



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 juillet 2019

seul l'avis de la CT fait foi - Occupations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. TRIPLIXAM – Inscription

M. le P^r CLANET.- Nous passons à TRIPLIXAM. [REDACTED] présente le dossier.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous voyez aujourd'hui les spécialités TRIPLIXAM dans le cadre d'une deuxième demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et aux collectivités.

Il s'agit d'une association fixe de trois antihypertenseurs : le périndopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion), l'indapamide (diurétique apparenté thiazidique) et l'amlodipine (inhibiteur calcique dérivé de la dihydropyridine).

TRIPLIXAM est indiquée dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe périndopril-indapamide et l'amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies.

Pour rappel, une première demande d'inscription a déjà été examinée par la Commission en mars 2015. Seules des études de bioéquivalence et les études cliniques historiques de chacun des composants en mono ou bithérapie sur la mortalité cardiovasculaire avaient été fournies.

La Commission avait considéré que le SMR de TRIPLIXAM était insuffisant notamment compte tenu de l'absence de données cliniques évaluant l'efficacité, la tolérance ou l'observance de TRIPLIXAM dans l'indication de l'AMM. En traitement de substitution, la difficulté à réaliser l'adaptation thérapeutique en cas d'évolution de l'état tensionnel du patient, mais aussi du fait que le besoin était couvert par les produits disponibles.

À ce jour, ces spécialités sont commercialisées mais en non remboursables.

La nouvelle demande d'inscription repose essentiellement sur le rappel des données de bioéquivalence présentées lors de la demande initiale, de deux études cliniques de phase III, randomisées, comparatives ayant évalué l'efficacité de TRIPLIXAM sur la pression artérielle, qui était un critère intermédiaire, chez des patients non contrôlés par leur traitement antihypertenseur c'est-à-dire en traitement additionnel. La première étude était comparée par rapport à une bithérapie fixe périndopril-indapamide, et la seconde par rapport à une bithérapie fixe périndopril-indapamide associée à de l'amlodipine.

La nouvelle demande repose aussi sur les nouvelles recommandations et des données de pharmacovigilance.

Les recommandations européennes de 2018 et américaines de 2017 proposent l'utilisation des associations fixes dans l'objectif d'améliorer l'observance des patients au traitement antihypertenseur. Les recommandations nationales de la HAS et de la Société Française de

l'Hypertension Artérielle de 2016 positionnent l'utilisation des associations fixes une fois que les associations libres efficaces sont établies.

Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR V. Je laisse la parole aux Professeurs Daubert et Gueyffier qui ont expertisé le dossier.

M. le P^r DAUBERT.- Avant de vous lire le détail de mon rapport, je voudrais faire trois remarques.

Tout d'abord, nous sommes dans un domaine de pratique clinique extrêmement large. Cela fait que mes propos seront souvent ceux d'un clinicien. Deuxièmement, il existe un consensus international partagé par tous les pays au monde sur les seuils d'hypertension artérielle et les objectifs tensionnels pour le traitement de l'hypertension artérielle. Je me suis donc basé sur ces chiffres reconnus au plan international. Enfin, je ne parlerai pas de critère de morbi-mortalité, car il n'y a aucune preuve clinique solide démontrant qu'une bithérapie ou qu'une trithérapie fixe fait mieux pour la réduction des événements cardiovasculaires, la morbi-mortalité, que les mêmes médicaments pris isolément.

Là, nous parlons d'une polypill en prise unique associant les trois médicaments reconnus comme les plus efficaces dans l'hypertension artérielle : un diurétique qui n'est pas l'hydrochlorothiazide comme dans la grande majorité de ces associations mais l'indapamide, un IEC (ou agoniste récepteur de l'angiotensine), le périndopril, et un inhibiteur calcique, l'amlodipine.

Cette polypill en prise unique espère améliorer l'adhésion et l'observance du traitement chez les patients qui reçoivent les mêmes médicaments sous forme unitaire ou d'une bithérapie fixe et d'un produit isolé.

Quelques mots sur l'adhésion, la persistance et l'observance du traitement dans l'hypertension : adhésion, persistance et observance sont des problèmes pratiques majeurs dans la vie quotidienne pour tous les traitements chroniques au très long cours, en particulier pour les thérapies de prévention primaire chez les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques qui, naturellement, ne perçoivent pas bien le bénéfice de leur traitement.

Au-delà des mesures d'éducation, la simplification du traitement avec réduction du nombre de prises médicamenteuses et la combinaison de plusieurs molécules synergiques à une pilule unique constituent une solution sans doute assez simple à mettre en œuvre et probablement efficace.

Des données observationnelles et les résultats d'une étude contrôlée vont dans ce sens : dans une population d'hypertendus sous trithérapie suivis pendant un an, le taux d'adhésion était significativement plus élevé chez les patients qui ne recevaient qu'une seule pilule par jour (55 %) par rapport à ceux qui en prenaient deux (40 %) et ceux qui en prenaient trois (32 %).

