patients (32%) du groupe contrôle de la fréquence et 37 patients (25%) du groupe contrôle du rythme sont décédés de cause cardiovasculaire ($P=0.17$).

Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier présentant l'évolution des patients québécois de AF-CHF en fonction de la probabilité de survie sans survenue de l'issue primaire (mortalité cardiovasculaire)



Valorisation des ressources et de coûts

Rares sont les estimations de coûts de la FA (*cost-of-illness*) dans la littérature, de conclure une revue systématique récemment publiée (63). Lorsqu'elles existent, ces analyses de coûts sont méthodologiquement très hétérogènes et n'incluent souvent qu'une partie de l'éventail de ressources utilisées. Notre analyse se démarque en ce que les ressources de santé consommées ont été très systématiquement identifiées. Nous croyons qu'aucun item de ressource de santé important et pertinent n'a été omis. L'utilisation des

banques de données administratives de la RAMQ permet effectivement de s'assurer que tous les services de santé reçus ont été répertoriés avec un faible risque de données manquantes puisque la rémunération des professionnels y est liée. Elle permet en outre de contrer les limitations qu'aurait engendré le recours à une méthodologie plus classique de quantification des ressources à partir du cahier d'observation-patient. En effet, les données versées au cahier d'observation-patient reposent sur une cueillette d'informations par l'investigateur dont fait partie le questionnaire du malade. Elle peut être sujette à manquer certaines hospitalisations ayant eu lieu en dehors du centre investigateur ou non pertinentes au contexte de l'étude, certains services de santé reçus que le patient a omis de mentionner à l'investigateur ou impossibles à vérifier ainsi que les actes ambulatoires (non répertoriés au cahier d'observation-patient dans le cas de AF-CHF). Ainsi, bien que la proportion de patients ayant requis une hospitalisation au terme du suivi est rapportée dans l'étude globale comme étant supérieure chez les patients du groupe du contrôle du rythme par rapport à ceux du contrôle de la fréquence (64% vs. 59%, $P=0.06$) (60), cette discordance avec les constats de l'analyse québécoise par banque administrative est compréhensible.

Pour ce qui est de la quantification des coûts, une part constitue les coûts réels encourus par les patients puisqu'ils proviennent directement de la banque RAMQ (honoraires des professionnels, coûts des médicaments) tandis que l'autre part découle d'un effort considérable de raffinement à partir de l'outil OCCI (coûts des procédures et coûts *per diem* d'hospitalisation). Nous voulions arriver à un estimé aussi complet et représentatif que possible des coûts d'un patient canadien typique avec FA et IC.

Néanmoins, nous reconnaissons certaines limites de notre méthodologie. Notamment, l'utilisation d'un coût journalier (*per diem*) pour les hospitalisations pose problème en regard des hospitalisations prolongées. En effet, le coût d'une journée d'hospitalisation décroît habituellement à mesure que l'on s'éloigne de la date d'admission, état de fait forcément négligé par notre méthode. Ensuite, notre analyse a omis les coûts indirects reliés au temps perdu et à la perte de productivité du patient et de ses proches qui

résultent de la maladie et de son traitement puisque nous percevons une sérieuse limitation dans notre capacité à estimer adéquatement ces paramètres.

