



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

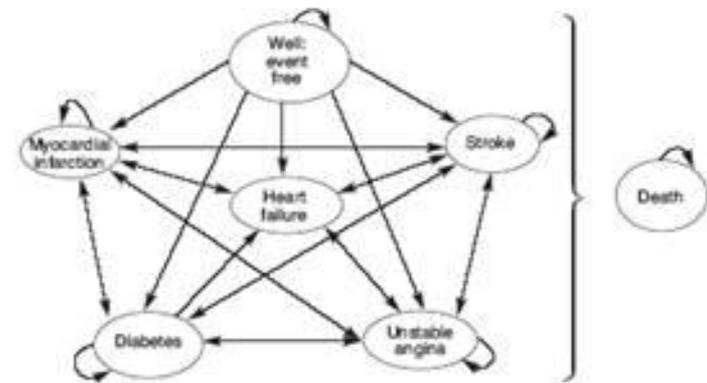


Figure C1 Model structure for hypertension

...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

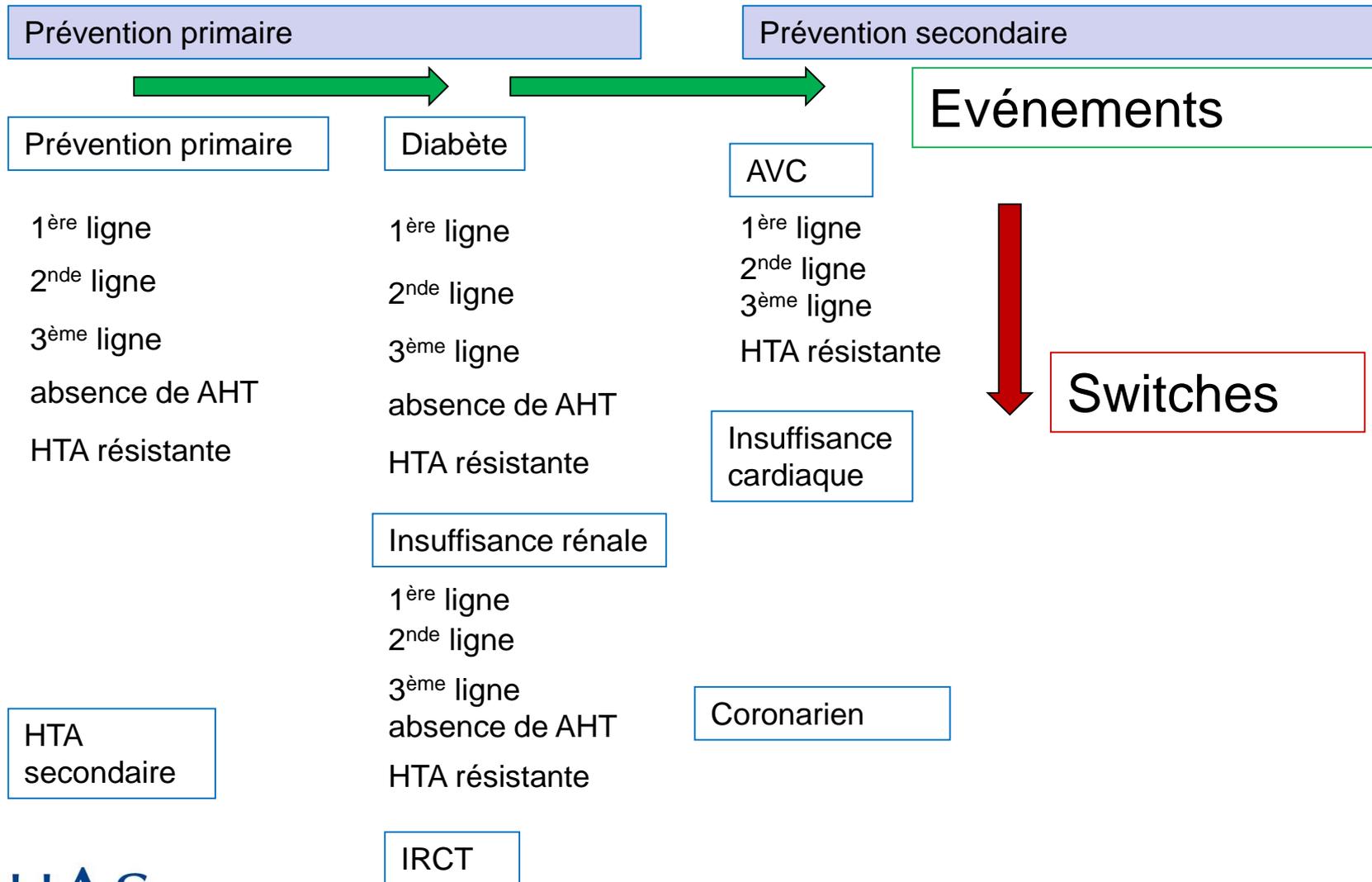
Stratégies thérapeutiques comparées

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 [8287 ; 9562]	12,284 [11,962 ; 12,641]	107,22	37,49
DIU - DIU+ICa	9044 [8288 ; 9557]	12,349 [12,007 ; 12,687]	102,59	33,42
ICa - ICa+DIU	9078 [8284 ; 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	9117 [8259 ; 9811]	12,380 [12,034 ; 12,729]	86,89	32,16
IEC - IEC+BB	9117 [8259 ; 9811]	12,272 [11,950 ; 12,625]	101,20	38,80
ICa - ICa+IEC	9117 [8259 ; 9811]	12,384 [12,056 ; 12,739]	87,20	31,78