Une revue systématique de la littérature publiée en 2018 aboutit aux mêmes conclusions.

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude contrôlée d'observance dans l'HTA. Nous pouvons nous référer à une étude récemment rapportée en prévention secondaire en post-infarctus. C'est de la prévention secondaire et non primaire, donc les patients sont peut-être naturellement plus adhérents. Dans le post-infarctus, cette étude à neuf mois montrait qu'adhésion et observance est plus élevée 66 % versus 55 % chez les patients recevant la polypill qui pour la prévention secondaire de l'infarctus, associait aspirine, statine et IEC que chez les patients prenant les trois médicaments séparés.

Dans ces populations, plus la prescription est complexe et plus est élevé le nombre de pilules, moins bonne est l'adhésion et l'observance au traitement. Cela a été validé par différentes études avec des analyses de chromatographie sanguine et urinaire. Ainsi, en cas de besoin de trithérapie, il est logique ou il serait logique de s'orienter vers des associations fixes en prise unique.

Quelle est la stratégie actuelle du traitement dans l'hypertension et place des associations fixes ?

En France, la stratégie thérapeutique était jusqu'à présent de débiter un traitement antihypertenseur par une monothérapie, mais avec un recours précoce à une bithérapie fixe, un seul comprimé en cas d'efficacité insuffisante de la monothérapie après un mois de traitement. Les bithérapies fixes sont très largement utilisées depuis plus de 10 ans dans le contrôle de l'HTA. Les combinaisons les plus répondues sont IEC ou ARA2 + diabétique, et IEC ou ARA2 + amlodipine.

Comparée à l'administration séparée des deux produits, la pilule unique (je parle des bithérapies fixes) est reconnue améliorer le contrôle tensionnel, en particulier en raccourcissant délai d'atteinte de l'objectif tensionnel, améliorer (c'est probablement son bénéfice principal) l'adhésion et l'observance au traitement, réduire le risque d'effet secondaire, peut-être réduire les coûts de prise en charge de la pathologie. Les données ne sont pas homogènes. En revanche, je le répète, il n'y a pas de preuve solide qu'une bithérapie fixe améliore la morbi-mortalité comparée à la prise séparée des deux produits. Ce n'est pas sur ce type de preuve dure que l'on peut fonder un avis sur les associations fixes. Le bénéfice qu'on peut espérer par rapport aux mêmes médicaments pris isolément est essentiellement une meilleure adhésion et une meilleure observance.

Qu'en est-il de la trithérapie et du besoin potentiel d'une triple association fixe ? Nous disposons de différentes enquêtes récentes en France, notamment l'enquête FLASHS en 2017 qui laisse penser qu'il y a pratiquement 11 millions d'hypertendus en France, de patients traités pour l'hypertension en France. Ont-ils tous besoin d'être traités ? C'est une autre question. Je pense que François en parlera. Parmi les quasiment 11 millions de patients, une monothérapie était prescrite chez 51 % d'entre eux, une bithérapie chez 33 % et une trithérapie chez 16 %.

Une autre enquête a été menée l'année dernière par Santé Publique France dans le cadre de l'étude ESTEBAN sur la population des centres d'examen de santé. C'est une population particulière, puisque ce sont des personnes actives par définition. Ce n'est pas la même qu'une

population générale. Dans l'étude ESTEBAN, le taux de prescription de trithérapie était plus faible de 4 %. Où est la vérité entre 4 et 16 % ? C'est difficile à dire puisque les populations ne sont pas les mêmes.

En réalité, le nombre de patients réellement équilibrés, qui atteignent l'objectif fonctionnel classique (140/90), reste faible en France et stagne depuis 2009 à 55 %, 45 % chez les hommes et 66 % chez les femmes. Ce taux bas a plusieurs explications possibles : un défaut d'adhésion des patients qui ne prennent pas le traitement prescrit ; un défaut d'observance, qui ne respecte pas à la lettre la prescription ; ou un défaut de permanence du traitement (on arrête après quelques mois ou années) ; ou, autre possibilité, un traitement insuffisant.

Il est possible que la proportion d'hypertendus justifiant une trithérapie soit actuellement sous-évaluée. Toutefois il n'existe pas de preuve solide qu'une trithérapie, quel que soit son mode, triple double ou monoprise, améliore la morbi-mortalité comparée à une bithérapie. Une preuve indirecte est néanmoins apportée par une étude institutionnelle dont nous avons beaucoup parlé, publiée en 2015, financée par le NHLBI (pour une fois, ce n'était pas l'industrie). C'est une vaste étude institutionnelle (plus de 20 000 patients) comparant deux stratégies de traitement : l'une standard visant l'objectif tensionnel habituel (c'est-à-dire 140 mmHg de pression systolique), l'autre intensive visant à abaisser la pression systolique à 120 mmHg. Dans les deux bras, le nombre d'antihypertenseurs à l'inclusion était le même 1,8. Il est resté le même dans le bras standard. Pour atteindre l'objectif dans le bras intensif, il a fallu passer un nombre moyen de 2,8 antihypertenseurs par patients. Cela veut dire que la grande majorité avait une trithérapie. Quand on voit les médicaments, on retrouve toujours les mêmes : un IEC, un diurétique et un anticalcique. À la fin du suivi (trois ans), une réduction du critère composite clinique a été observée de 25 %, soit réduction du risque absolu de 3,2 %, ce qui pour cette population est quand même très important, et une réduction de la mortalité totale de 27 % dans le bras intensif au prix d'une augmentation de certains effets secondaires.