Données manquantes

Tout comme les analyses d'efficacité, les analyses économiques sont confrontées à des données manquantes. Lorsqu'un item de coût est manquant pour un patient, il n'est pas évident de trouver une façon d'approximer le coût total. Dans la situation présente, les données pharmaceutiques étaient manquantes pour 77 des 304 patients. Une solution simple consiste à limiter l'analyse aux seuls cas pour lesquels les données complètes sont disponibles (*complete case analysis*). Nous avons écarté cette possibilité puisqu'une proportion non-négligeable de notre échantillon déjà restreint aurait dû être exclue. Plusieurs autres méthodes ont été décrites afin de négocier avec les données manquantes selon que celles-ci sont aléatoires ou pas (81). Les données pharmaceutiques manquantes dans notre cohorte ne sont clairement pas dues au hasard puisqu'elles caractérisent un sous-groupe de patients qui partagent la caractéristique de détenir une assurance-médicaments autre que celle de la RAMQ. Rappelons qu'au Québec, ces régimes privés sont habituellement offerts par le milieu de travail. Une première alternative aurait été de s'en tenir à la perspective du Ministère de la Santé et ce faisant, ne considérer aucun coût pharmaceutique pour ces 77 patients. Stricto sensu, le Ministère n'a rien déboursé en couverture de médicaments pour ceux-ci. Or, par souci que notre analyse soit la plus complète et transférable que possible, nous avons décidé de leur attribuer un coût pour les médicaments en appliquant la méthode de substitution. En effet, en comparant les caractéristiques de base de ces 77 patients avec celles des 227 assurés par le régime public, nous avons constaté leur similitude, mise à part pour l'âge (tableau 6), et décidé qu'il était raisonnable de faire l'assomption que la consommation de médicaments des patients non-assurés par la RAMQ était équivalente aux autres.

Tableau VI Caractéristiques des patients avec et sans la couverture de l'assurance-médicaments RAMQ

| Variabes | Couverture complète (n=227) | Couverture incomplète (n=77) | Valeur-p |
|--|--|---|-----------------|
| Suivi moyen, mois | 39 (20) | 45 (18) | 0.04 |
| Sexe masculin, N (%) | 194 (85) | 67 (87) | 0.74 |
| Âge, années | 71 (8) | 61 (11) | <0.001 |
| Indice de masse corporelle, kg/m ² | 27.3 (5.1) | 29.7 (6.2) | 0.003 |
| Classes NYHA III ou IV, N (%) | | | |
| Au recrutement | 89 (39) | 27 (35) | 0.52 |
| Durant les 6 derniers mois | 172 (76) | 55 (71) | 0.45 |
| Diagnostic cardiaque prédominant, N (%) | | | |
| Maladie coronarienne | 145 (64) | 47 (61) | 0.62 |
| Conditions coexistantes, N (%) | | | |
| Hypertension | 103 (45) | 37 (48) | 0.68 |
| Diabète | 55 (24) | 15 (20) | 0.39 |
| Antécédent d'AVC ou d'ICT | 24 (11) | 12 (16) | 0.24 |
| Fraction d'éjection du ventricule gauche, % | 26 (6) | 26 (5) | 0.81 |
| Classification principale de la FA, N (%) | | | |
| Persistante | 148 (66) | 50 (65) | 0.93 |
| ≥6 mois depuis le premier diagnostic de la FA, N (%) | 83 (37) | 31 (40) | 0.78 |
| Antécédent de cardioversion électrique, N (%) | 91 (40) | 28 (37) | 0.62 |
| Antécédent d'hospitalisation, N (%) | | | |
| Pour FA | 125 (55) | 43 (57) | 0.82 |
| Pour insuffisance cardiaque (durant les derniers 6 mois) | 121 (53) | 42 (55) | 0.85 |
| Défibrillateur cardiaque implantable, N (%) | 23 (10) | 10 (13) | 0.49 |

Analyse par intention de traiter

Une analyse économique s'intéresse à l'impact économique de la décision initiale de traitement. Peu importe le cheminement du patient par la suite, son adhérence au protocole ou son changement de stratégie, les coûts encourus seront octroyés à la stratégie de départ. C'est non seulement pour cette raison mais aussi afin de préserver les avantages de la randomisation et d'éviter des facteurs de confusion que nous sommes d'avis que l'analyse par intention de traiter plutôt que *per protocole* devait prévaloir. Or, nous devons néanmoins rappeler que 21% des patients randomisés au groupe de contrôle du rythme et 10% des patients appartenant au groupe de contrôle de la fréquence ont changé de stratégie de traitement au cours de l'étude globale AF-CHF (60).

