



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Evaluation par classe des médicaments antihypertenseurs

Evaluation médico-économique

Service de l'Évaluation du médicament

Service de l'Évaluation économique et de la
Santé publique

Evaluation des classes d'antihypertenseurs

1. La question d'évaluation

- 2008 : Saisine du ministère de la santé, qui a souhaité que la HAS «examine les stratégies thérapeutiques les plus efficaces...», et notamment, «les classes d'antihypertenseurs »
- Question traitée par la CEESP : quelles sont les stratégies de traitement les plus efficaces,
 - en fonction de la classe prescrite en instauration de traitement,
 - dans l'hypertension essentielle non compliquée,
 - en comparant les classes qui ont démontré leur efficacité en morbi-mortalité (DIUth, BB, ICa, IEC, ARAII).

Modèles dans la littérature

Hypothèses simplificatrices des modèles existants...

- Évaluation des 5 monothérapies sur 10 ans
- Pas de prise en compte de la persistance

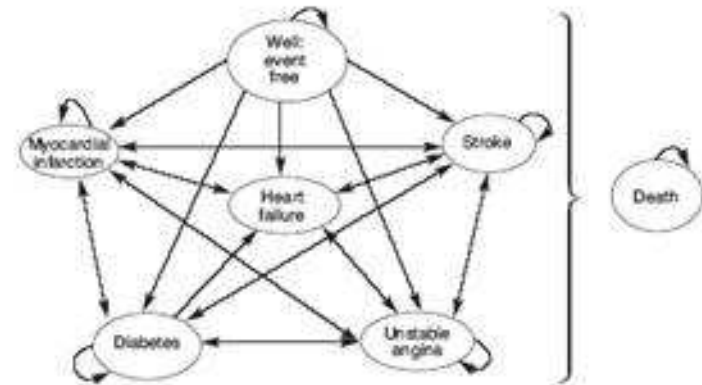


Figure C1 Model structure for hypertension

...Trop simplificatrices

- Une stratégie thérapeutique « d'adaptation » : 16% des patients conservent leur traitement initial 12 mois (enquête HAS)
- Une persistance faible : 35% des patients avec au moins 1 renouvellement n'ont plus de traitement AHT à 12 mois