Quelles sont les recommandations des sociétés savantes ? Le laboratoire en fait un des éléments de la demande. Ce sont toutes des considérations dont j'ai parlé, en particulier sur l'adhésion et l'observance, qui ont conduit les recommandeurs de l'ESC à recommander l'usage prioritaire des associations fixes pour le traitement de l'HTA à tous les stades : en première intention, une bithérapie comportant une IEC ou ARA2 et soit un diurétique soit un anticalcique, et en seconde intention, si l'objectif tensionnel n'est pas atteint, une trithérapie associant avec IEC ou ARA2, diurétique et anticalcique.

Puisqu'il n'y en a pas de remboursé en France, mais à l'étranger, États-Unis et Europe, il y a des triples associations fixes disponibles. C'est toujours pareil : IEC ou ARA2 et diurétique et anticalcique. Ils ont en commun l'inhibiteur calcique, l'amlodipine et le diurétique qui l'hydrochlorothiazide pour lequel a été signalé récemment un signal de risque accru de cancers cutanés (épithéliomas baso- et spinocellulaires) pour le traitement au long cours.

Parmi ces trois associations, l'EXFORGE a été évaluée par la commission avec un premier avis négatif en 2010 avant d'obtenir un SMR important sans ASMR en 2012 dans l'indication de

l'AMM, c'est-à-dire « traitement de substitution lorsque la PA est suffisamment contrôlée et stabilisée par l'association de valsartan, hydrochlorothiazide et amlodipine, pris soit séparément soit sous forme d'un composant double et d'un composant seul », avec un positionnement de dernière intention. Cet avis était conditionné à la réalisation d'une étude post-inscription à laquelle le laboratoire n'a pas donné suite. Il n'y a donc aucune polypill triple actuellement commercialisée, remboursée et disponible en France.

TRIPLIXAM est proposé sous quatre présentations avec des dosages différents des différents composants. La demande du laboratoire est motivée par l'amélioration de la prise en charge de l'HTA en optimisant l'observance thérapeutique par la prise d'un seul comprimé par jour. Après le premier avis de 2015, le laboratoire demande une réévaluation sur la base des preuves cliniques nouvelles et des recommandations récentes des sociétés savantes.

Les preuves cliniques consistent en deux essais multicentriques randomisés en double-aveugle, de taille limitée et de durée brève, qui avaient pour objectif d'évaluer l'effet sur les chiffres tensionnels et la tolérance.

L'étude de Mourad a inclus 454 patients qui demeuraient hypertendus (plus de 150/95) après un mois de traitement par une association perindopril-indapamide. Les patients ont été randomisés en deux groupes : poursuite de la bithérapie avec adaptation des doses ou triple association perindopril-indapamide-amlodipine avec la possibilité de titrer jusqu'au dosage le plus élevé. Après un mois de stabilisation des doses, la PAS et la PAD étaient significativement plus basses dans le groupe trithérapie versus bithérapie avec des variations relativement modestes pour la moyenne : -3.1 mmHg pour PAS, -2.8 mmHg pour la PAD. L'effet était confirmé par MAPA ou par automesure dans deux sous-groupes prédéfinis de 276 et 263 patients. Le taux de répondeurs (c'est-à-dire d'abaissement à la cible de 140/90) était significativement plus élevé dans le groupe trithérapie (72 % versus 53 %). Les deux traitements étaient également bien tolérés. Il est intéressant de noter le très faible taux d'œdèmes périphériques dans le groupe trithérapie, celui qui recevait l'amlodipine, par rapport à ce qui habituellement observé.

Le deuxième essai est l'essai de Nevogoda. C'est une étude de faible taille qui a inclus 148 patients demeurant hypertendus (plus de 140/90) sous mono- ou bithérapie. Les patients ont été randomisés en deux bras : trithérapie en composants séparés ou trithérapie en pilule unique. Les posologies unitaires étaient plus faibles que dans les faits précédents. À trois mois, les réductions de PA étaient identiques dans les deux bras : en moyenne 20 mmHg pour la PAS ; 15 mmHg pour la PAD. La proportion de répondeurs était de 89 % et 87 %, respectivement. Il n'a pas été noté de différence pour la tolérance.