Généralisabilité des résultats

Validité externe

Le concept de généralisabilité d'une analyse économique définit la possibilité de transférer et d'appliquer les conclusions obtenues dans notre cohorte au plus vaste système de santé québécois dont elle provient ainsi qu'à d'autres contextes de soins de santé ailleurs dans le monde (70). En premier lieu, il convient d'évaluer la représentativité de l'échantillon. Les critères d'inclusion et d'exclusion peu restrictifs de AF-CHF font en sorte que les 304 patients québécois à l'étude ont des données démographiques et des caractéristiques de base assez conformes à une cohorte de patients typiques souffrant d'IC avancée et de FA.

Cependant, nous sommes d'avis qu'un certain nombre de raisons limitent tout de même la transférabilité de nos résultats à d'autres contextes économiques de soins de santé. Parmi celles-ci, les divergences aux chapitres des pratiques cliniques, de l'accessibilité aux soins de santé, des modes de remboursement des institutions et des professionnels de santé et de la disponibilité de la médication générique sont certainement importantes. De plus,

mentionnons que s'il est évident que les prix absolus des ressources de santé varient entre les pays, il peut paraître plus difficile à concevoir mais bien réel que les coûts relatifs des stratégies peuvent aussi diverger ce qui complique l'extrapolation. L'analyse économique des essais multicentriques est un champ de recherche actif. Plusieurs approches sont suggérées afin que les résultats des évaluations économiques multicentriques soient applicables à chacun des pays malgré leur hétérogénéité. La possibilité de tenir compte des covariables qui représentent des caractéristiques propres aux différents pays en les incluant dans des modèles de régression est évoquée (69, 81). Quoiqu'il en soit, il n'y a pas de méthode simple qui soit inévoquablement supérieure aux autres (70). Le choix de la cohorte québécoise s'est donc imposé pour des raisons de faisabilité.

D'autre part, nous reconnaissons que les coûts obéissant au protocole (*protocol-driven costs*) peuvent être une menace à la validité externe. Ainsi, notre approximation des coûts est susceptible de représenter une surestimation des coûts réels puisque ceux-ci ont été obtenus pendant la participation à un essai clinique et en partie motivés par son protocole. Or, l'étude AF-CHF a été conçue pour refléter les soins médicaux usuels reçus par les patients dans la pratique quotidienne afin d'atteindre le contrôle de la fréquence ou du rythme. À titre d'exemple, la fréquence des visites de suivi prévues par le protocole était quadrimestrielle pendant 48 mois puis semestrielle par la suite. Les CVE se sont quant à elles limitées à deux procédures ou moins par patient chez la grande majorité des patients (63 des 80 patients, 79%) chez qui elles ont été requises. L'adhésion au protocole de l'étude ne devrait donc pas avoir généré l'utilisation disproportionnée de ressources de santé par rapport à la pratique médicale normale.

Enfin, toujours en ce qui a trait à la validité externe, l'horizon temporel le plus pertinent pour les analyses économiques demeure celui qui couvre la durée de vie en entier. Notre analyse se base sur un horizon temporel de plus de trois ans et permet de capturer une gamme importante des ressources de santé, interprétable pour le décideur. La durée de suivi disponible pour le présent ouvrage est peu susceptible d'introduire un biais favorisant une stratégie de traitement plutôt qu'une autre. Les patients ont été sous observation

suffisamment longtemps pour que les effets principaux des deux thérapies se soient manifestés, dont les effets secondaires de certains antiarythmiques comme l'amiodarone. Même si la toxicité pulmonaire de l'amiodarone peut se manifester de quelques jours à une décennie suite à son initiation, la plupart des cas se développent dans la première année et demi (82). Trois à cinq pourcent des patients traités à l'amiodarone deviennent hyperthyroïdiens en moyenne 3 ans après le début du traitement (83, 84).