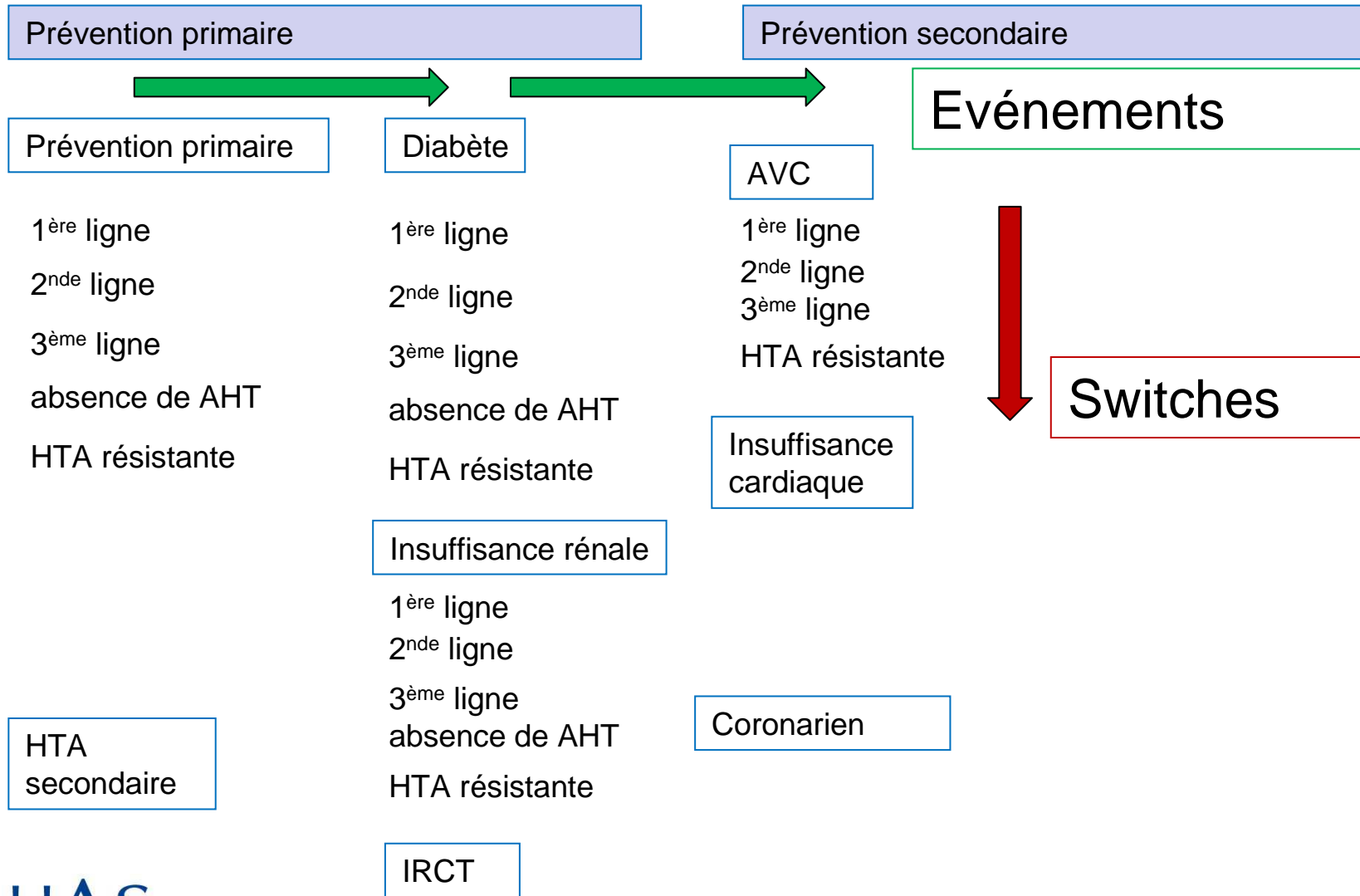
Stratégies thérapeutiques comparées

Stratégies thérapeutiques	Traitement de 1 ^{ère} ligne	Traitement de 2 ^{ème} ligne	Traitement de 3 ^{ème} ligne
Stratégie 0	Placebo	Placebo	Placebo
Stratégie 1	DIUth	DIUth+IEC	Trithérapie
Stratégie 2	DIUth	DIUth+ARAI	Trithérapie
Stratégie 3	DIUth	DIUth+BB	Trithérapie
Stratégie 4	DIUth	DIUth+ICa	Trithérapie
Stratégie 5	BB	BB+DIUth	Trithérapie
Stratégie 6	BB	BB+IEC	Trithérapie
Stratégie 7	BB	BB+ARAI	Trithérapie
Stratégie 8	BB	BB+ICa	Trithérapie
Stratégie 9	ICa	ICa+IEC	Trithérapie
Stratégie 10	ICa	ICa+ARAI	Trithérapie
Stratégie 11	ICa	ICa+DIUth	Trithérapie
Stratégie 12	ICa	ICa+BB	Trithérapie
Stratégie 13	IEC	IEC+DIUth	Trithérapie
Stratégie 14	IEC	IEC+BB	Trithérapie
Stratégie 15	IEC	IEC+ICa	Trithérapie
Stratégie 16	ARAI	ARAI+DIUth	Trithérapie
Stratégie 17	ARAI	ARAI+BB	Trithérapie
Stratégie 18	ARAI	ARAI+ICa	Trithérapie

Spécificités du modèle

- Modèle de Markov (25 états)
- Individu moyen simulé
 - Prévention primaire, avec une HTA essentielle non traitée, sans HVG
 - Caractéristiques par âge et sexe: Enquête Mona Lisa (tabagisme, cholestérol, diabète)
 - Simulation sur l'âge, le sexe et le niveau initial de PAS
- **Cas de base : Homme de 65 ans, PAS=150 mmHg**
- Prise en compte du temps
 - Horizon vie entière, avec simulation sur 10 ans et extrapolation ensuite (coûts de suivi, années de vie)
 - Cycles : 1 mois la première année puis cycles d'1 an
 - Actualisation à 4%

Deux types de transitions



Probabilités de transition : switches

1. Proba d'arrêt de tout traitement AHT

=Proba de non-adhérence (EGB)

- Spécifique par classe d'AHT
- Etat de santé suivant : « non traité »

2. Proba d'arrêt de la ligne AHT en cours

=Proba de PAS > seuil de contrôle (140mmHg)