Aucune étude n'a étudié l'effet à long terme sur la morbi-mortalité

En conclusion, la place croissante des associations fixes en prise unique dans la prise en charge des pathologies chroniques (et il y a beaucoup d'autres pathologies concernées que l'HTA) avait pour premier objectif d'améliorer l'adhésion et l'observance au traitement. C'est un objectif digne de considération. L'évolution des recommandations des sociétés savantes internationales

sur la prise en charge de l'HTA donne la priorité aux bithérapies fixes en première intention puis aux trithérapies fixes en seconde intention. Le besoin n'est pas couvert en France puisqu'aucune trithérapie fixe n'est actuellement remboursée. La démonstration par TRIPLIXAM d'une bioéquivalence et d'une efficacité sur les chiffres tensionnels à trois mois similaires, comparés à l'association indapamide, perindopril et amlodipine, pris soit séparément soit sous forme d'un composant double et d'un composant seul, est correctement démontrée. Il y a l'absence de signal d'effets secondaires sévères. On a un risque de mésusage limité par l'intitulé de l'indication AMM dans laquelle se situe la demande : « Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe périndopril-indapamide et l'amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies. »

Je pense que ce médicament est utile aux patients et aux médecins qui assurent la prise en charge de ces patients. Les preuves ne sont pas très fortes, mais je pense que l'on ne peut pas obtenir de preuve sur la morbi-mortalité par rapport aux mêmes médicaments pris isolément.

Ce qui me gêne dans le dossier, c'est que l'amélioration de la permanence et de l'observance du traitement qui justifie la demande n'a pas été démontrée. C'est méthodologiquement très difficile à faire. En double aveugle, c'est impossible, mais en ouvert, c'est certainement possible. Ce type d'étude manque au dossier.

Ma conclusion est que l'éventuelle attribution d'un SMR important à TRIPLIXAM pourrait être conditionnée par la recommandation ou la réalisation d'une étude post-inscription visant à démontrer l'amélioration de la permanence et de l'observance du traitement chez ces patients.

M. le P^r CLANET. - Merci Claude. François

M. le P^r GUEYFFIER. - Claude vous a appelé les éléments du dossier auquel je souscris tout à fait. Je voulais mettre en perspective avec un certain nombre de conclusions que je tire à l'issue de plus d'une vingtaine d'années passées à travailler sur les données des essais cliniques dans l'hypertension artérielle. J'avais fait une présentation il y a trois ans à Nancy à l'occasion d'un congrès de la Société française de pharmacologie et thérapeutique sur les cibles de pression artérielle. Il y a 40 dispositifs, donc je vais faire une petite sélection.

Le seul objectif du traitement antihypertenseur, ce n'est évidemment pas de contrôler la pression artérielle. C'est important de ne pas utiliser le terme « objectif » pour la pression artérielle. L'objectif du traitement, c'est la réduction des complications de l'hypertension artérielle. C'est fondamental à garder en mémoire soit en tant que prescripteur soit en tant que patient. Les complications de l'hypertension artérielle, infarctus du myocarde, mort subite, AVC, insuffisance cardiaque projective, ce sont des critères sur lesquels on a démontré un effet au moins en méta-analyse pour des stratégies antihypertensives à base de médicament sur ces accidents.

Pour la réduction des complications de l'hypertension artérielle, l'hypertension est une porte d'entrée avec des mécanismes sur lesquels nous agissons grâce à ces antihypertenseurs, mais il y a les statines, qui sont légitimes dans bon nombre d'indications, l'aspirine et peut-être les

antidiabétiques. Nous en parlerons, mais il commence à y avoir des arguments pour l'intérêt des antidiabétiques sur les complications cardiovasculaires pour lesquelles le diabète est un facteur de risque.

Il y a des ordonnances que l'on trouve de façon relativement aberrante. C'est assez banal, notamment chez les diabétiques. On a quatre antihypertenseurs, trois antidiabétiques oraux, une statine, de l'ézétimibe, un antiagrégant, etc. La photo à côté, c'est le fameux raton laveur. C'est une liste à la Prévert, mais malheureusement, les ordonnances des diabétiques ressemblent souvent à cela. En consultation, je vois assez régulièrement des femmes jeunes avec trois antihypertenseurs, puisque leur mauvaise pression artérielle résiste au traitement. Alors que le bénéfice à atteindre chez des personnes avec une hypertension artérielle banale, primitive est un niveau de risque faible, nous aboutissons avec le raisonnement sur la cible à des prescriptions irrationnelles.

Un autre élément vraiment important et pas si simple, vous aurez compris aussi que sur les antihypertenseurs, il n'y a pas de problème. Nous avons démontré et nous sommes certains qu'utiliser des médicaments antihypertenseurs qui baissent la pression artérielle par définition pour diminuer le risque, il y a des situations où c'est parfaitement démontré. On a une diminution du risque. Mais il est beaucoup plus compliqué de savoir quel est le médicament efficace, dans quelle indication. Nous avons beaucoup évalué des stratégies. C'est très compliqué ensuite de savoir dans une stratégie qui est responsable.

