



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 avril 2020

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. TAREG – Extension d’indication

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED] nous le présente, et Patrick Niaudet est rapporteur.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Daubert ne peut pas participer aux débats et au vote.

[REDACTED], pour la HAS.- Bonjour à tous.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as la parole pour TAREG.

[REDACTED], pour la HAS.- Je vais aller rapidement.

Vous examinez aujourd’hui une demande d’extension d’indication de la spécialité TAREG en solution buvable (c’est du valsartan) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités dans le traitement de l’hypertension artérielle chez les enfants âgés de 1 à 5 ans.

TAREG est indiqué depuis 2010 dans le traitement de l’hypertension artérielle des enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans. Dans cette indication, la Commission avait octroyé en mars 2011 un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique chez les enfants et les adolescents qui ne pouvaient pas avaler de comprimés.

Depuis, elle a eu l’AMM chez les enfants de 6 à 5 ans.

TAREG est le premier antihypertenseur appartenant à la classe des antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II à disposer d’une AMM chez les enfants de moins de 6 ans et dont la forme galénique est adaptée à l’usage pédiatrique, vu qu’elle est en solution buvable.

Le laboratoire a déposé trois études de phase III, dont M. Niaudet va détailler les résultats par la suite. Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique.

Voilà pour le contexte du dossier. Nous pouvons laisser la parole à M. Niaudet pour nous exposer son rapport.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci [REDACTED]. Patrick.

M. LE PR NIAUDET.- Merci.

Je commence par un petit rappel pour dire que chez l’enfant entre 1 et 5 ans, l’hypertension artérielle est rare et surtout, dans la grande majorité des cas, elle est secondaire à une cause précise à identifier pour assurer le traitement le plus adapté.

On note la grande fréquence des causes rénales et réno-vasculaires (70 à 80 % des cas) et en second des coarctations de l'aorte (10 % des cas), et ces causes impliquent des explorations ciblées dans un premier temps vers ce type de pathologie. Les causes endocriniennes sont beaucoup plus rares.

Chez l'enfant, la pression artérielle est plus basse que chez l'adulte. Elle augmente progressivement jusqu'à l'âge de 20 ans. Pour les enfants, nous utilisons des courbes de pression artérielle qui sont établies en fonction du sexe et de la taille.

L'hypertension artérielle est définie par des chiffres de pression artérielle systolique et/ou diastolique supérieurs au 95^e percentile des valeurs de référence. La pression artérielle est contrôlée à trois reprises.

Quand l'hypertension artérielle est confirmée, des investigations sont entreprises pour préciser la cause et en évaluer le retentissement.

La fréquence des causes possibles d'hypertension artérielle varie également en fonction de l'âge. L'hypertension artérielle essentielle est très rare chez le petit-enfant, plus fréquente chez l'adolescent et le jeune adulte. Pour les enfants les plus jeunes, avant cinq ans, seulement 14 % d'entre eux n'ont pas de cause identifiée à leur hypertension contre 35 % pour les adolescents. Les explorations, à la recherche d'une étiologie, seront d'autant plus poussées que l'hypertension est sévère et que l'enfant est jeune.

Le traitement de l'hypertension confirmée chez l'enfant doit tenir compte de son mécanisme physiopathologique et donc de sa cause. Chez les patients ayant une maladie rénale chronique avec protéinurie, on utilisera de préférence un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2, plus approprié en raison de leur effet antiprotéinurique et réno-protecteur. Ils doivent être utilisés avec prudence en cas de sténose de l'artère rénale ou d'insuffisance rénale chronique. Un bêtabloquant ou un inhibiteur calcique est plus approprié en cas d'hypertension persistante après correction d'une coarctation de l'aorte. Un diurétique est indiqué pour les hypertensions cortico-induites.