- Dépend du niveau de PAS initial
- Identique pour chaque classe d'AHT (Law 2003)
- Etat de santé suivant : « ligne AHT suivante »

Note technique :

utilisation des « Markov state bindings » de TreeAge

Probabilités de transition : événements

1. Proba d'apparition d'un facteur de risque

- Risque annuel sans AHT (placebo)
 - x effet AHT : RR vs. placebo (méta-analyses)
- Etat de santé suivant : « AHT+facteur de risque »

2. Proba d'événement cardiovasculaire

- Risque à 10 ans sans AHT (placebo)
 - x effet AHT : RR vs. placebo (méta-analyses)
- Etat de santé suivant : « post-événement »

Note technique : les patients non adhérents (non traités) ont les mêmes probas de transition que sous placebo.

Prise en compte de l'incertitude

Rappel (ISPOR-SMDM, Briggs 2012)

- Monte Carlo ordre 1 : microsimulation, individu
- Monte Carlo ordre 2 : incertitude sur les paramètres

Application modèle AHT: ordre 2

- 1 simulation est obtenue avec 1 série de valeurs pour les paramètres d'entrée
 - Valeurs tirées de distributions appropriées (Beta, Gamma,..)
- Moyenne sur 1000 simulations = résultat central

Note technique : TreeAge Analysis > MonteCarlo simulation > Sampling (2nd order parameter samples, PSA): 1000 samples

Résultats- Cas de base

Coûts et efficacité (homme-65ans-150mmHg)

Stratégie thérapeutique	Coût total moyen [percentile 95%]	Années de vie moyennes [percentile 95%]	Nbre moyen d'ECCV	Nbre moyen de décès CCV
IEC - IEC+DIU	8725 [8281 ; 9214]	12,338 [12,004 ; 12,682]	98,79	34,54
DIU - DIU+IEC	8762 [8292 ; 9269]	12,341 [11,998 ; 12,686]	101,04	34,21
DIU - DIU+BB	8835 [8271 ; 9425]	12,308 [11,983 ; 12,670]	106,20	36,02
BB - BB+DIU	8960 [8387 ; 9562]	12,284 [11,962 ; 12,641]	107,22	37,49
DIU - DIU+ICa	9044 [8508 ; 9557]	12,349 [12,007 ; 12,687]	102,59	33,42
ICa - ICa+DIU	9078 [8524 ; 9568]	12,345 [12,018 ; 12,696]	101,50	33,60
DIU - DIU+ARAI	9093 [8537 ; 9791]	12,344 [12,006 ; 12,708]	103,03	33,79
ARAI - ARAI+DIU	9117 [8559 ; 9811]	12,344 [11,995 ; 12,709]	101,07	33,91
IEC - IEC+ICa	9141 [8571 ; 9711]	12,380 [12,034 ; 12,729]	86,89	32,16
IEC - IEC+BB	9162 [8582 ; 9752]	12,272 [11,950 ; 12,625]	101,20	38,80
ICa - ICa+IEC	9181 [8591 ; 9771]	12,384 [12,056 ; 12,739]	87,20	31,78
BB - BB+IEC	9387 [8711 ; 9942]	12,250 [11,919 ; 12,591]	104,425	40,00
ARAI - ARAI+ICa	9388 [8708 ; 10 090]	12,331 [11,991 ; 12,702]	104,425	40,00
ICa - ICa+BB	9419 [8709 ; 9 981]	12,266 [11,926 ; 12,606]	104,425	40,00
ICa - ICa+ARAI	9 422 [8712 ; 10 090]	12,266 [11,926 ; 12,606]	104,425	40,00
ARAI - ARAI+BB	9 461 [8753 ; 10193]	12,283 [11,943 ; 12,646]	104,425	40,00
BB - BB+ICa	9 507 [8 978 ; 10060]	12,262 [11,931 ; 12,597]	105,90	38,84
PBO	9560 [9 024 ; 10 087]	12,020 [11,721 ; 12,331]	131,36	53,72
BB - BB+ARAI	9 593 [8 652 ; 10 361]	12,254 [11,921 ; 12,626]	106,29	39,50

868 €

4 mois

44 ECCV

22 DC

Interprétation du résultat de l'ACR

1. Métrique standard : le RDCR

- Etape n° 1 : Exclure les stratégies dominées
- Etape n° 2 : Calculer les RDCR sur les stratégies non dominées
- Etape 3 : Estimer l'incertitude sur les RDCR

