

**EVALUATION DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ
ANALYSE MÉDICO-ÉCONOMIQUE**

Evaluation par classe des médicaments antihypertenseurs

**Synthèse
Mars 2013**

Service de l'évaluation économique et de la
santé publique
Service de l'évaluation des médicaments

Sommaire

Introduction	3
Quelle est la place des différentes classes d'antihypertenseurs en instauration de traitement dans la pratique ?	4
L'évaluation de l'efficacité	5
L'évaluation de la tolérance	6
L'évaluation de la persistance	6
L'évaluation de l'efficience	7
Avis du collège de la Haute Autorité de Santé	9

Introduction

La population d'hypertendus est quantitativement importante (environ 14 millions d'individus France entière) et les dépenses associées aux traitements antihypertenseurs sont élevées (plus de 2 milliards d'euros par an). Parallèlement, les données disponibles sur la proportion de patients sous traitement qui ne parviennent pas à normaliser leur pression artérielle sont inquiétantes.

Depuis 2005, date de parution de la dernière recommandation HAS sur la prise en charge de l'hypertension artérielle, de nouvelles données cliniques ont été publiées, ainsi que certaines recommandations étrangères établissant une hiérarchie entre les classes médicamenteuses dans la stratégie d'instauration de traitement. Ces recommandations reposent sur des évaluations intégrant la dimension économique d'efficience.

La question à laquelle répond ce travail d'évaluation est celle du choix thérapeutique le plus efficient lorsque l'instauration d'un traitement médicamenteux est nécessaire. La mise sous traitement concernerait plus d'un million d'adultes en France métropolitaine par an et 1,2 million France entière.

En 2012, 9 classes d'antihypertenseurs possèdent une indication dans le traitement de l'hypertension artérielle, mais seulement 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) et les antagonistes de l'angiotensine II (ARAII).

Ce document présente de manière synthétique les principaux résultats de l'évaluation de ces 5 classes d'antihypertenseurs. Après un état des lieux des pratiques recommandées et observées, ces 5 classes ont été comparées sur 3 critères cliniques (l'efficacité en termes de réduction de la mortalité et de prévention des événements cérébro et cardiovasculaires, la tolérance, la persistance au traitement) et sur le critère d'efficience, qui permet de rapporter les différences attendues entre plusieurs options de prise en charge en termes de bénéfice clinique et les différences attendues en termes de coût.

Le rapport complet d'évaluation ainsi que les documents annexes sont disponibles sur le site de la HAS.

Quelle est la place des différentes classes d'antihypertenseurs en instauration de traitement dans la pratique ?

- La prise en charge du patient hypertendu s'inscrit dans une approche globale impliquant systématiquement des stratégies non-pharmacologiques associées, si nécessaire, à un traitement antihypertenseur défini selon le niveau de pression artérielle, le risque cérébro-cardiovasculaire des patients et les comorbidités éventuelles.
- Les pratiques recommandées au plan international en instauration de traitement et en l'absence d'une comorbidité ou d'un FDR associé orientant sur la prescription d'une classe spécifique dépendent des critères de décision retenus.
 - Les recommandations étrangères reposant sur des critères d'évaluation uniquement cliniques n'établissent pas de hiérarchisation entre les DIUth, ICa, IEC et ARAll. Les bêtabloquants ne sont plus recommandés en première intention.
 - Les recommandations étrangères reposant sur une évaluation médicale et économique établissent une hiérarchisation parmi les cinq classes principales, privilégiant principalement les DIUth et, pour la recommandation britannique (NICE), les ICa. Les bêtabloquants ne sont plus recommandés en première intention.
- Les pratiques observées en France en instauration de traitement révèlent que les médecins généralistes distinguent *de facto* les principales classes dans leurs prescriptions (Chiffres Thalès-Cégédim, 2010).
 - Les deux classes les plus prescrites en instauration de traitement par les médecins généralistes sont les ARAll (38% des primo-prescriptions) et les DIUth (26% des primo-prescriptions). Les IEC, ICa et BB sont prescrits dans 21% à 23% des cas.
 - En instauration de traitement, les ARAll sont prescrits en monothérapie dans 65% des cas, quand les DIUth ne sont prescrits en monothérapie que dans 24% des cas.
 - Les bithérapies (hors bithérapies faiblement dosées) 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 un ARAll ou un IEC ont connu une forte progression entre 2007 et 2010.

