



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Questions / Réponses

Evaluation par classe des médicaments antihypertenseurs

Quelques données sur l'hypertension artérielle en France :

- En France métropolitaine, la prévalence de l'HTA est estimée entre 12 et 14 millions d'adultes. L'incidence est estimée à 1,1 million de personnes (1,2 million France entière).
- Toutes classes confondues, un traitement antihypertenseur permet une réduction significative de 11% de la mortalité toutes causes par rapport au placebo.
- 5 classes de médicaments ont démontré un bénéfice en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire (496 spécialités) : les diurétiques thiazidiques et apparentés (DIUth), les bêtabloquants (BB), les inhibiteurs calciques (ICa), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine II (ARAII).
- Les deux classes les plus prescrites en instauration de traitement par les médecins généralistes sont les ARAII (38% des primo-prescriptions, en monothérapie dans 65% des cas) et les DIUth (26% des primo-prescriptions, en monothérapie dans 24% des cas). Les IEC, ICa et BB sont prescrites dans 21% à 23% des cas.
- En 2006, les médicaments de l'HTA représentaient 2,3 milliards d'euros de remboursement par l'Assurance maladie obligatoire, avec un remboursement moyen annuel par patient estimé à 218 €.

Comment définir l'HTA ?

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque cardiovasculaire, cérébrovasculaire et rénal. Elle est mesurée en position assise ou allongée, après 5 à 10 minutes de repos.

Lorsqu' elle est mesurée en cabinet, le médecin effectue deux mesures :

- la pression artérielle systolique ou PAS qui reflète la pression lors de la contraction du ventricule gauche (systole),
- la pression artérielle diastolique ou PAD qui reflète la pression lors de la relaxation du ventricule gauche (diastole)

L'hypertension artérielle se définit comme une élévation de la pression artérielle (PA), en référence à des seuils de pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) établis par les experts internationaux. Les valeurs actuellement acceptées pour définir une HTA sont une PAS \geq 140 mmHg et/ou une PAD \geq 90 mmHg mesurées au cabinet médical (135/85 par automesure ou 130/80 en MAPA sur 24h), et confirmées (au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois).

Selon un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé sur les facteurs de risque cardiovasculaires, l'HTA serait responsable en 2004 de 18% des décès dans les pays industrialisés et de 45% des décès cardiovasculaires. A titre indicatif, les décès cardiovasculaires représentaient 30% de l'ensemble des décès en France en 2008.

L'évaluation médico-économique réalisée et les conclusions qui en découlent sont limitées au champ de l'hypertension artérielle essentielle non compliquée de l'adulte, c'est-à-dire sans antécédent d'événement cérébrovasculaire, cardiovasculaire ou rénal.

Pourquoi avoir effectué une évaluation médico-économique de ces différents traitements médicamenteux ?

La HAS a été chargée par le ministère de la Santé d'évaluer les stratégies médicamenteuses les plus efficaces pour plusieurs raisons :

D'une part, la population concernée par l'hypertension artérielle est importante : environ 14 millions de français. Ce qui implique une dépense de traitements élevée (plus de 2 milliards d'euros en 2006).

Par ailleurs, il existe des différences de prix relativement importantes entre les différentes classes de médicaments.

Enfin, depuis 2005 de nouvelles recommandations étrangères ont été publiées sur le sujet. En intégrant des évaluations de la dimension d'efficacité : elles concluent à la nécessité de distinguer la place des principales classes médicamenteuses dans la stratégie d'instauration de traitement.

En quoi a consisté l'évaluation médico-économique de ces différents traitements ?

Une évaluation médico-économique a pour objectif de synthétiser des données cliniques sur l'efficacité des traitements et des données économiques sur le coût de la prise en charge des patients, afin de pouvoir éclairer une éventuelle disproportion entre le bénéfice attendu sur la santé et le coût.

L'évaluation médico-économique de la HAS repose sur une actualisation des données probantes cliniques (efficacité, tolérance, persistance) et une modélisation économique.