1: Exclure les stratégies dominées

Coûts et efficacité (homme-65ans-150mmHg)

Stratégie thérapeutique	Coût total moyen [percentile 95%]	Années de vie moyennes [percentile 95%]	Nbre moyen d'ECCV	Nbre moyen de décès CCV
IEC - IEC+DIU	8725 [8281 ; 9214]	12,338 [12,004 ; 12,682]	98,79	34,54
DIU - DIU+IEC	8762 [8292 ; 9269]	12,341 [11,998 ; 12,686]	101,04	34,21
DIU - DIU+BB	8835 [8271 ; 9425]	12,308 [11,983 ; 12,670]	106,20	36,02
BB - BB+DIU	8960 [8387 ; 9562]	12,284 [11,962 ; 12,641]	107,22	37,49
DIU - DIU+ICa	9044 [8568 ; 9557]	12,349 [12,007 ; 12,687]	102,59	33,42
ICa - ICa+DIU	9078 [8624 ; 9568]	12,345 [12,018 ; 12,696]	101,50	33,60
DIU - DIU+ARAI	9093 [8287 ; 9791]	12,344 [12,006 ; 12,708]	103,03	33,79
ARAI - ARAI+DIU	9117 [8259 ; 9811]	12,344 [11,995 ; 12,709]	101,07	33,91
IEC - IEC+ICa	9181 [8768 ; 9617]	12,380 [12,034 ; 12,729]	86,89	32,16
IEC - IEC+BB	9216 [8693 ; 9762]	12,272 [11,950 ; 12,625]	101,20	38,80
ICa - ICa+IEC	9255 [8839 ; 9721]	12,384 [12,056 ; 12,739]	87,20	31,78
BB - BB+IEC	9387 [8811 ; 9942]	12,250 [11,919 ; 12,591]	104,425	40,00
ARAI - ARAI+ICa	9388 [8558 ; 10 090]	12,331 [11,985 ; 12,702]	98,80	34,71
ICa - ICa+BB	9419 [8909 ; 9 981]	12,281 [11,949 ; 12,616]	104,257	37,63
ICa - ICa+ARAI	9 422 [8 678 ; 10 090]	12,324 [11,970 ; 12,669]	102,98	35,00
ARAI - ARAI+BB	9 461 [8 583 ; 10193]	12,283 [11,929 ; 12,646]	102,93	37,80
BB - BB+ICa	9 507 [8 978 ; 10060]	12,262 [11,931 ; 12,597]	105,90	38,84
PBO	9560 [9 024 ; 10 087]	12,020 [11,721 ; 12,331]	131,36	53,72
BB - BB+ARAI	9 593 [8 652 ; 10 361]	12,254 [11,921 ; 12,626]	106,29	39,50

2 : Calculer le RDCR (exemple)

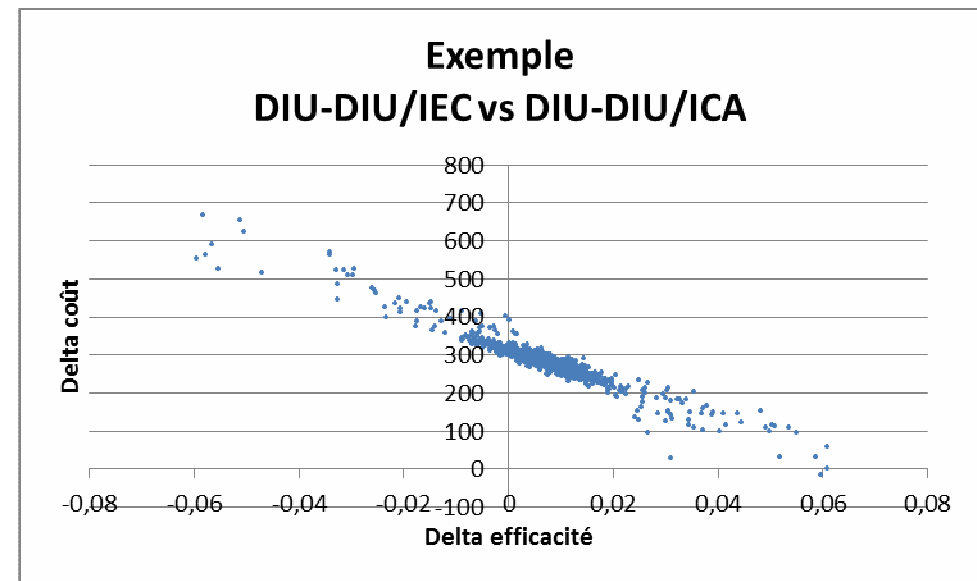
1. Calculer le RDCR

$$RDCR_{DIU / ICa vs DIU / IEC} = \frac{9044 - 8762}{12,349 - 12,341}$$
$$= 32\,250 \text{ €/AVG}$$