BB - BB+IEC	9387 [8211 ; 9942]	12,250 [11,919 ; 12,591]	104,425	40,00
ARAI - ARAI+ICa	9388 [8218 ; 10 090]	12,331 [11,999 ; 12,702]	104,425	40,00
ICa - ICa+BB	9419 [8209 ; 9 981]	12,266 [11,934 ; 12,597]	104,425	40,00
ICa - ICa+ARAI	9421 [8211 ; 10 090]	12,266 [11,934 ; 12,597]	104,425	40,00
ARAI - ARAI+BB	9461 [8253 ; 10193]	12,283 [11,951 ; 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)

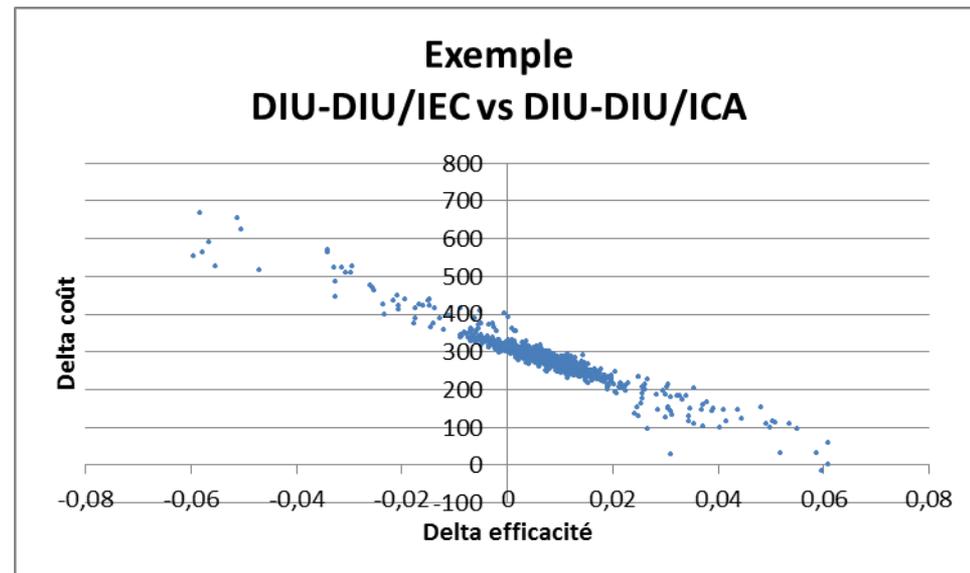
1. Calculer le RDCR

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

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**

$$\Delta \overline{BMN}_{1vs0}(\lambda) = \overline{BMN}_1(\lambda) - \overline{BMN}_0(\lambda)$$

[Démonstration des étapes sous Excel en fin de présentation]