Les méthodes utilisées sont multiples :

- une revue exhaustive des données cliniques (efficacité, tolérance et persistance) et économiques (efficacité).
- deux études rétrospectives dont l'objectif était d'obtenir des données françaises, en ciblant des patients en instauration de traitement, sur les habitudes de prescriptions et la persistance au traitement.
- une étude de modélisation permettant d'estimer l'efficacité des 5 classes évaluées.

Deux groupes d'expertise (l'un composé de professionnels de santé et l'autre d'économistes) ont été régulièrement consultés afin de garantir la rigueur et la validité des travaux.

Quels sont les traitements médicamenteux efficaces ?

L'évaluation concerne uniquement les traitements médicamenteux qui ont démontré leur efficacité en termes d'espérance de vie et/ou de réduction du risque cérébro ou cardiovasculaire. Les traitements antihypertenseurs dont l'efficacité se limite à une baisse des valeurs de PA n'ont pas été inclus dans l'évaluation.

A l'heure actuelle, si toutes les classes de médicaments ayant une indication dans l'hypertension ont démontré leur efficacité en termes de réduction de la pression artérielle, seules 5 classes ont démontré un bénéfice en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire :

- les diurétiques thiazidiques et apparentés (DIUth),
- les bêtabloquants (BB),
- les inhibiteurs calciques (ICa),
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
- les antagonistes de l'angiotensine II (ARAII).

La question de l'efficacité et de l'efficacité des traitements non médicamenteux n'a pas été étudiée dans le cadre de ce travail et devrait être évaluée. Il est cependant rappelé que des mesures hygiéno-diététiques sont recommandées chez tous les patients hypertendus quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé.

Quels sont les résultats en termes d'efficacité de cette évaluation médico-économique ?

Le premier résultat confirme qu'un traitement médicamenteux dans l'HTA non compliquée est efficace comparativement à un placebo dès une pression artérielle systolique de 140mmHg car il est plus efficace et moins coûteux que l'évolution naturelle de la maladie. Le coût des événements évités compense le coût du traitement.

Le second résultat confirme les conclusions des recommandations étrangères en établissant la non efficacité des bêtabloquants dans l'hypertension non compliquée par rapport aux autres médicaments en l'absence de complications cardiovasculaires.

Le troisième résultat concerne les 4 autres classes qui ont une place dans la stratégie thérapeutique d'instauration de traitement dans l'hypertension non compliquée (DIUth, IEC, ICa, ARAII). Ces classes ne sont pas équivalentes en termes d'efficacité¹ :

-trois classes sont à considérer en priorité en instauration de traitement (DIUth, IEC, ICa). C'est en affectant prioritairement les ressources à ces 3 classes que le rendement de l'investissement consenti dans le traitement de l'HTA, exprimé comme la différence entre la valeur sociale des bénéfices des traitements et leurs coûts, sera le plus important pour la collectivité.

En revanche, la prescription d'un ARAII en instauration de traitement ne peut être considérée comme équivalente aux 3 autres classes. En effet, compte tenu des prix constatés en juillet 2012, le bénéfice net attendu pour la collectivité de la prescription d'un ARA II, tenant compte des effets positifs en termes de tolérance et de persistance, est toujours plus faible que le bénéfice net attendu pour les 3 autres classes.

Quels autres résultats ont été mis en évidence ?

D'autres éléments ont été mis en évidence au cours de ce travail. En particulier, il a permis d'expliciter des comportements liés au traitement antihypertenseur, tant du côté des médecins généralistes (étude sur la primo-prescription) que des patients (étude sur la persistance).

Concernant le premier point, une analyse rétrospective des pratiques en primo-prescription des médecins généralistes a été réalisée à partir des données issues de l'observatoire Thalès-Cégédim (chiffres 2010).

Trois éléments ont été mis en évidence :

- les ARAII (38% des primo-prescriptions) et les DIU (26% des primo-prescriptions) sont les deux classes les plus prescrites en instauration de traitement par les médecins généralistes ;

¹ Dans cette évaluation, l'efficacité est définie sur la base du critère du bénéfice net attendu par la collectivité du traitement de l'hypertension non compliquée. Pour chaque stratégie médicamenteuse est calculé le bénéfice net moyen, qui exprime la différence moyenne entre l'espérance de vie associée à la stratégie et le coût total de prise en charge du patient hypertendu. Pour que ce calcul soit possible, on est obligé d'exprimer le bénéfice clinique et les coûts dans une unité commune, en multipliant le nombre d'années de vie par une valeur de référence monétaire exprimée en € par année de vie gagnée. La stratégie efficace est celle qui permet d'obtenir le bénéfice net maximum (cf. annexe pour une explication de la valeur de référence).