Le valsartan est un anti-agoniste des récepteurs de l'angiotensine 2. Dans un avis de 2011, la Commission avait donné un avis favorable à TAREG en solution au vu des conclusions d'une étude versus placebo de deux semaines, une étude comparative versus enalapril de 12 semaines et une phase d'extension, toutes ces études ayant été effectuées avec le TAREG sous forme de comprimé.

Deux études de bioéquivalence avaient été effectuées avec la forme buvable. Elles ont montré que l'exposition systémique et le pic de concentration plasmatique du valsartan sont plus élevés avec la solution buvable qu'avec les comprimés.

Il paraît important de noter que dans ces études, les patients inclus avaient pour la grande majorité d'entre eux une hypertension artérielle essentielle. Seul un faible nombre de patients avait une hypertension artérielle secondaire.

La conclusion de la Commission avait été que le SMR de TAREG, solution buvable, pour le traitement de l'hypertension artérielle des enfants et adolescents de 6 à 18 ans ne pouvant avaler de comprimé était important avec une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique.

Malgré cette restriction d'indication à l'hypertension artérielle essentielle, les recommandations de la Commission avaient été un avis favorable pour l'ensemble des hypertensions de l'enfant et de l'adolescent, sans préciser hypertension artérielle essentielle. Cet avis incluait donc, pour moi, également les hypertensions artérielles secondaires.

La demande que nous analysons aujourd'hui est une extension d'indication pour le traitement de l'hypertension artérielle chez l'enfant de 1 à 5 ans. Ceci repose sur les résultats de trois études randomisées en double aveugle d'une durée de 16 à 52 semaines, réalisées chez 290 enfants âgés de 1 à 5 ans.

La première étude a inclus 90 enfants et a comparé l'effet de différentes doses de valsartan, faible, intermédiaire et forte, sur la réduction de la pression artérielle systolique. Cette réduction a été en moyenne de 8,5 mmHg, mais sans différence significative en fonction de la dose.

Au cours de la seconde période de suivi, comparant valsartan contre placebo, il était observé une diminution de $1,5 \pm 7,9$ mm de pression artérielle systolique dans le groupe valsartan versus une augmentation de $1,5 \pm 7,5$ mmHg dans le groupe placebo, donc un p de 0,027.

La deuxième étude incluait 75 enfants ayant comparé trois posologies de valsartan sur la réduction de la pression artérielle systolique. Bien que la réduction de cette pression artérielle était plus importante avec la dose la plus élevée par rapport aux doses plus faibles, il n'a pas été démontré de relation effet/dose statistiquement significative.

Les résultats de ces deux premières études ne permettant pas de conclure, une nouvelle étude de phase III, multicentrique randomisée en double aveugle d'une durée de six semaines de suivi, suivies d'une phase de 20 semaines en ouvert a été réalisée pour des enfants ayant une pression artérielle supérieure au 95^e percentile et inférieure à 25 % au-dessus du 95^e percentile.

Dans la première période, deux doses ont été comparées, 0,25mg/kg/jour pour 65 enfants et 4 mg/kg/jour pour 62 enfants. À la sixième semaine de traitement, une diminution de la pression artérielle systolique moyenne a été observée avec une diminution plus importante dans le groupe traité par la dose la plus élevée comparée à la dose plus faible : $8,5 \pm 1,3$ mmHg contre $4,1 \pm 1,3$ respectivement. Cette différence était statistiquement significative avec un p de 0,0157, démontrant ainsi la relation dose/effet du valsartan sur la pression artérielle systolique.

La seconde période de 20 semaines était une étude de titration en ouvert débutant à 1 mg/kg/jour avec une augmentation progressive selon les chiffres de pression artérielle jusqu'à un maximum de 4 mg/kg.

Je n'ai pas trouvé dans le dossier les résultats de la réduction de la pression artérielle systolique en fonction de la dose. Entre 1 et 4 mg/kg, il est simplement noté globalement une diminution de $8,5 \pm 8,3$ mmHg.