L'évaluation de l'efficacité

- Les essais cliniques et méta-analyses confirment l'efficacité des cinq classes étudiées en termes de morbi-mortalité par rapport au placebo chez les patients hypertendus.
- L'interprétation des essais cliniques et méta-analyses visant à comparer les 5 principales classes d'antihypertenseurs en termes d'efficacité doit tenir compte de deux limites majeures.
 - Les travaux analysés n'ont pas étudié spécifiquement la population cible de cette évaluation, à savoir les patients hypertendus en instauration de traitement. Dans la plupart des études, les patients étaient sous traitement à l'inclusion et la plupart de ces études ont été réalisées chez des patients à haut risque cérébro-cardiovasculaire, le plus souvent avec comorbidités.
 - Les effets ne sont pas exclusivement attribuables à la monothérapie testée en première ligne (protocoles en *add-on* ; évaluation de stratégies de traitement avec instauration d'une bithérapie en fonction de l'évolution du statut tensionnel). Ainsi, les résultats observés en fonction des classes doivent être relativisés.
- Dans une population non sélectionnée sur un profil de risque spécifique, les données établissent deux résultats principaux.
 - Aucune des 5 classes étudiées n'a montré sa supériorité sur les autres traitements antihypertenseurs (toutes classes confondues) en termes de mortalité toutes causes ou de mortalité cérébro-cardiovasculaire.
 - Les 5 classes semblent avoir le même effet sur la prévention des événements cérébro-cardiovasculaires à niveau de réduction de pression artérielle donné, à l'exclusion d'un effet bénéfique sur la prévention des AVC légèrement supérieur pour les ICa et moindre pour les bêtabloquants.
- Les études disponibles dans des sous-populations de patients hypertendus identifient un intérêt pour certaines classes. Mais toutes les classes n'ont pas fait l'objet d'une étude dans les sous-populations ci-dessous.
 - Chez les patients coronariens, les IEC offrent un bénéfice significatif sur la prévention cardiovasculaire.
 - Chez les patients après un infarctus du myocarde (IDM) récent, les bêtabloquants représentent un réel bénéfice vis-à-vis des événements coronaires (essentiellement IDM mortel ou non).
 - Chez les patients avec antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou ischémique transitoire (AIT), l'ajout d'un diurétique thiazidique ou apparenté au traitement de base semble bénéfique.
 - Chez les patients ayant une insuffisance rénale et/ou une néphropathie diabétique, les données publiées sont en faveur d'un traitement antihypertenseur comportant un ARAll ou un IEC.
 - Chez les patients de plus de 80 ans, le bénéfice d'un traitement antihypertenseur est démontré en prévention cardiovasculaire, avec un effet bénéfique des diurétiques thiazidiques et apparentés +/- un IEC sur les événements cérébro-cardiovasculaires et sur la prévention de l'insuffisance cardiaque.

- Les données concernant les associations fixes d'antihypertenseurs sont trop parcellaires pour les comparer et évaluer leur place dans la stratégie thérapeutique. Le seul élément établi est la nocivité et l'inefficacité de l'association ARAll+IEC.

L'évaluation de la tolérance

Les 5 classes d'antihypertenseurs étudiées sont globalement bien tolérées. En effet, si les effets indésirables sont relativement fréquents, quelle que soit la classe étudiée, ils sont le plus souvent non sévères et réversibles à l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables étudiés dans les essais sont ceux qui sont connus et attendus et qui ont été identifiés dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) respectifs des antihypertenseurs.