Donc, s'il est vrai que la puissance statistique et la généralisabilité des résultats se trouvent amoindries par l'adoption d'une perspective québécoise incluant un échantillon modeste de 304 patients, il n'en demeure pas moins que le recours aux données individuelles spécifiques aux patients rendu possible par l'accès aux banques de données administratives de la RAMQ procure un avantage de précision et d'exactitude indéniable sur le plan de la validité interne. Avec la multiplicité de pays qui se joignent à chacune des grandes études randomisées internationales en cardiologie, le besoin d'avoir facilement accès à de telles banques de données ainsi qu'à des sources de coûts fiables, contemporaines et standardisées ailleurs dans le monde est pressant. Le but étant de mener des analyses économiques qui incluent tous ces pays participants et dont les résultats leur sont applicables et éminemment pertinents aux décideurs.

Comparaison avec la littérature

La majorité des évaluations économiques des traitements de la FA reposent sur des techniques d'analyse décisionnelle (66-68). Par exemple, le groupe de Catherwood et al. a modélisé plusieurs scénarios thérapeutiques opposant des stratégies de cardioversion, avec différents antiarythmiques administrés immédiatement ou en cas de récurrence, comparativement à une stratégie de contrôle de la fréquence avec thérapie anti-thrombotique chez des patients hypothétiques âgés de 70 ans souffrant de FA persistante non-valvulaire sans dysfonction ventriculaire gauche (66). La stratégie de contrôle du rythme impliquant une première cardioversion seule sans thérapie antiarythmique suivie d'une seconde cardioversion associée à l'amiodarone à faible dose en cas de la récurrence

s'est avérée dominante. Dans le scénario de référence, le rapport coût-efficacité moyen était de 18 900 \$ et 9 300 \$ par QALY (quality-adjusted life year) pour les patients à risque modéré et élevé d'accident vasculaire cérébral, respectivement. Des évaluations coût-efficacité plus contemporaines et basées sur des données obtenues de façon prospective, durant un essai randomisé, sont peu communes. L'étude AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management*) demeure le plus vaste essai randomisé contrôlé comparant la stratégie du contrôle de la fréquence à celle du contrôle du rythme. Plus de 4000 patients dont la fonction ventriculaire gauche était pour la plupart préservée y ont été étudiés. Son évaluation coût-efficacité a révélé, à l'encontre de la référence précitée, que la stratégie du contrôle de la fréquence engendre une moindre consommation de ressources de santé (moins de jours d'hospitalisations, de cardiostimulateurs, de CVE, de visites de court séjour et de visites à l'urgence) comparé à la stratégie du contrôle du rythme (76). Puisque les patients soumis à la stratégie du contrôle de la fréquence avaient une tendance vers une survie prolongée (gain moyen de 0,08 an; $P=0.10$) à moindres coûts (5 077 \$ de moins par patient), elle fut considérée comme l'alternative favorisée. Cependant, l'information concernant les séjours hospitaliers et la médication était limitée. De plus, l'utilisation des cahiers d'observation-patient pour la quantification de l'utilisation des ressources est sujette à des biais de rappel et à des erreurs de classification potentielles. Nos travaux reposent sur une méthodologie de valorisation des ressources plus exhaustive et suggèrent que les conclusions de l'analyse économique de AFFIRM ne sont pas transposables à une population atteinte de pathologie cardiaque plus avancée et davantage de comorbidités.

Chapitre 6 : Conclusion

Au Canada, au cours de la dernière décennie, les dépenses de santé ont progressé à un rythme beaucoup plus rapide que la croissance de l'économie et celle de l'ensemble des recettes fiscales fédérales et provinciales (85). Les études pharmacoéconomiques gagnent en popularité puisqu'elles assistent les décideurs dans l'exercice de leur tâche d'allouer les ressources de façon efficace et équitable.