Caractériser l'incertitude

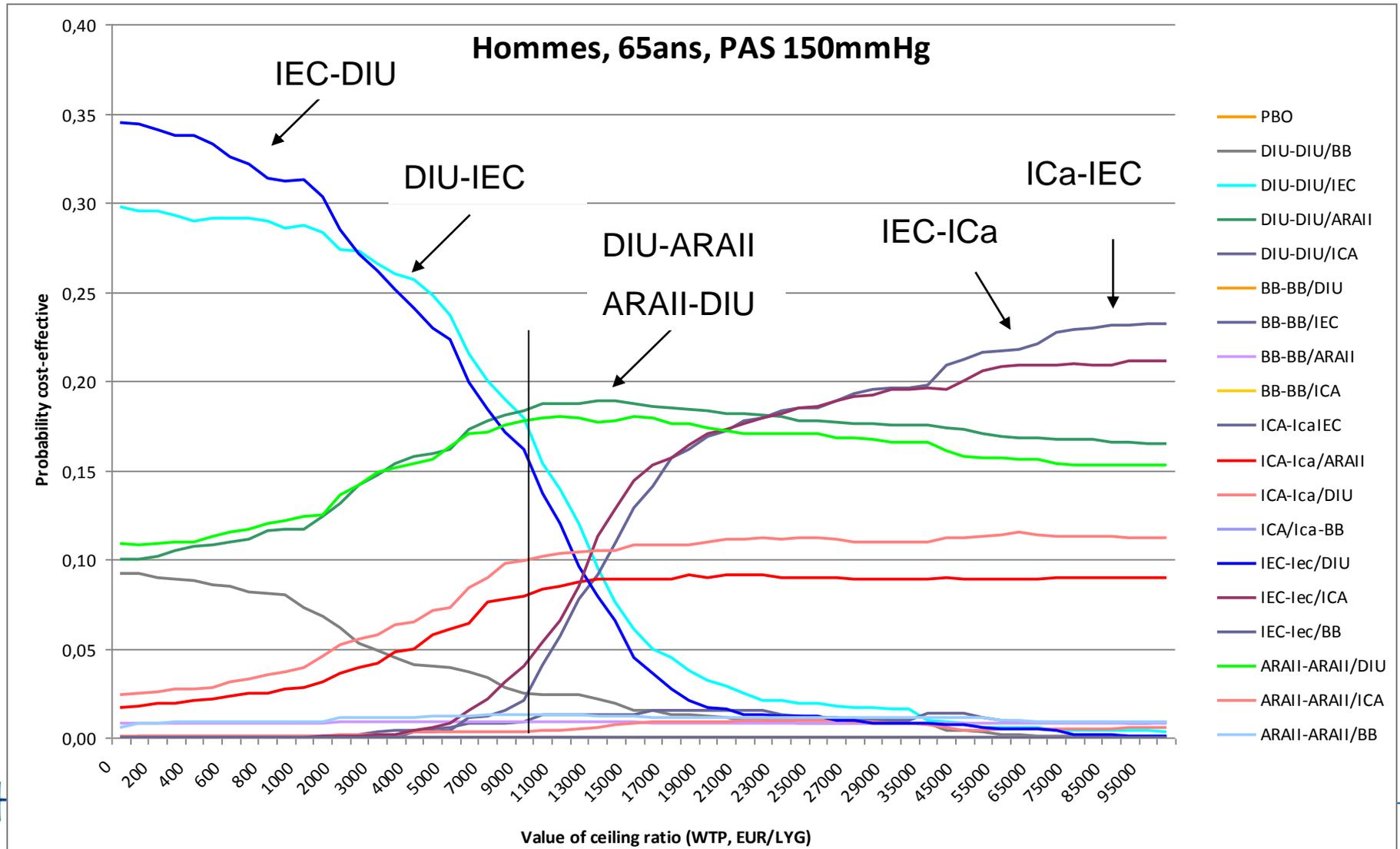
- Pour chaque stratégie, le **bénéfice net moyen** est estimé en fonction de λ sur 1000 simulations
- Le résultat de l'ACR est l'identification de la **stratégie qui maximise le bénéfice net moyen**
- **L'incertitude sur ce résultat**
 - est exprimée par la proportion de simulations pour lesquelles la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