Caractériser l'incertitude sur le RDCR

2. Caractériser l'incertitude

- Par un intervalle de confiance ?
 - La variance du RDCR n'est pas définie (distribution inconnue)
 - Incertitude significative sur le signe de ΔE ou ΔC



Caractériser l'incertitude sur le RDCR

2. Par les courbes d'acceptabilité de la stratégie vs une autre stratégie

$$p(RDCR < \lambda)$$

- Problématique du comparateur à définir *a priori* (incertitude sur le critère de dominance)
- Ingérable lorsqu'il y a plusieurs stratégies (multiplie les comparaisons 2x2)

$$\frac{\bar{C}_1 - \bar{C}_2}{\bar{R}_1 - \bar{R}_2} \neq \frac{\bar{C}_1}{\bar{R}_1} - \frac{\bar{C}_2}{\bar{R}_2}$$

Changement de métrique

Règle de décision avec le RDCR

$$\text{si } R\hat{D}C R_{1,0} = \frac{\bar{C}_1 - \bar{C}_0}{\bar{R}_1 - \bar{R}_0} < \lambda \quad \text{résultat favorable}$$

Après simple transformation linéaire

$$\frac{\bar{C}_1 - \bar{C}_0}{\bar{R}_1 - \bar{R}_0} < \lambda \Leftrightarrow \bar{C}_1 - \bar{C}_0 < \lambda.(\bar{R}_1 - \bar{R}_0)$$

$$\Leftrightarrow \lambda.(\bar{R}_1 - \bar{R}_0) - (\bar{C}_1 - \bar{C}_0) > 0$$

$$\Leftrightarrow (\lambda.\bar{R}_1 - \bar{C}_1) - (\lambda\bar{R}_0 - \bar{C}_0) > 0$$

$$\Leftrightarrow B\bar{M}N_1 - B\bar{M}N_0 > 0$$

Interprétation de l'ACR avec le BMN

1. **Formuler le bénéfice net moyen de chaque stratégie**
2. **Choisir la stratégie qui a le bénéfice net moyen maximal**
 - Pas besoin de s'interroger sur la dominance
 - Pas besoin de s'interroger sur le bon comparateur.
3. **Seule la stratégie qui maximise le bénéfice net moyen présente un bénéfice net incrémental positif avec toutes les autres stratégies**

$$\Delta B\overline{M}N_{1vs0}(\lambda) = B\overline{M}N_1(\lambda) - B\overline{M}N_0(\lambda)$$

[Démonstration des étapes sous Excel en fin de présentation]