- les pratiques de prescription en instauration de traitement de ces 2 classes sont différentes : les ARAll sont principalement prescrits en monothérapie (dans 65% des cas), tandis que les DIU sont principalement prescrits en association avec un autre antihypertenseur (dans 76% des cas) ;
- les bithérapies (hors bithérapie faiblement dosée) représentent 18% des primo-prescriptions (11% en association fixe, 7% en association libre), alors que seules les bithérapies faiblement dosées sont recommandées en instauration de traitement en France. Les bithérapies associant un ICa avec une ARAll ou un IEC ont connu une forte progression entre 2007 et 2010.

Concernant le second point, une analyse rétrospective des données de remboursement à été réalisée sur un échantillon représentatif des bénéficiaires de l'assurance maladie - régime général (Échantillon généraliste des bénéficiaires). Plusieurs résultats ont été mis en évidence sur l'ensemble d'une population de patients adultes nouvellement traités :

- parmi les patients adultes nouvellement traités par antihypertenseur, 28% ne voient pas leur primo-prescription renouvelée dans les 12 mois suivants ;
- parmi les patients avec au moins un renouvellement de la primo-prescription, 35% n'ont plus aucun traitement à la fin des 12 mois de suivi ;
- la persistance au traitement antihypertenseur varie selon la classe prescrite lors de l'instauration : toutes choses égales par ailleurs, le risque d'arrêter de se traiter est significativement réduit de 13% avec les ARAll et de 11% avec les IEC par rapport aux diurétiques thiazidiques ou apparentés ;
- cependant, la différence observée entre les différentes classes n'est significative que pour les patients en prévention primaire sans facteur de risque majeur.

Quelle est la différence entre l'évaluation médico-économique et l'évaluation médicale ? Quelles en sont les conséquences attendues ?

L'évaluation médico-économique, tout comme l'évaluation médicale, est soumise à des standards de qualité très stricts. La HAS a publié fin 2011 un guide méthodologique qui précise les standards de qualité méthodologique que la HAS attend d'une évaluation médico-économique.

En revanche, elles ne répondent pas à la même question. L'évaluation médicale cherche à identifier les traitements les plus efficaces. L'évaluation médico-économique doit déterminer si ce gain d'efficacité entraîne une différence de coût, qui peut être un surcoût ou au contraire une économie. L'évaluation médico-économique repose sur l'évaluation médicale et la complète.

Enfin, cette évaluation medico-économique est principalement destinée aux décideurs publics.

Dans le cas présent, les résultats en termes d'efficience de l'évaluation économique des quatre classes d'anti hypertenseurs considérées sont en faveur d'une réduction des écarts de prix observés entre les classes (sur la base des prix constatés en juillet 2012).

METHODOLOGIE DES TRAVAUX DE LA HAS

Quelles sont les spécificités de ce travail au niveau méthodologique ?

Ce travail repose sur une collaboration étroite entre les services de la HAS, des experts de la dimension clinique c'est-à-dire des professionnels de santé et des experts de la dimension économique.

Sa particularité tient à la volonté de proposer une modélisation qui s'approche au plus près de la réalité de la pratique. Concrètement, cela se traduit par la prise en compte de la réalité de la stratégie de prise en charge de l'HTA qui se décline en plusieurs lignes consécutives de traitements et par des associations (alors que les modèles existants ne modélisent que la monothérapie) et par la prise en compte de la non persistance au traitement.

De plus, il faut souligner que le modèle a été « alimenté » avec des données françaises, ce qui a conduit la HAS à réaliser une étude spécifique sur la persistance pour obtenir ces données.

Pourquoi avoir utilisé un modèle ?

Premièrement, l'évaluation médico-économique a pour objectif de « coller » le plus possible à la réalité. Elle doit refléter la pratique médicale en condition réelle, en tenant compte de la réalité des options multiples de prise en charge pour les professionnels de santé, de la diversité des patients pris en charge et du comportement des patients (ex: persistance).