En termes de tolérance, les effets secondaires les plus souvent notés dans les trois études étaient des infections des voies respiratoires, une toux, une diarrhée, une fièvre, une rhinopharyngite. Il n'a pas été noté d'hyperkaliémie, bien que ceci soit redouté en cas d'insuffisance rénale. Ceci étant, n'ont été inclus dans l'étude que les enfants qui avaient un débit de filtration glomérulaire supérieur à 30 ml/min.

Mes remarques sont les suivantes. Il est impossible de retrouver les causes précises de l'hypertension artérielle chez les enfants de moins de cinq ans, sachant qu'il s'agit pour la quasi-totalité d'entre eux d'hypertension artérielle secondaire. Il est simplement précisé des antécédents médicaux et des comorbidités (syndrome néphrotique, infection urinaire, insuffisance rénale, reflux vésico-urétéral, etc.). Le rapport indique que 38,9 % des enfants avaient une maladie rénale chronique et 87,4 % avaient un débit de filtration glomérulaire supérieur à 90 ml/min. Cela manque de précisions concernant la définition et les causes de maladie rénale chronique.

Deuxième remarque, l'étude réalisée n'a pas comparé valsartan versus placebo.

Troisième remarque, si nous considérons que la pression artérielle est considérée comme normale lorsque la pression artérielle systolique ou diastolique est inférieure au 90^e percentile, elle est considérée comme élevée entre le 90^e et 95^e percentile. Nous parlons d'hypertension pour des chiffres supérieurs au 95^e percentile. Dans l'étude réalisée, à la fin de la sixième semaine de traitement, même avec la dose la plus élevée de 4 mg/kg, 38 % des patients avaient encore une pression artérielle systolique supérieure au 95^e percentile et 72,6 % supérieure au 90^e percentile. Cela relativise, pour moi, l'efficacité du valsartan dans le contrôle de l'hypertension artérielle. Il aurait été intéressant de connaître les causes de l'hypertension des patients qui ont une mauvaise réponse au traitement.

Quatrième remarque, je me pose des questions sur les posologies recommandées de 1 mg/kg dans la mesure où les meilleurs résultats sont observés avec des posologies de 4 mg/kg.

Malgré ces réserves, pour moi, le valsartan a une place importante dans le traitement de certaines hypertensions artérielles chez l'enfant de 1 à 5 ans. La formule en solution est un progrès pour le traitement de l'hypertension dans cette tranche d'âge. Je propose un SMR important et une ASMR de niveau V.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup Patrick.

Jean-Christophe, tu as une question.

M. Le P^r MERCIER.- Et même plusieurs.

Je suis assez étonné que nous nous intéressions à la pression artérielle systolique et non pas diastolique. En principe, c'est plutôt celle-ci qui donne le niveau de sévérité de l'hypertension. As-tu une explication ?

M. le P^r NIAUDET.- Tu as raison. C'est la pression artérielle diastolique qui est le meilleur indicateur en principe. Je n'ai pas d'explication au fait que ce soit le critère retenu comme critère principal.

M. Le P^r MERCIER.- Nulle part, il n'est signalé l'importance des apports sodés. Autant dans l'insuffisance cardiaque, il est discutable d'avoir un régime désodé, autant dans l'hypertension artérielle notamment de l'enfant, c'était important. Là, nous n'avons pas de précision.

M. le P^r NIAUDET.- Nous n'avons pas de précision sur les mesures hygiéno-médicales. Non. Ils n'en parlent pas.

M. Le P^r MERCIER.- Finalement, presque dans ta conclusion, tu dis que l'on a essayé plusieurs doses, plusieurs posologies, et que finalement, dans 40 % des cas la pression artérielle n'est pas contrôlée. En fait, est-ce qu'on n'a pas la rigidité d'un protocole testant deux ou trois posologies avec la nécessité chez l'enfant comme chez l'adulte d'adapter en permanence ou régulièrement la posologie aux résultats ?