Un élément important, c'est le concept de relation entre pression et facteur de risque. « Plus c'est bas, mieux cela vaut », c'est le concept à la base de la notion de cible et de la cible la plus basse possible. C'est ce que j'ai appelé l'ACC ou l'approche centrée sur les cibles. Cela repose sur cette notion. Cette notion vient de la relation que l'on établit entre le facteur de risque et le risque (par exemple, pression artérielle et accident vasculaire cérébral) avec l'hypothèse que cette relation entre des individus... À droite, vous avez des individus dont la pression augmente, et nous savons que leur risque augmente avec leur pression artérielle, et nous faisons l'hypothèse que la relation est la même quand on traite un individu. À l'intérieur d'un individu, plus on baisse la pression artérielle plus on baisse le risque. La relation est indiscutable au niveau épidémiologique. Entre les individus, c'est parfaitement clair : la pression artérielle est un facteur de risque continu plus ou moins puissant selon l'âge. Même à 80 ans, c'est un facteur de risque. Il n'y a « pas photo ». En thérapeutique, c'est beaucoup moins évident. Nous avons une méta-régression où nous avons mis en abscisse l'intensité de la baisse de pression artérielle dans différentes stratégies avec réduction du risque. À 1, il n'y a pas de réduction de risque. Plus vous allez vers le bas, plus la réduction du risque est importante. Mais il y a une espèce de plafonnement de la réduction de risque obtenue avec les antihypertenseurs, qui au mieux avoisine 50 % pour l'AVC, qui est moins importante pour l'infarctus. Cette idée que « plus on charge la barque en médicaments qui baisse la pression, plus nous sommes efficaces sur le risque » est non valide et même contradictoire avec les données scientifiques.

Je termine avec trois références : une référence issue de la bibliothèque Cochrane à laquelle j'ai contribué en apportant des données à la base de cette méta-analyse qui s'intéresse à la

question : a-t-on des données de bon niveau pour dire que c'est utile de donner des médicaments antihypertenseurs pour des gens n'ayant pas antécédent cardiovasculaire et ayant juste une pression artérielle entre 140 et 160 (« hypertension légère ») ? Cette hypertension légère, c'est important puisque, fin des années 90/début des années 2000, nous avons dit : nous savons qu'il fallait traiter l'hypertension au-dessus de 160, maintenant nous allons la traiter entre 140 et 160, donc cette hypertension légère, parce que c'est utile. Cela a été décidé par un consensus d'experts sur des données molles et absentes.

L'idée en 2012 était de vérifier ce que l'on a comme argument pour dire que cela vaut le coup de donner des antihypertenseurs aux hypertendus légers ? Et les hypertendus légers représentent quelle proportion ? La moitié. Si vous baissez la définition de l'hypertension à traiter de 160 à 140, vous doublez la population cible. Vous voyez à qui cela peut être utile de faire cette petite opération. En faisant la méta-analyse des données disponibles, en 2012, il n'y a pas d'argument sérieux et solide pour dire que cela vaut le coup de donner un traitement antihypertenseur à des gens qui n'ont que de l'hypertension entre 140 et 160.

Des collègues que je connais bien, qui voudraient ces données et qui ont récupéré les données publiées à travers la méta-analyse ont ajouté d'autres données, mais ils ont ajouté des données qui concernent uniquement les diabétiques avec hypertension légère. Avec ces données, cela suggère que les antihypertenseurs sont utiles chez les diabétiques plus que cela ne suggère que l'hypertension légère mérite d'être traitée. C'est la méta-analyse Cochrane.

Cette méta-analyse actualise mais à mon avis pervertit en ajoutant des données chez les diabétiques pour dire que cela vaut le coup de donner des antihypertenseurs chez des hypertendus légers. Puis, une autre méta-analyse suggère que jusqu'à 140, cela vaut le coup de donner un traitement antihypertenseur, et au-delà, même chez diabétiques, cela devient contre-productif avec une augmentation du risque de décès cardiovasculaire. Vous voyez que les données ne sont pas évidentes quand on s'intéresse aux faits scientifiques pour savoir s'il faut abaisser la pression artérielle en fonction du diabète et de l'hypertension légère ou pas.

En conclusion, si nous considérons que l'hypertension légère, on ne sait pas s'il faut la traiter. Quelle est la cible à retenir ? Faut-il mettre tout le monde à 140, voire plus bas ? Comme les Américains essaient de nous y inciter avec l'étude SPRINT ?

Concernant l'étude SPRINT, un certain nombre d'études avait essayé de démontrer qu'une cible plus basse était utile, cela a été des échecs. L'étude SPRINT avec un contraste entre deux groupes assez remarquables. Il y a plus de 130 ou 135 dans le groupe de référence et autour de 120, soit 15 mm (ce qui est énorme) entre les deux groupes recrutés sur une notion de risque cardiovasculaire accru avec quatre sous-groupes un peu particuliers mais assez différents, une stratégie médicamenteuse libre où les médecins faisaient ce qu'ils voulaient à partir du moment où ils baissaient plus la pression dans un groupe que dans l'autre. À l'entrée dans l'étude, ils avaient 140, c'est-à-dire qu'ils s'étaient déjà quasiment à la cible voulue, voire même plus bas une fois la régression à la moyenne. C'était une étude ouverte avec un biais de suivi. Dans la cible intensive, les patients étaient plus suivis. Elle a été interrompue prématurément, donc tout