L'évaluation de la persistance

- L'analyse des études étrangères permet de mettre en évidence plusieurs points caractéristiques de la persistance aux traitements antihypertenseurs.
 - La persistance d'un traitement antihypertenseur est globalement faible, qu'elle que soit la classe étudiée.
 - Les ARAll sont caractérisés par la persistance et l'observance les plus élevées. La différence est cependant faible avec les IEC.
 - Les DIUth sont caractérisés par la persistance et l'observance les plus faibles, avec les béta-bloquants.
 - La période la plus vulnérable en termes de persistance est la première année, voire les premiers mois de traitement.
 - Parmi les facteurs disponibles dans les bases de données utilisées, certains sont associés à une meilleure persistance : être plus âgé, être atteint de diabète, avoir des antécédents cardiovasculaires, avoir un nombre réduit de médicaments.
 - Les bithérapies fixes sont caractérisées par une meilleure persistance et observance que les bithérapies libres.
- L'étude française réalisée sur données de remboursement en 2008 (Échantillon généraliste des bénéficiaires) corrobore ces observations. Sur une population de patients adultes, nouvellement traités par antihypertenseur et avec au moins un renouvellement de prescription après la prescription initiale :
 - 35% des patients n'ont plus aucun traitement antihypertenseur après une période de suivi de 12 mois ;
 - 16% des patients conservent leur traitement initial sur les 12 mois de la période de suivi ;
 - le risque pour un patient, tous profils de risque confondus, d'arrêter le traitement est significativement réduit de 13% avec les ARAll et de 11 % avec les IEC par rapport aux diurétiques thiazidiques.

- L'analyse réalisée a permis de mettre en évidence deux nouveaux résultats importants :
 - parmi les patients adultes nouvellement traités par antihypertenseur, 28% n'ont pas d'autre remboursement dans les 12 mois suivants ;
 - la non-persistence au traitement dépend du profil de risque cardiovasculaire des patients. Ce comportement s'observe davantage chez les patients en prévention primaire sans facteur de risque (diabète ou hyperlipidémie). Par ailleurs, la différence observée entre les classes n'est significative que chez les patients en prévention primaire sans facteur de risque. Elle disparaît chez les patients en prévention secondaire et en prévention primaire avec FDR.

L'évaluation de l'efficacité

- La prise en charge médicamenteuse de l'hypertension non compliquée est une stratégie efficace dans les profils étudiés (55 ans à 74 ans ; PAS initiale de 150 mmHg à 180 mmHg).
- En l'absence de complications cardiovasculaires, les stratégies fondées sur un bêta-bloquant en première ou seconde ligne ne sont pas efficaces.
- Considérant le critère d'efficacité, trois des classes étudiées (ICa, IEC, DIUth) entrent en instauration de traitement dans une des stratégies qui maximisent le bénéfice net moyen¹, quel que soit le profil étudié :
 - DIUth / DIUth+IEC ou IEC / IEC+DIUth ;
 - IEC / IEC+ICa ou ICa / ICa+IEC.
- Considérant l'incertitude inhérente au modèle, les 2 stratégies associant un ARAII à un DIUth (DIUth / DIUth+ARAII ou ARAII / ARAII+DIUth) permettent, dans certains cas, de maximiser la proportion de patients avec un bénéfice net maximal, bien qu'elles ne maximisent jamais le bénéfice net moyen sur l'ensemble de la cohorte. Cette situation s'observe sur les profils à faible risque cérébro et cardiovasculaire. Pour les profils testés à risque cérébro et cardiovasculaire sévère ou à niveau élevé de PAS initiale (PAS comprise entre 160 mmHg et 180 mmHg), ces 2 stratégies ne sont pas efficaces, y compris lorsque l'on tient compte de l'incertitude.
- Sur la vie entière, les différences observées entre les stratégies comparées en termes d'espérance de vie et de coût total (coût de traitement et coût de prise en charge des événements cardiovasculaires) sont relativement faibles.
- L'identification de la stratégie à privilégier sur le critère d'efficacité dépend de nombreux facteurs, dont en premier lieu la valeur d'un seuil lambda (λ) acceptable par la collectivité (coût supplémentaire auquel la collectivité consent pour améliorer l'efficacité de la prise en charge). Les autres facteurs identifiés sont : l'augmentation de la PAS, le niveau de risque cérébro-cardiovasculaire avant traitement, la persistance au traitement et l'âge.

¹ Pour chaque stratégie est calculé le bénéfice net moyen, qui exprime la différence moyenne entre le bénéfice clinique apporté par la stratégie et le coût total associé. Pour que ce calcul soit possible, on est obligé d'exprimer bénéfice clinique et coûts dans une unité commune, en multipliant le nombre d'années de vie par une valeur monétaire lambda (λ) exprimée en € par année de vie gagnée. La stratégie efficace est celle qui permet d'obtenir le bénéfice net maximum.