M. le P^r NIAUDET.- La posologie est adaptée aux résultats sur les niveaux de pression artérielle. C'est ce qui est dit dans les recommandations. La dose maximale ne doit pas dépasser 4 mg/kg. J'étais étonné que l'on recommande de commencer à 1 mg/kg quand il y en a, à la dose la plus faible, un grand nombre qui ne répond pas bien.

M. Le P^r MERCIER.- Comme très bien souligné dans ton rapport, il y a des étiologies totalement différentes. Finalement, on teste un seul médicament pour un marqueur dit hypertension artérielle alors que les histologies sont bien différentes. Cela rend complexe l'évaluation.

Le paradoxe de ta conclusion, c'est que tu approuves valsartan, pourtant la démonstration avec les éléments du laboratoire est d'une faiblesse insigne. Qu'en penses-tu ?

M. le P^r NIAUDET.- Non, je ne pense pas que ce soit d'une faiblesse insigne. Il y a une réduction de la pression artérielle qui n'est pas forcément contrôlée parfaitement dans la quasi-totalité des cas, mais chez une proportion importante de patients, cela l'est. D'autre part, dans les causes rénales, dans la maladie rénale chronique, c'est un médicament indispensable.

M. le P^r MERCIER.- J'entends bien. C'est un médicament indispensable dont la démonstration n'est pas éclatante comme dans le médicament d'avant. Nous venons de voir un médicament qui montrait des effets absolument indéniables. Là, nous sommes un peu plus dans l'expectative, non ?

M. le P^r NIAUDET.- Oui. Tu connais les difficultés de la mesure de la pression artérielle dans cette tranche d'âge, du fait de l'effectuer à trois reprises, des enfants qui pleurent, qui ont peur de la blouse blanche.

M. Le P^r MERCIER.- Tout à fait.

M. le P^r NIAUDET.- C'est difficile d'évaluer en fonction de ce qui est donné. C'est impossible. J'avais été sollicité pour participer à une des premières études et nous n'avions pas réussi à inclure de patients. D'abord, c'est très rare, puis c'est difficile à faire accepter. Il y a des problèmes méthodologiques indiscutables, mais l'effet sur la pression artérielle existe.

M. Le P^r MERCIER.- J'entends bien. Je suis en ligne avec les recommandations SMR important et ASMR V.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous n'allons pas remettre en cause l'efficacité des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine, mais je comprends tes remarques, Jean-Christophe.

Quand tu disais que parfois tu jugeais l'efficacité insuffisante, avaient-ils essayé d'augmenter les doses ou était-ce fixe ?

M. le P^r NIAUDET.- Dans le protocole, la dose maximum était de 4 mg/kg. Sur les critères d'efficacité secondaire, ils ne disent pas que cela n'a pas été suffisant, mais que cela a été suffisant chez telle proportion de patients. J'ai fait la différence pour dire que, même avec la dose maximum, il y a quand même 38 % des patients qui restaient avec une pression artérielle de 95^e.

[REDACTED], pour la HAS.- J'ai un point concernant les comparateurs et les données cliniques qu'ils avaient. Actuellement, il y a quatre autres solutions buvables d'antihypertenseur disponibles. Il me semble qu'ils n'ont pas d'étude clinique avec leur produit. Ils ont uniquement des études de bioéquivalence avec les comprimés. C'est le seul qui vient avec une étude clinique.

M. LE PRÉSIDENT.- Le captopril avait bien travaillé.

[REDACTED], pour la HAS.- Il n'avait pas d'étude clinique. C'était des études de bioéquivalence et des données d'ATU.

M. LE PRÉSIDENT.- Précision importante.

M. le D^r KOUZAN.- Je m'étonnais d'une taille d'effet médiocre. Je n'étais pas au courant des difficultés méthodologiques de la mesure de la pression artérielle chez les enfants.