résultat est suspect d'une surestimation des bénéfices. Elle est incohérente avec les résultats de la littérature. Elle a un contraste pressonnier trop beau pour être vrai. Elle a été interrompue, parce qu'il y avait mortalité moindre dans le groupe 120 par rapport au 140. Or, dans cette mortalité, la moitié du bénéfice se voit sur des décès qui ne sont pas cardiovasculaires, c'est-à-dire des décès sur lesquels on n'est pas censé agir en baissant les chiffres de pression artérielle. Enfin, il y a plus d'événements indésirables graves dans le groupe intensif.

Alors que Dieu sait si je plaide pour faire plus d'essais comparatifs randomisés, mais celle-là pas qu'en fonction des résultats), je trouve qu'elle n'est pas fiable et que fonder une stratégie qui intéresse plus de 10 millions de personnes en France et probablement 1 milliard d'individus dans le monde, ce n'est pas sérieux. Pour moi, traiter l'hypertension, c'est une cause importante, mais la traiter intelligemment et ne pas se reposer sur des cibles qui ne sont pas valides. Si on veut retenir une cible, la bonne cible, c'est 160 mmHg pour la pression systolique. En général, avec une bithérapie, on y arrive sans problème. Je ne dis pas qu'il ne faut pas chez certains patients une trithérapie, mais pourquoi le TRIPLIXAM plutôt qu'une autre trithérapie. Pourquoi cette polypill-là ? Claude a parfaitement résumé que le dossier est vide. L'ajout de la troisième molécule, l'amlodipine, par rapport aux deux médicaments classiques indapamide-périndopril de Servier ajoute un petit bénéfice sur la pression artérielle, moins 3 mmHg de systolique et de diastolique, pas de gain évident sur l'observance dans la deuxième étude. Globalement, c'est très modeste. Sur un tel dossier, ce serait encourager l'idée qu'il faut absolument contrôler les gens, les aider à contrôler leur pression artérielle avec des outils qui ressemblent un peu à des baguettes magiques, sur lesquelles on fantasme avec des niveaux de preuve faible et qui ne profitent pas forcément aux personnes à qui on a envie que ce soit utile, c'est-à-dire les patients.

Je veux bien discuter de tout cela.

M. le P^r CLANET. - Je pense qu'il va le falloir. Nous avons effectivement deux expertises. Je pense qu'elles se situent à des niveaux différents. François, tu discutes beaucoup plus le bien-fondé des recommandations présentées par Claude aujourd'hui. Le deuxième niveau de réflexion, c'est : à partir du moment où il y a une trithérapie, la persistance et l'observance sont-elles meilleures avec un seul au lieu de trois comprimés par jour ? C'est la question posée aujourd'hui. Je pense qu'il y aura certainement des discussions, des questions, des commentaires. J'ouvre le débat.

M. le P^r DAUBERT. - J'ai le droit de répondre à François. Nous sommes d'accord sur le fond. Nous avons vu les seuils d'hypertension artérielle, les seuils d'intervention s'abaisser de décennie en décennie et le nombre d'hypertendus exploser en France et dans le reste du monde. Nous sommes conscients que probablement tous ces patients n'ont pas besoin, surtout ceux d'hypertension de grade I, faible à modéré, sans autre facteur de risque associé, d'un traitement antihypertenseur.

Il n'en reste pas moins que si 50 % des hypertendus français ont besoin d'être traités, il en reste plus de cinq millions. Ce n'est pas rien. Notre pratique (tu as la tienne, j'ai la mienne) démontre

qu'un certain nombre de patients nécessitent une trithérapie pour atteindre l'objectif tensionnel parce que c'est le guide le plus simple que nous ayons. Nous n'allons pas attendre que le patient ait fait un AVC, soit décédé subitement, ait fait un infarctus pour adapter le traitement. Il faut se guider sur quelque chose. On se guide essentiellement sur les chiffres tensionnels.

Donc je pense qu'il y a un vrai besoin dans la pratique courante (Jacques voudra intervenir sur ce point) pour des prescriptions plus simples que celles que nous avons aujourd'hui, dont nous pouvons raisonnablement espérer qu'elles seront associées avec une meilleure adhésion au traitement et une meilleure observance à long terme.

Concernant ce que je reproche au dossier, démontrer un bénéfice en mortalité, c'est illusoire en comparant une polypill aux trois médicaments pris isolément. Ce que je reproche au dossier, c'est qu'il n'a pas démontré de façon objective ce bénéfice sur l'adhésion et l'observance. Si on devait lui donner un avis plutôt positif, il faudrait demander une étude post-inscription sur ce point particulier.