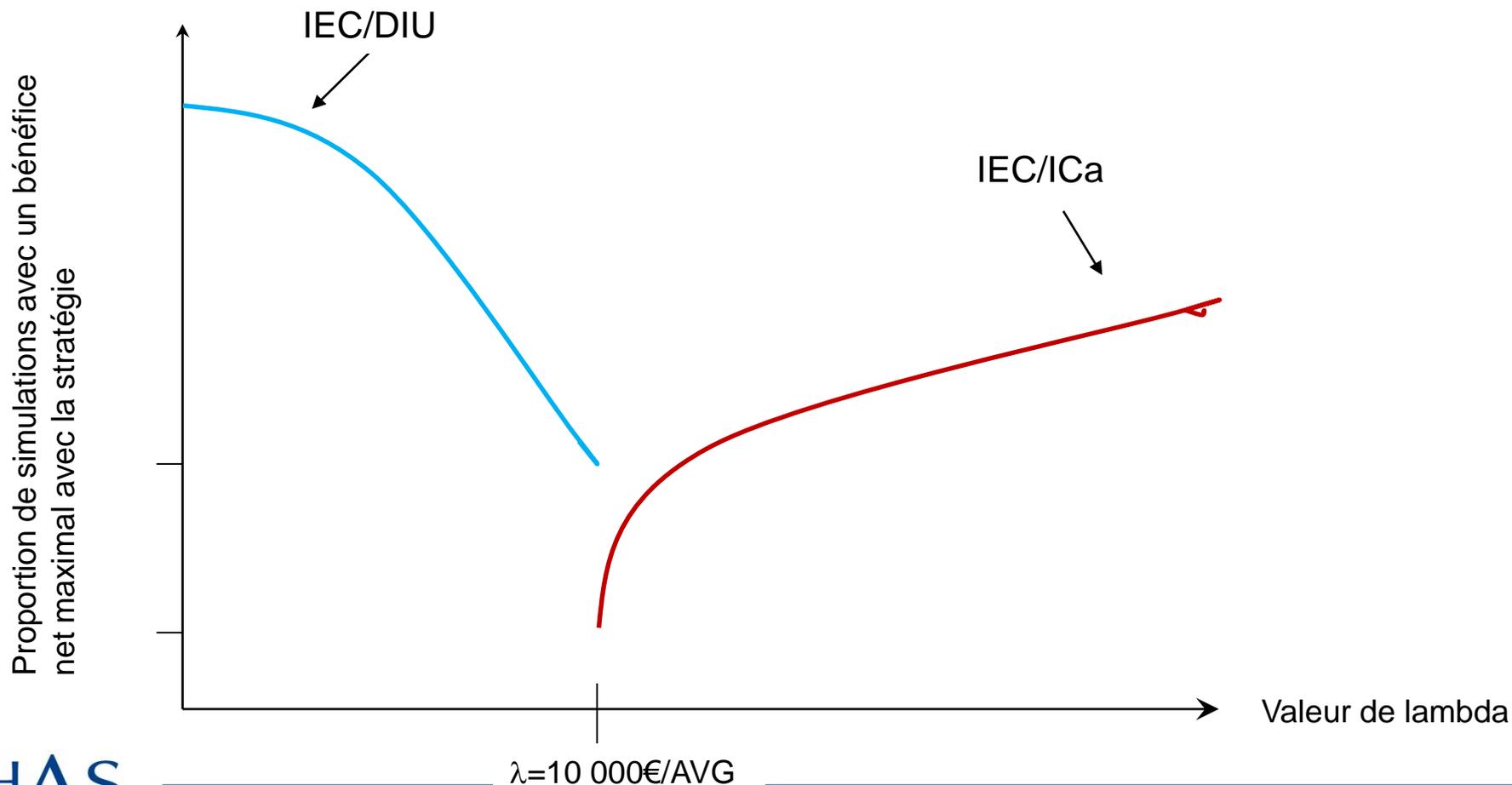
	10 000 €/AVG	20 000 €/AVG	50 000 €/AVG	100 000 €/AVG
IEC – IEC + DIUth DIUth – DIUth + IEC	114 658 € 114 651 €	238 041 € 238 064 €	608 191 € 608 574 €	1 225 369 € 1 225 107 €
IEC – IEC+ICa ICa – ICa+IEC	114 623 € 114 582 €	238 427 € 238 419 €	609 839 € 609 930 €	1 228 858 € 1 229 116 €

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 λ 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>	BNM = AVG* λ - Coût	BNM = AVG* λ - Coût	BNM = AVG* λ - 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>	$BNM = AVG * \lambda - \text{Coût}$	$BNM = AVG * \lambda - \text{Coût}$	$BNM = AVG * \lambda - \text{Coût}$
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