Caractériser l'incertitude

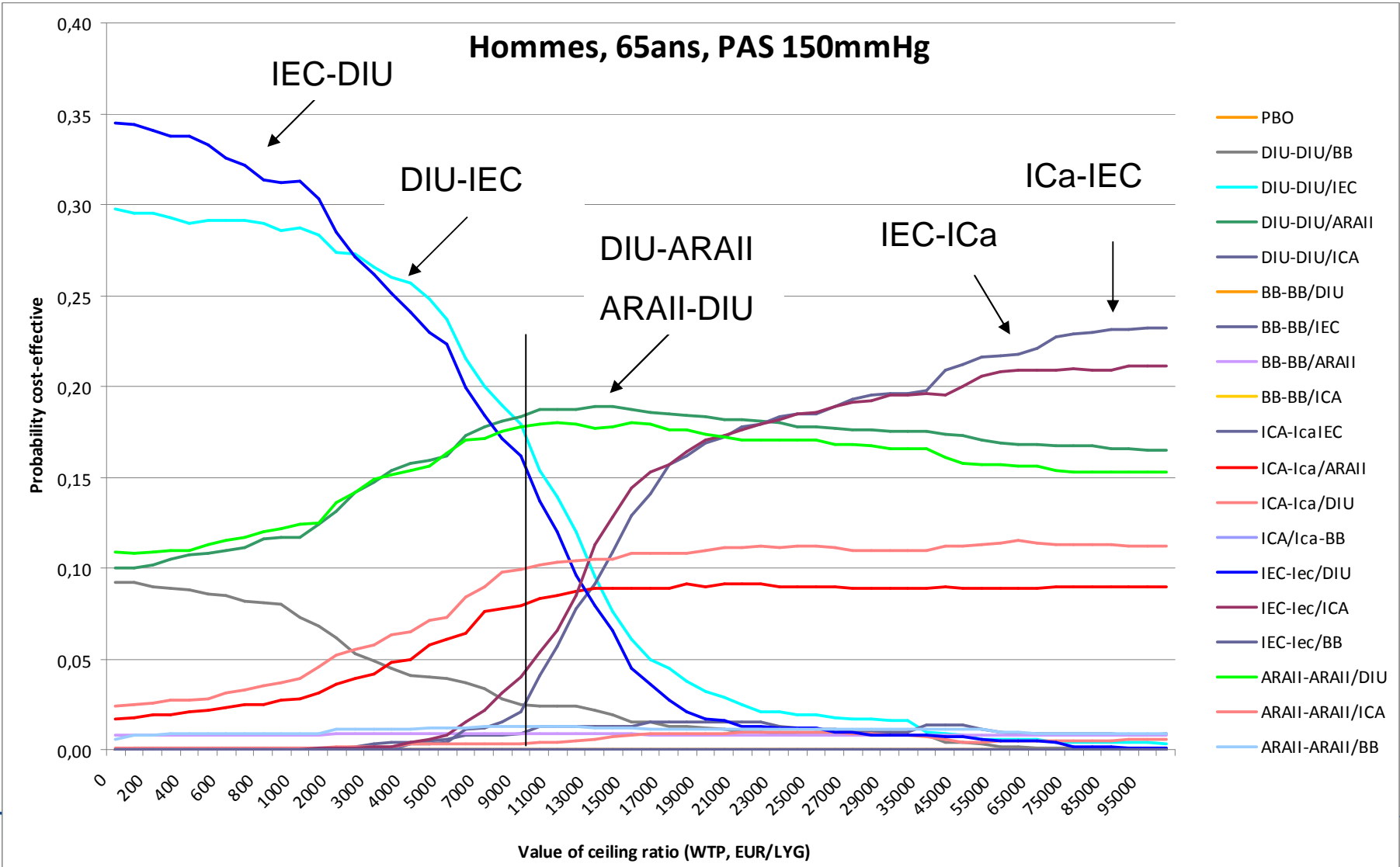
- Pour chaque stratégie, le **bénéfice net moyen** est estimé en fonction de λ sur 1000 simulations
- Le résultat de l'ACR est l'identification de la **stratégie qui maximise le bénéfice net moyen**
- **L'incertitude sur ce résultat**
 - est exprimée par la proportion de simulations pour lesquelles la stratégie maximise effectivement le bénéfice net individuel
 - est illustrée par les courbes d'acceptabilité du résultat de l'ACR.