Dans ce mémoire, nous avons réalisé une analyse de coûts exhaustive comparant les stratégies de gestion d'une association comorbide qui revêt une importance économique considérable pour notre système de santé, soit la fibrillation auriculaire en présence d'insuffisance cardiaque. Grâce à une méthodologie rigoureuse basée sur des banques de données administratives populationnelles et sur des outils de valorisation de coûts de l'OCCI bien validés, nous avons été en mesure de précisément quantifier le fardeau financier substantiel imposé par la prise en charge des patients souffrant de ces affections concomitantes et de constater que les approches du contrôle de la fréquence et du contrôle du rythme diffèrent peu quant aux coûts qu'elles engendrent. En effet, durant le tenue de l'essai randomisé AF-CHF (suivi moyen de plus de 3 ans), les 304 patients québécois auront coûté au Ministère de la Santé du Québec environ 79 000 \$ et 73 000 \$ en moyenne par patient selon qu'une stratégie du contrôle de la fréquence ou du rythme ait été sélectionnée. Bien que la stratégie du contrôle du rythme ait été associée avec davantage de cardioversions électriques et de dépenses liées à la consommation de médicaments antiarythmiques, ces coûts furent compensés par d'autres sommes si bien que les coûts totaux et les coûts liés aux arythmies s'équivalent. Sommes toutes, en vertu de l'équivalence thérapeutique et la similitude des coûts associés à ces 2 stratégies de gestion de la FA chez les insuffisants cardiaques, il demeure justifiable d'adopter l'approche qui convient le mieux au contexte clinique.

Bibliographie

1. Arnold JM, Liu P, Demers C, Dorian P, Giannetti N, Haddad H, Heckman GA, Howlett JG, Ignaszewski A, Johnstone DE, Jong P, McKelvie RS, Moe GW, Parker JD, Rao V, Ross HJ, Sequeira EJ, Svendsen AM, Teo K, Tsuyuki RT, White M. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006 Jan;22(1):23-45.
2. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982 Apr 29;306(17):1018-22.
3. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995 Mar 13;155(5):469-73.
4. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994 Aug 1;74(3):236-41.
5. Manolio TA, Furberg CD, Rautaharju PM, Siscovick D, Newman AB, Borhani NO, Gardin JM, Tabatznik B. Cardiac arrhythmias on 24-h ambulatory electrocardiography in older women and men: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1994 Mar 15;23(4):916-25.
6. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995 May;98(5):476-84.
7. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. [ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary]. *Rev Port Cardiol* 2007 Apr;26(4):383-446.
8. Leenhardt A, Messali A, Moubarak G, Extramiana F. [Pathophysiology of atrial fibrillation: applications to treatment]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2009 Dec;58 Suppl 1:S6-10.

9. Healey JS, Parkash R, Pollak T, Tsang T, Dorian P. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: etiology and initial investigations. *Can J Cardiol* 2011 Jan-Feb;27(1):31-7.
10. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI, Ghali JK, Young JB, Rousseau M, Johnstone DE, Yusuf S. Natural history and patterns of current practice in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993 Oct;22(4 Suppl A):14A-9A.
11. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993 Jun;87(6 Suppl):VI102-10.
12. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991 Jul;84(1):40-8.
13. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol* 1998 Sep;32(3):695-703.
14. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987 Jun 4;316(23):1429-35.
15. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994 Aug 20;344(8921):493-8.
16. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998 Dec 8;98(23):2574-9.
17. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994 Mar 16;271(11):840-4.
18. Sanders P, Morton JB, Davidson NC, Spence SJ, Vohra JK, Sparks PB, Kalman JM. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure:

- electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation* 2003 Sep 23;108(12):1461-8.
19. Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser SH. Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002 Apr;13(4):399-405.
 20. Heist EK, Ruskin JN. Atrial fibrillation and congestive heart failure: risk factors, mechanisms, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2006 Jan-Feb;48(4):256-69.
 21. Mathew J, Hunsberger S, Fleg J, Mc Sherry F, Williford W, Yusuf S. Incidence, predictive factors, and prognostic significance of supraventricular tachyarrhythmias in congestive heart failure. *Chest* 2000 Oct;118(4):914-22.
 22. Zareba W, Steinberg JS, McNitt S, Daubert JP, Piotrowicz K, Moss AJ. Implantable cardioverter-defibrillator therapy and risk of congestive heart failure or death in MADIT II patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006 Jun;3(6):631-7.
 23. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009 Jul;11(7):676-83.
 24. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998 Jul;32(1):197-204.
 25. Ross H, Howlett J, Arnold JM, Liu P, O'Neill BJ, Brophy JM, Simpson CS, Sholdice MM, Knudtson M, Ross DB, Rottger J, Glasgow K. Treating the right patient at the right time: access to heart failure care. *Can J Cardiol* 2006 Jul;22(9):749-54.
 26. 2004 Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference: Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol* 2005 Sep;21 Suppl B:9B-73B.
 27. Lee DS, Johansen H, Gong Y, Hall RE, Tu JV, Cox JL. Regional outcomes of heart failure in Canada. *Can J Cardiol* 2004 May 1;20(6):599-607.
 28. Humphries KH, Jackevicius C, Gong Y, Svensen L, Cox J, Tu JV, Laupacis A. Population rates of hospitalization for atrial fibrillation/flutter in Canada. *Can J Cardiol* 2004 Jul;20(9):869-76.
 29. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr., Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978 Oct;28(10):973-7.

30. Assasi N, Blackhouse G, Xie F, Gaebel K, Robertson D, Hopkins R, Healey JS, Roy D, Goeree R. Ablation Procedures for Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation: Clinical and Cost-Effectiveness Analyses. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2010 (Technology report; no. 128). Available from: <http://www.cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search?&type=16>.
31. Ho C, Li H, Noorani H, Cimon K, Campbell K, Tang A, Birnie D. Défibrillateurs cardiaques implantables pour la prévention primaire de la mort subite cardiaque chez les patients à haut risque : méta-analyse de l'efficacité clinique et analyse du rapport coût-efficacité et des répercussions psychosociales [Rapport technologique no 81]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) 2007.; Available from: http://cadth.ca/media/pdf/332_ICD_tr_f.pdf.
32. Medical Advisory Secretariat. Biventricular pacing (cardiac resynchronization therapy): an evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment Series 2005;5(13).
33. Howlett JG, McKelvie RS, Arnold JM, Costigan J, Dorian P, Ducharme A, Estrella-Holder E, Ezekowitz JA, Giannetti N, Haddad H, Heckman GA, Herd AM, Isaac D, Jong P, Kouz S, Liu P, Mann E, Moe GW, Tsuyuki RT, Ross HJ, White M. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure, update 2009: diagnosis and management of right-sided heart failure, myocarditis, device therapy and recent important clinical trials. *Can J Cardiol* 2009 Feb;25(2):85-105.
34. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, Page RL, Hlatky MA, Rowe BH. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA* 2007 Jun 13;297(22):2502-14.
35. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005 Nov;16(11):1160-5.
36. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011 Jan-Feb;27(1):74-90.
37. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003 Dec 3;42(11):1944-51.

38. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation : a meta-analysis. *Circulation*2000 Mar 14;101(10):1138-44.
39. Stiell IG, Macle L. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: management of recent-onset atrial fibrillation and flutter in the emergency department. *Can J Cardiol*2011 Jan-Feb;27(1):38-46.
40. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*2000 Mar 30;342(13):913-20.
41. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Kober L, Torp-Pedersen C. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation*2001 Jul 17;104(3):292-6.
42. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B, Singh B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Arch Intern Med*2000 Jun 26;160(12):1741-8.
43. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Jr., Raisch DW, Ezekowitz MD. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*2005 May 5;352(18):1861-72.
44. Raeder EA, Podrid PJ, Lown B. Side effects and complications of amiodarone therapy. *Am Heart J*1985 May;109(5 Pt 1):975-83.
45. Jafari-Fesharaki M, Scheinman MM. Adverse effects of amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol*1998 Jan;21(1 Pt 1):108-20.
46. Weinberg BA, Miles WM, Klein LS, Bolander JE, Dusman RE, Stanton MS, Heger JJ, Langefeld C, Zipes DP. Five-year follow-up of 589 patients treated with amiodarone. *Am Heart J*1993 Jan;125(1):109-20.
47. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, Murphy E. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm*2007 Sep;4(9):1250-9.
48. Dagues N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, Arya A, Husser D, Rallidis LS, Kremastinos DT, Piorkowski C. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol*2009 Sep;20(9):1014-9.

49. Wasmer K, Eckardt L. Management of atrial fibrillation around the world: a comparison of current ACCF/AHA/HRS, CCS, and ESC guidelines. *Europace* 2011 Jun 28.
50. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008 Oct 23;359(17):1778-85.
51. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Scavee C, Bordachar P, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004 Dec 2;351(23):2373-83.
52. Lee AM, Melby SJ, Damiano RJ, Jr. The surgical treatment of atrial fibrillation. *Surg Clin North Am* 2009 Aug;89(4):1001-20, x-xi.
53. Reiffel JA. Atrial fibrillation: what have recent trials taught us regarding pharmacologic management of rate and rhythm control? *Pacing Clin Electrophysiol* 2011 Feb;34(2):247-59.
54. Testa L, Biondi-Zoccai GG, Dello Russo A, Bellocchi F, Andreotti F, Crea F. Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2005 Oct;26(19):2000-6.
55. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002 Dec 5;347(23):1825-33.
56. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002 Dec 5;347(23):1834-40.
57. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004 Aug;126(2):476-86.
58. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003 May 21;41(10):1690-6.

59. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000 Nov 25;356(9244):1789-94.
60. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008 Jun 19;358(25):2667-77.
61. Roy D. Rationale for the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Card Electrophysiol Rev* 2003 Sep;7(3):208-10.
62. Le Heuzey JY, Breithardt G, Camm J, Crijns H, Dorian P, Kowey PR, Merioua I, Prystowsky EN, Schwartz PJ, Torp-Pedersen C, Weintraub W. The RecordAF study: design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010 Mar 1;105(5):687-93.
63. Wolowacz SE, Samuel M, Brennan VK, Jasso-Mosqueda JG, Van Gelder IC. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. *Europace* 2011 Jul 14.
64. Le Heuzey JY, Pazioud O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, Guize L. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004 Jan;147(1):121-6.
65. Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, Jonsson B, Fidan D, Maggioni AP, Lopez-Sendon J, Stepinska J, Cokkinos DV, Crijns HJ. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace* 2008 Apr;10(4):403-11.
66. Catherwood E, Fitzpatrick WD, Greenberg ML, Holzberger PT, Malenka DJ, Gerling BR, Birkmeyer JD. Cost-effectiveness of cardioversion and antiarrhythmic therapy in nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1999 Apr 20;130(8):625-36.
67. Eckman MH, Falk RH, Pauker SG. Cost-effectiveness of therapies for patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1998 Aug 10-24;158(15):1669-77.
68. Disch DL, Greenberg ML, Holzberger PT, Malenka DJ, Birkmeyer JD. Managing chronic atrial fibrillation: a Markov decision analysis comparing warfarin, quinidine, and low-dose amiodarone. *Ann Intern Med* 1994 Mar 15;120(6):449-57.
69. Pinto EM, Willan AR, O'Brien BJ. Cost-effectiveness analysis for multinational clinical trials. *Stat Med* 2005 Jul 15;24(13):1965-82.