- Sous réserve que leur efficacité et leur tolérance soient confirmées en instauration de traitement, les bithérapies peuvent être une stratégie efficace dans certaines situations. Ce résultat n'est présenté qu'à titre exploratoire ; des études sont nécessaires pour le valider sur le plan clinique et économique et pour identifier les sous-populations pour lesquelles l'instauration d'un traitement en bithérapie serait légitime.

Avis du collège de la Haute Autorité de Santé

Vu la 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»,

Vu les analyses présentées dans l'argumentaire « L'évaluation par classe des médicaments antihypertenseurs », dont le modèle économique qui documente directement l'efficacité des différentes classes en tenant compte de leur efficacité, de leur persistance, et du coût global de la prise en charge,

Vu la conclusion proposée par le groupe de travail et les commentaires du groupe de lecture,

Le collège de la Haute Autorité de Santé adopte l'avis ci-dessous, sur proposition de la Commission d'évaluation économique et de santé publique. Cet avis a pour objectif de documenter l'efficacité des classes d'antihypertenseurs du point de vue de la collectivité, à destination des pouvoirs publics, des professionnels de santé et des usagers.

S'appuyant sur une méthodologie d'évaluation des technologies de santé, et non celle d'une recommandation de bonne pratique clinique, cet avis tient compte des connaissances cliniques et économiques disponibles en juillet 2012.

Premièrement,

Considérant que les stratégies de traitement actif comparées dans le modèle ont une efficacité supérieure au bras placebo pour un coût total inférieur ;

Considérant que seul le bras placebo a été pris en compte comme comparateur dans l'analyse de l'efficacité ;

Considérant le gain moyen relativement faible en termes d'espérance de vie (entre 2,4 mois et 7,8 mois vie entière selon les profils étudiés) associé à la prise en charge médicamenteuse pour un différentiel de coûts faible (entre 743 € et 1 545 € vie entière selon les profils étudiés) ;

Le collège conclut : d'une part, que le traitement médicamenteux de l'hypertension non compliquée est efficace comparativement à un placebo ; d'autre part, que la question de l'efficacité des traitements non médicamenteux est pertinente et devrait être évaluée.

Deuxièmement,

Considérant que les stratégies incluant un bêtabloquant en première ou seconde ligne ne permettent jamais de maximiser le bénéfice net, que ce soit en moyenne ou en probabilité ;

Le collège conclut à la non efficacité des bêtabloquants en l'absence de complications cardiovasculaires.

Troisièmement,

Considérant, selon les standards méthodologiques actuels, la maximisation du bénéfice net moyen attendu par la collectivité comme critère d'évaluation de l'efficience ;

Considérant que les stratégies maximisant le bénéfice net moyen incluent les trois classes IEC, ICa et DIUth ,

Considérant que les stratégies incluant un ARAII ne permettent jamais de maximiser le bénéfice net moyen dans les conditions de prix et de prescription intra-classe valides en juillet 2012 ;

Considérant qu'il existe une incertitude, soulignée par le groupe de travail, qui conduit à ce qu'une stratégie incluant un ARAII maximise dans certains cas le bénéfice net en probabilité ;

Considérant que les conséquences de cette incertitude en termes de bénéfice net perdu, telles que documentées dans le modèle, sont marginales ;

Le collège conclut, en accord avec le groupe de travail, que 4 classes ont une place dans la stratégie thérapeutique d'instauration de traitement dans l'hypertension non compliquée (DIUth, IEC, ICa, ARAII).

Pour autant, le collège conclut, pour sa part, que ces classes ne sont pas équivalentes en termes d'efficience, définie comme le bénéfice net attendu par la collectivité du traitement de l'hypertension non compliquée.

En termes d'efficience, trois classes sont à considérer en priorité en instauration de traitement, car elles permettent d'optimiser collectivement le bénéfice net attendu du traitement de l'hypertension (DIUth, IEC, ICa).

Lorsque l'écart de bénéfice clinique attendu de la prescription d'un ARA II, en termes de tolérance et de persistance, est mis en regard de l'écart de prix constaté en juillet 2012, la prescription d'un ARAII en instauration de traitement ne peut être considérée comme équivalente aux 3 autres classes. Toute modification de prix des ARA II sera susceptible de modifier cette hiérarchisation.