Stratégies maximisant le bénéfice net moyen

- La stratégie la moins coûteuse
- La stratégie la plus efficace

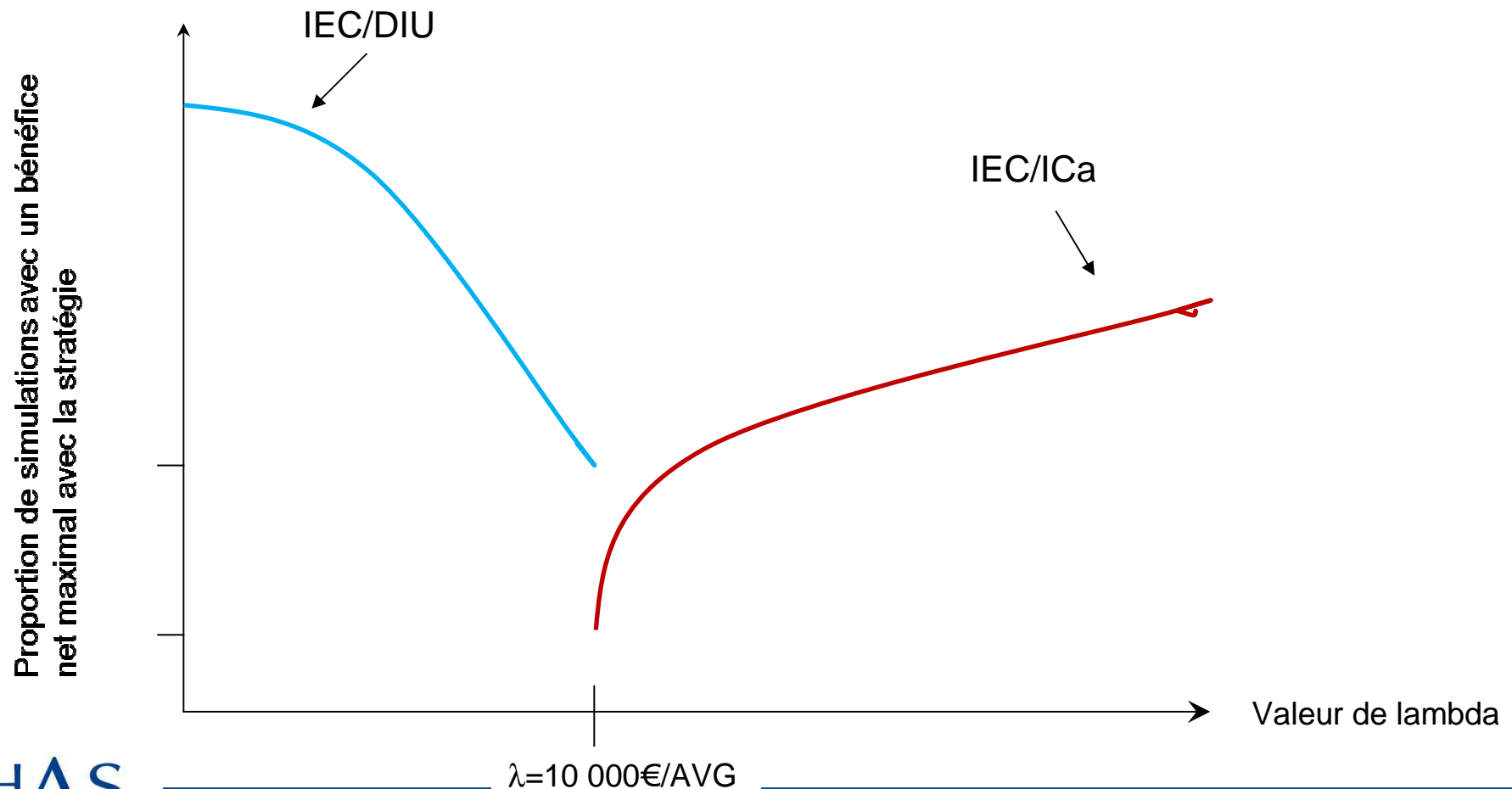
	10 000 €/AVG	20 000 €/AVG	50 000 €/AVG	100 000 €/AVG
IEC – IEC + DIUth DIUth – DIUth + IEC	114 658 € 114 651 €	238 041 € 238 064 €	608 191 € 608 574 €	1 225 369 € 1 225 107 €
IEC – IEC+ICa ICa – ICa+IEC	114 623 € 114 582 €	238 427 € 238 419 €	609 839 € 609 930 €	1 228 858 € 1 229 116 €

Courbes d'acceptabilité multi-option



Frontière d'acceptabilité du résultat de l'ACR

Frontière d'acceptabilité du résultat de l'ACR (*Cost-effectiveness acceptability frontier*)



Quantifier les conséquences de l'incertitude

	$\lambda=10\ 000$	$\lambda=20\ 000$	$\lambda=50\ 000$
Bénéfice net moyen « idéal »	115 423 €	239 591 €	612 255 €
Bénéfice net moyen espéré	114 658 € ($\Delta=765\text{€}$)	238 427 € ($\Delta=1\ 164\text{€}$)	609 930 € ($\Delta=2\ 325\text{€}$)

Résultats

- Le placebo n'est jamais une stratégie efficiente
- Aucune des 8 stratégies incluant un BB, que soit en première ou seconde ligne, n'est efficiente dans l'HTA non compliquée
- Les stratégies thérapeutiques maximisant, pour un lambda donné, le bénéfice net moyen sont:
 - IEC/DIUth
 - IEC/ICa
- Une incertitude existe
 - la stratégie efficiente en moyenne n'est pas la stratégie efficiente pour une certaine proportion d'individus,
 - mais les conséquences de cette incertitude en termes de bénéfice net perdu sont faibles.