M. le P^r MERCIER.- Une simple réflexion d'un médecin urgentiste qui fonde beaucoup des décisions sur les constantes vitales prises par l'infirmière d'accueil et d'orientation aux urgences. On s'aperçoit que ce chiffre est un chiffre unique alors que la pression artérielle fluctue avec le temps de façon considérable. Dans les objectifs qui sont plus ou moins sévères, est-ce une prise en charge parce un holter tensionnel sur des chiffres de 24 heures ou est-ce au contraire sur un simple objectif sous un coup de brassard pris chez un malade stressé ? C'est l'objet. Quelle est la fiabilité d'un simple chiffre vis-à-vis d'une tendance ? Est-ce sur la journée ? Est-ce sur le nycthémère ? Est-ce sur une semaine, un mois ? À la limite, il y a déjà le choix du critère sur lequel on va reposer les recommandations et donc la prescription de médicament. Quel est votre avis ?

M. le P^r DAUBERT.- François sera d'accord. Toutes les recommandations disent qu'ils ne font pas considérer un seul chiffre. Quand on découvre pour la première fois une pression artérielle élevée, on reconvoque le patient un jour ou un mois plus tard pour une nouvelle mesure dans des conditions plus calmes, qui ne sont pas celles des urgences. Et si cela se confirme, on refait une confirmation 15 jours ou un mois plus tard. C'est sur trois mesures successives, à plusieurs semaines d'intervalle, considérées comme pathologiques que nous entreprenons un traitement.

Nous pouvons aller plus loin, nous pouvons faire des holters tensionnels. Le problème est que ce n'est pas remboursé par l'assurance maladie. Comme cela prend beaucoup de temps pour les mettre en place et les lire, c'est une pratique certainement très vertueuse mais pas usuelle. En revanche, l'automesure se développe de plus en plus. Il y a beaucoup de familles françaises, qui ont un brassard tensionnel, qui peuvent faire une automesure dans de bonnes conditions, tel qu'indiqué. C'est le moyen le plus simple et le plus facile en pratique pour approcher l'hypertension artérielle.

M. le P^r CLANET.- Pour qu'il n'y ait pas trop de défection en fin de réunion, des interventions assez courtes, même si le sujet est important.

M. le P^r GUEYFFIER.- Sur la variabilité, la variabilité de la pression artérielle est un problème absolument majeur. Nous le prenons en compte, comme Claude le suggère, sur la définition « hypertendu, oui ou non ». Nous le prenons beaucoup moins en compte sur la notion de contrôle. Il est très banal d'avoir des hypertendus qui ont le droit de faire une poussée tensionnelle passagère. Si nous attendons tranquillement, cela revient dans l'ordre. Si on leur met un traitement en plus, on va dire : « Oh, le traitement est efficace ! » C'est une confusion extrêmement habituelle. Nous prenons beaucoup moins de précautions dans le suivi des hypertendus par rapport à leur déstabilisation que pour le diagnostic.

M. Le P^r MERCIER.- Dans les diabétiques, nous avons comme juge de paix, l'hémoglobine glyquée qui reflète quelque part les variations de la glycémie. Un tel équivalent existe-t-il pour l'hypertension artérielle ou la tension artérielle ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Il n'y en a pas de recommandé. Ce n'est pas le même statut que l'hémoglobine glyquée qu'une espèce de mémoire sur deux mois, mais l'atteinte des organes cibles me paraît un guide intéressant à prendre en compte avec le fond d'œil, puisque le fond d'œil est strictement normal (avec des pressions qui fluctuent entre 16 et 18, on est un peu plus rassuré), la fonction rénale et l'hypertrophie ventriculaire gauche. Ce n'est pas le même statut que l'hémoglobine glyquée, mais ce sont des guides extrêmement intéressants pour accentuer ou pas la charge thérapeutique plutôt que les simples titres de pression.

M. le D^r BIRGE.- L'automesure tensionnelle est entrée dans les mœurs. L'assurance maladie a offert un chaque généraliste un appareil à tension qu'il doit à son tour le prêter au patient. Nous avons un stock d'appareils d'automesure que les patients finissent par acheter. Nous n'avons pas l'équivalent de l'hémoglobine glyquée, mais on a la moyenne de 18 mesures d'automesure. C'est parfaitement codifié : trois mesures le matin, trois mesures le soir, trois jours de suite. Les patients s'y prêtent. On fait la moyenne de ces 18 mesures tous les mois. Les patients ne viennent pas tous les mois mais tous les trois mois, mais ils viennent avec une automesure par mois. C'est bien plus correct, comme approche des valeurs tensionnelles qu'une tension « prise à l'arrache ».

M^{me} le D^r GARNIER.- Je voudrais intervenir non pas sur l'éventualité que certains patients aient besoin de passer à une trithérapie. Je suis plus sceptique sur le fait que cette trithérapie soit fixe. Nous avions émis des appréciations la précédente fois sur le fait que nous avons une malléabilité plus difficile du traitement pour adapter en fonction du patient. Nous n'avons aucune preuve d'une observance meilleure, si ce n'est qu'à contrario, nous pourrions objecter que la prise d'un médicament, c'est la prise des trois molécules en même temps.