Le recours à la modélisation permet d'estimer les conséquences de la maladie et de sa prise en charge dans l'ensemble des dimensions cliniques et économiques sur la durée de vie des personnes.

- L'horizon temporel pertinent pour mener une analyse médico-économique doit être suffisamment long pour permettre de couvrir toutes les conséquences possibles d'une pathologie et de sa prise en charge. Il est généralement plus long que la durée de suivi dans une étude prospective, dont la mise en place serait trop coûteuse sur un horizon « vie entière ».
- L'évaluation médico-économique nécessite l'identification et la synthèse de nombreuses données issues de sources diverses. Une seule étude prospective recueillant toutes ces données serait trop lourde.

Enfin, la modélisation permet de maîtriser l'incertitude en faisant des simulations pour tester la sensibilité des résultats obtenus par rapport aux différents paramètres utilisés dans le modèle.

Pourquoi avoir choisi une modélisation de Markov?

Le modèle de Markov permet de simuler le parcours d'un malade après une décision thérapeutique et d'évaluer sur le long terme – ici la vie entière- les effets du traitement à la fois en termes de coûts engagés et de résultats de santé obtenus. L'évolution de la maladie est décomposée en une succession d'états de santé mutuellement exclusifs (ex : état « antécédent cardiovasculaire »), dans lesquels le patient a une certaine probabilité de se trouver en raison de la survenue d'événements (ex : infarctus du myocarde). Cette structure permet de prendre en compte de manière relativement simple le fait qu'un évènement peut se produire plusieurs fois dans le parcours d'un patient.

Comment fonctionne le modèle ? Quels sont les paramètres pris en compte ?

L'introduction du temps qui passe est un élément très important de ce type de modèle : les événements vont se produire (ou se reproduire) de manière aléatoire au fur et à mesure que le temps s'écoule.

Au cours du temps (passage d'un cycle à un autre), le patient risque de subir un événement (ex : IDM ou AVC) modifiant son état de santé (il va alors passer de l'état « sans antécédent » à l'état « antécédent cardiovasculaire »). Le passage d'un état de santé à un autre dépend de la survenue ou non d'un événement. Les probabilités de survenue (dites probabilités de transitions) des événements pertinents dans l'histoire de la maladie sont issues d'études cliniques et épidémiologiques. C'est à ce niveau que l'effet des traitements est introduit dès lors qu'ils réduisent la probabilité de survenue d'un événement.

Chaque cycle est donc caractérisé pour le patient par un état de santé, auquel sont associés des coûts et des résultats en termes de santé.

La simulation s'arrête avec le décès du patient. On additionne alors les bénéfices de santé obtenus pour tous les cycles (ici, le temps total passé dans le modèle jusqu'au décès puisque le résultat d'intérêt est la mortalité toutes causes). De même, on obtient les coûts totaux en sommant les coûts par cycle sur la durée de la simulation (coûts des traitements antihypertenseurs et coûts de prise en charge des événements associés à l'hypertension).

Quel a été l'apport du groupe de travail clinique, de la sous-commission économie, de la CEESP dans ces conclusions ?

La réalisation d'un modèle médico-économique est techniquement complexe et cela nécessite une collaboration étroite entre l'équipe modélisatrice et des experts cliniciens.

Il faut :

- d'une part que la structure du modèle soit en capacité de représenter les caractéristiques de la maladie et le cheminement du patient lorsqu'il est pris en charge ;
- d'autre part que les données qui « alimentent » le modèle soient scientifiquement fondées. Par exemple, lorsqu'il existe plusieurs sources disponibles pour documenter un paramètre (la survenue d'un événement cardiovasculaire par exemple) le rôle des experts cliniques est d'analyser ces différentes sources et de retenir les plus valides.

Tout au long de la phase de réalisation du modèle, les professionnels de santé et les économistes consultés ont eu un rôle d'expertise sur la structure du modèle et sur la pertinence des données utilisées par le modèle. Ils ont ainsi proposé certaines modifications de structure (par exemple le fait que des patients non persistants puissent à nouveau reprendre un traitement). Ce travail collaboratif a fortement contribué à l'amélioration de la qualité du modèle.