Est-ce que cette difficulté de mettre en évidence un effet bénéfique des antihypertenseurs est spécifique au valsartan ou est-ce une problématique de méthodologie en pédiatrie ou de sartan ? Est-ce que nous tenons compte des résultats ? Alors, le SMR n'est peut-être pas

important mais modéré. Ou alors, nous nous disons que c'est la pédiatrie, c'est difficile et nous ne remettons pas en question le traitement établi.

M. LE PRÉSIDENT.- Je crois que nous allons nous dire cela.

M. le P^r NIAUDET.- Oui, nous allons dire que la difficulté de la prise de la pression artérielle chez un enfant de deux ans, ce n'est pas spécifique au sartan. C'est vrai pour tous les enfants. Ou alors il faudrait passer deux heures de consultation pour les calmer, les mettre en confiance. C'est matériellement impossible. Sauf quand ils sont hospitalisés... Mais en ambulatoire, c'est une grande difficulté, qui est vraie même pour des enfants avec des pressions artérielles normales. L'effet blouse blanche est bien connu, et on ne peut pas passer à côté.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est la même chose pour les adultes !

M. LE PRÉSIDENT.- Mais peut-être pire pour les enfants.

Valérie souligne le peu de formes galéniques adaptées à cet âge. **M. le P^r NOYADA.**

M. le P^r NIAUDET.- C'est une solution buvable pour les antihypertenseurs dans cette tranche d'âge, c'est cela ?

M^{me} le D^r GARNIER.- Oui. Et NOYADA, je ne le trouve pas en disponible. Est-il toujours en ATU ?

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, il n'est toujours pas inscrit sur les listes.

M. LE PRÉSIDENT.- Dernière question. On demande un ISP. NOYADA en avait un. C'était le premier médicament du genre. TAREG est disponible chez les 6-18 ans. Nous élargissons le spectre d'âge.

[REDACTED], pour la HAS.- Ils ne demandent pas d'ISP.

M. LE PRÉSIDENT.- Parfait. Je pensais qu'ils en demandaient un.

[REDACTED], pour la HAS.- Il ne me semble pas.

M. le P^r NIAUDET.- Pour les enfants plus âgés, ils n'en avaient pas demandé non plus.

M. LE PRÉSIDENT.- Non. Il n'y en a pas. Ce n'est pas demandé. Au temps pour moi. Nous pouvons passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR suffisant : unanimité — 20 voix.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Nous passons au vote du SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : Unanimité — 20 voix.

ASMR V : Unanimité — 20 voix.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Pouvons-nous vous proposer l'adoption sur table pour ce dossier, en rappelant les grandes lignes comme nous l'avons fait pour les autres dossiers ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Nous nous situons dans une maladie grave dans le cadre d'un traitement préventif des complications de l'hypertension avec un rapport efficacité/effets indésirables important. Il existe des alternatives, notamment sous forme de solution buvable, mais pas de la classe des ARA2. C'est un traitement de première intention dans cette indication, chez les enfants âgés de 1 à 5 ans. Il n'y a pas d'ISP. Il y a une ASMR V, qui est justifiée par les études rappelées, une étude montrant une diminution versus placebo et deux études montrant une réduction de la PAS en relation dose/effet mais pas de données en termes de morbi-mortalité et une absence de comparaison directe de TAREG versus les autres antihypertenseurs disponibles.

Voilà.

M. le D^r KOUZAN.- Pouvons-nous saluer le fait qu'il ait eu des études cliniques, si c'est le seul ?

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Oui, nous pouvons l'ajouter.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous le mettrons dans les recommandations. La CT souligne la présence d'essais cliniques réalisés dans cette maladie pédiatrique et l'effort fait de les réaliser.

M. LE PRÉSIDENT.- Tout à fait. Merci.

M^{me} GANTILLI pour la HAS.- Nous procédons au vote ?

M. LE PRÉSIDENT.- Tout à fait.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Adoption : unanimité — 20 voix