Par rapport au précédent dossier, il n'y a pas de nouveauté dans les études présentées. Elles ne correspondent pas à l'AMM, qui est sur des patients déjà contrôlés. Il y aurait fallu faire une étude sur des patients déjà contrôlés par une bithérapie plus le troisième élément versus la trithérapie fixe, mais déjà contrôlés. Or, là, nous avons des études avec des patients non contrôlés. Il me semble que dans l'étude Mourad qui compare avec une bithérapie, au bout

d'un mois, la bithérapie n'est peut-être pas optimale, puisque l'on reste sur des dosages qui ne sont pas les dosages maximaux que nous pouvons avoir les bithérapies actuelles.

Est-ce que les comparaisons ne sont pas biaisées ? Est-ce que cette rigidité de la trithérapie n'est pas un obstacle pour le problème de l'hypertension ?

M. le P^r DAUBERT. - Cela ne semble pas être un très gros problème. Ce sont trois molécules à demi-vie longue. On avait dit : « Si on prend le matin avec le diurétique, cela va créer une gêne et des envies mictionnelles dans la matinée. Ce n'est pas compatible avec une activité professionnelle. » En fait, on s'est cassé rapidement avec les diurétiques thiazidiques, quels qu'ils soient, l'effet antihypertenseur persiste mais l'effet diurétique diminue.

Il y a quand même des possibilités d'adaptation, puisqu'il y a quatre formes différentes avec des dosages différents des différents composants. Cela permet une adaptation en fonction de besoins évolutifs du patient et d'éventuels effets secondaires.

Je ne pense pas qu'il y ait beaucoup plus de problèmes de ce genre-là avec des trithérapies fixes qu'avec les bithérapies fixes.

M. le D^r BLONDON. - Ce qu'a expliqué François est très intéressant, mais cela concerne la prise en charge de l'hypertension artérielle en général et cela mériterait sûrement une revue des antihypertenseurs, mais ce n'est peut-être pas le sujet pour l'association qu'on en train de voir aujourd'hui. Concernant cette association, dans le cadre de son AMM, je trouverai gênant et étrange de lui donner un SMR différent du SMR des molécules contenues dedans, à titre personnel.

M. le D^r BINARD. - EXFORGE est une trithérapie que l'on a acceptée et qui a une SMR important et ASMR V. Qu'est-ce qui ferait que nous ferions une différence pour cette trithérapie par rapport EXFORGE ? Y a-t-il des données différentes ?

M. le P^r CLANET. - Ce n'est pas le même diurétique.

M. le D^r BINARD. - Oui, ce n'est pas exactement pareil.

[REDACTED], pour la HAS. - Ce n'est pas le même diurétique et le SMR important était conditionné à la mise en place d'une EPI qui n'a pas été faite.

M. le D^r BIRGE. - Dans les faits, le produit n'est pas sur le marché.

M. le P^r CLANET. - Je crois que l'EPI n'a pas été faite parce qu'ils ne se sont pas mis d'accord sur le prix.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM. - À l'époque, je n'étais pas à l'assurance maladie. Effectivement, EXFORGE a eu un SMR important. Et la ministre de façon exceptionnelle a décidé de ne pas suivre l'avis. Il n'a pas été inscrit. Ce n'est pas une histoire d'EPI. Il y a eu un contentieux au

Conseil d'État qui a confirmé que le SMR important reçu en audition après le SMRi n'était pas recevable et le Conseil d'État considérait que les arguments sur le SMRi étaient recevables.

M. le P^r CLANET.- C'est une décision de Conseil d'État. Ce n'est pas la décision médicale que nous prenons ici... Dernière intervention !

M. le D^r BIRGE.- Il y a d'abord un fantasme qui est de dire que le médicament trithérapie sera prescrit que quand les médicaments isolément auront été prescrits jusqu'à atteindre l'équilibre. Cela n'existe pas. Nous l'avons déjà vu avec plusieurs médicaments. Dans la pratique, cela ne se fera pas. Les patients auront une monothérapie, une bithérapie puis une trithérapie.

Deuxièmement, il y a quatre dosages différents avec à chaque fois une modulation. Nous n'avons pas toutes les modulations possibles, et en plus, je suis prêt à parier qu'il aura des erreurs. Avec 5, 10, 2,5, c'est vraiment facile de... Je vois que la pharmacienne adhère à mon propos.

Je crois qu'il y a beaucoup plus d'inconvénients à rembourser le médicament qu'à le laisser où il est.

M. le P^r CLANET.- Les erreurs, on peut les faire avec les trois.

Nous avons tous notre propre opinion sur le sujet. Nous allons voter dans le cadre de l'indication de l'AMM : « chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe périndopril-indapamide et l'amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies. »

Le laboratoire revendique un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 4 voix

SMR modéré : 1 voix

SMR faible : 0 voix

SMR insuffisant : 9 voix

Abstention : 2

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous proposons une adoption le 4 septembre, le temps de bien rédiger le SMR insuffisant.