70. Reed SD, Anstrom KJ, Bakhai A, Briggs AH, Califf RM, Cohen DJ, Drummond MF, Glick HA, Gnanasakthy A, Hlatky MA, O'Brien BJ, Torti FM, Jr., Tsiatis AA, Willan AR, Mark DB, Schulman KA. Conducting economic evaluations alongside multinational clinical trials: toward a research consensus. *Am Heart J*2005 Mar;149(3):434-43.
71. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol*1995 Aug;48(8):999-1009.
72. Tamblyn R, Reid T, Mayo N, McLeod P, Churchill-Smith M. Using medical services claims to assess injuries in the elderly: sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. *J Clin Epidemiol*2000 Feb;53(2):183-94.
73. Monfared AA, Leloirier J. Accuracy and validity of using medical claims data to identify episodes of hospitalizations in patients with COPD. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*2006 Jan;15(1):19-29.
74. Manuel des médecins omnipraticiens (no 100). Régie de l'assurance maladie du Québec; 2010 [march 2011]; Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medomni/manuel/man100.shtml>.
75. Ontario Case Costing Initiative Available from: <http://www.occp.com/>.
76. Marshall DA, Levy AR, Vidaillet H, Fenwick E, Slee A, Blackhouse G, Greene HL, Wyse DG, Nichol G, O'Brien BJ. Cost-effectiveness of rhythm versus rate control in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*2004 Nov 2;141(9):653-61.
77. Medical Advisory Secretariat. Advanced Electrophysiologic Mapping Systems : an evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment Series2006;6(8).
78. Consumer price indexes. Available from: <http://statcan.qc.ca>.
79. Coyle D. Statistical analysis in pharmacoeconomic studies. A review of current issues and standards. *Pharmacoeconomics*1996 Jun;9(6):506-16.
80. Desgagne A, Castilloux AM, Angers JF, LeLorier J. The use of the bootstrap statistical method for the pharmacoeconomic cost analysis of skewed data. *Pharmacoeconomics*1998 May;13(5 Pt 1):487-97.
81. Drummond MF. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2005.
82. Camus P, Martin WJ, 2nd, Rosenow EC, 3rd. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med*2004 Mar;25(1):65-75.

83. Batcher EL, Tang XC, Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Hershman JM. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Med* 2007 Oct;120(10):880-5.
84. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007 Mar 1;356(9):935-41.
85. Mawani A, Simonova E, Lefebvre R, Certified General Accountants' Association of Canada., Canadian Electronic Library (Firm). *Aller mieux à moindres coûts? l'optimisation des ressources dans les soins de santé au Canada*. Burnaby, B.C.: Association des comptables généraux accrédités du Canada; 2011.
86. Manuel des médecins spécialistes (no 150) [database on the Internet]. Régie de l'assurance maladie du Québec. 2009 [cited July 2009]. Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medspe/manuel/man150.shtml>.

Annexe 1 : Cardiovascular Procedure Codes

| Cardiovascular procedures | ICD-9-CM codes* |
|--|--|
| Electrical cardioversion | 00489 |
| Coronary artery bypass graft | 04601-04608 |
| Percutaneous coronary intervention | 00631-00632, 00662, 09302 |
| Valve surgery | 04543-04548, 04551, 04553-04555, 04557, 04558 |
| Maze surgery | 04619 |
| Heart transplantation | 04528 |
| Ventricular assist device | 04511 |
| Single-chamber pacemaker | 04825 |
| Dual-chamber pacemaker | 04826 |
| Biventricular pacemaker with or without defibrillator capabilities | 04825+04023, 04826+04024, 20531, 04843 |
| Implantable cardioverter-defibrillator (new implant or generator change) | 00460, 04832, 04843 |
| Atrioventricular nodal ablation | 00248, 00323+00176 |
| Pulmonary vein isolation | 00291 |
| Other catheter ablation procedure | 00176, 00323+00176 |

*References (74, 86)

ICD-9-CM denotes International Classification of Disease-Ninth Clinical
Modification