Interprétation de l'ACR avec le BMN

- 1. On calcule le BNM pour chaque stratégie**
- 2. On trace la frontière d'acceptabilité du résultat de la ACR**
- 3. On analyse les conséquences associées au risque d'erreur**

Avantages du changement de métrique

1. Permet une interprétation plus directe, évidente du résultat de l'ACR
2. Permet d'estimer l'incertitude en multi-option
3. Ne répond pas aux critiques sur le recours à une valeur λ .

Back-up slides - Calcul du BMN sous Excel

- 1. Analyse de sensibilité probabiliste ordre 2**
 - Copier les résultats de chaque stratégie (Coût, AVG)
- 2. Choix lambda (λ)**
 - inscrire une valeur dans 1 cellule (par ex 20 000 eur/AVG)
- 3. Calcul $BMN = \lambda \times AVG - Coût$**
 - Pour chaque stratégie, de chaque simulation
- 4. Repérer la stratégie maximisant le BMN**
 - Inscrire 1 sinon 0, pour chaque simulation
- 5. Faire la somme sur l'ensemble des simulations**
 - Ex: sur 1000 simulations, et au seuil de 20 000 eur/AVG, la stratégie A a maximisé le BMN 300 fois

→ Proba de maximiser le NMB avec stratégie A = 30%

Démo – Etape 1, résultats PSA

	Stratégie AHT					
	Placebo		Diu-Diu/BB		Diu-Diu/IEC	
<i>Simulation#</i>	AVG	Coût	AVG	Coût	AVG	Coût
1	12.056	9,654	12.393	9,025	12.343	9,050
2	12.339	10,170	12.652	9,710	12.698	9,207
...
1000	11.878	9,451	12.161	8,948	12.206	8,571
Moyenne	12.0199	9,923	12.308	9,384	12.341	9,041

Démo – Etape 2, choix λ

$\lambda=20,000$	Stratégie AHT					
	Placebo		Diu-Diu/BB		Diu-Diu/IEC	
<i>Simulation#</i>	AVG	Coût	AVG	Coût	AVG	Coût
1	12.056	9,654	12.393	9,025	12.343	9,050
2	12.339	10,170	12.652	9,710	12.698	9,207
...
1000	11.878	9,451	12.161	8,948	12.206	8,571
Moyenne	12.0199	9,923	12.308	9,384	12.341	9,041

Démo – Etape 3, calcul BNM

$\lambda=20,000$	Stratégie AHT		
	Placebo	Diu-Diu/BB	Diu-Diu/IEC
<i>Simulation#</i>	BNM = AVG* λ - Coût	BNM = AVG* λ - Coût	BNM = AVG* λ - Coût
1	231 475	238 841	237 820
2	236 607	243 329	244 749
...
1000	228 119	234 269	235 540

BNM Placebo, simulation 1: $12.056 * 20\ 000 - 9\ 654 = 231\ 475$

Démo – Etape 4, repérer le BNM max

$\lambda=20,000$	Stratégie AHT		
	Placebo	Diu-Diu/BB	Diu-Diu/IEC
<i>Simulation#</i>	$\text{BNM} = \text{AVG} * \lambda - \text{Coût}$	$\text{BNM} = \text{AVG} * \lambda - \text{Coût}$	$\text{BNM} = \text{AVG} * \lambda - \text{Coût}$
1	0	1	0
2	0	0	1
...
1000	0	0	1

BNM Placebo, simulation 1: $12.056 * 20\ 000 - 9\ 654 = 231\ 475$

Démo – Etape 5, somme par stratégie

$\lambda=20,000$	Stratégie AHT		
	Placebo	Diu-Diu/BB	Diu-Diu/IEC
<i>Simulation#</i>	$\text{BNM} = \text{AVG} * \lambda - \text{Coût}$	$\text{BNM} = \text{AVG} * \lambda - \text{Coût}$	$\text{BNM} = \text{AVG} * \lambda - \text{Coût}$
1	0	1	0
2	0	0	1
...
1000	0	0	1
Somme	0	200	800

Conclusion : la stratégie Diu-Diu/IEC maximise le BNM dans **80%** des cas

Démo – Courbe d'acceptabilité 2 stratégies