Le modèle techniquement abouti, les experts et la CEESP ont eu connaissance des résultats et ont participé à leur interprétation.

Glossaire

Efficacité

- L'efficacité traduit l'impact du traitement sur la santé des patients.
- Le critère principal retenu pour les médicaments antihypertenseurs est la mortalité toutes causes. Les critères spécifiques, tels que la survenue d'événements cérébro et cardiovasculaires, sont analysés secondairement. La réduction de la pression artérielle, considérée comme un critère intermédiaire, n'a pas été retenue dans cette évaluation.

Tolérance

- La tolérance traduit la capacité de l'organisme à supporter sans effet gênant l'administration d'un traitement.
- La tolérance est évaluée sur le critère d'incidence d'événements indésirables liés au traitement, en distinguant les événements graves.

Persistance

- La persistance traduit la capacité du patient à suivre son traitement sur une période définie.
- La persistance est évaluée sur le critère de pourcentage de patients qui sont encore sous traitement antihypertenseur un an après leur première prescription. Deux critères sont calculés : la persistance au premier traitement prescrit et la persistance à un traitement antihypertenseur, quel qu'il soit.

Efficience

- L'efficience traduit le rapport entre le gain d'efficacité apporté par un traitement et la différence de coût de prise en charge qu'il engendre.
- L'efficience est évaluée sur le critère du bénéfice net moyen qui permet, pour chaque option de traitement, d'exprimer en unités monétaires la différence moyenne entre le résultat de santé obtenu et le coût de prise en charge.

Valeur de référence (lambda)

Lorsque l'on compare deux (ou plus) options, l'évaluation médico-économique produit comme résultat une mesure de la différence du bénéfice de santé et une mesure de la différence des coûts.

Lorsqu'une option est plus chère et moins efficace que l'autre, l'interprétation est facile : on dit alors que l'option la plus efficace et la moins chère domine l'autre (c'est le cas ici pour les traitements antihypertenseurs versus placebo).

Lorsqu'une option est plus efficace mais aussi plus chère que l'autre, l'interprétation de ce résultat nécessite une étape supplémentaire. Il s'agit de porter un jugement de valeur sur l'acceptabilité de ce surcoût, compte tenu du gain de bénéfice de santé qu'il permet d'obtenir.

Pour aider à interpréter ce rapport entre gain de bénéfice de santé et coût supplémentaire, on utilise une valeur de référence que l'on appelle « lambda ». Cette valeur de référence représente la valeur monétaire que la société juge acceptable de dépenser pour obtenir une unité de bien santé supplémentaire.

A ce jour, très peu de pays ont explicitement proposé un ordre de grandeur pour cette valeur de référence (Angleterre, Pays-Bas, Oregon US). Comme la plupart des pays, la France ne dispose pas d'une valeur explicite de référence.

Dans ce cas, l'évaluation médico-économique va illustrer les conséquences du choix d'une option plutôt que l'autre pour toutes les valeurs de référence comprises dans une fourchette assez large (ici 0€/AVG – 100 000 €/AVG). Le décideur peut ainsi avoir une vision assez nette de ce qu'implique le choix d'une option plutôt qu'une autre en termes de coût collectivement consenti pour obtenir une amélioration du gain santé moyen.

Dans notre cas, si le décideur estime que le coût collectivement acceptable pour obtenir une unité de bien santé supplémentaire est de l'ordre de 10 000 €/AVG, l'option efficiente (qui apporte le maximum de bénéfice net moyen sur l'ensemble des personnes traitées) est l'association séquentielle d'un IEC et d'un DIUth. S'il estime que le coût collectivement acceptable est supérieur, alors l'option efficiente est l'association séquentielle d'un IEC et d'un ICa.

Le recours à une valeur référence permet de documenter l'implication potentielle d'un choix en termes de valeur collective de la santé. Cette référence n'a pas pour finalité de se substituer à la décision publique, y compris dans les pays qui en ont proposé une quantification explicite, mais de servir de repère pour interpréter le résultat quantitatif issu des analyses médico-économiques.