



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 janvier 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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. Examen réévaluation SMR et ASMR : ALTEIS 10 - 20 - 40 mg (olmésartan médoxomil) (CT-18986) MENARINI FRANCE

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On passe à la réévaluation de ALTEIS.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pas de déport et pas de lien pour Madame Duly-Bouhanick.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Bonjour, Madame Duly-Bouhanick. Bienvenue. Nous allons faire la réévaluation d'ALTEIS. Le dossier va nous être présenté par la chef de projet. Vous êtes le rapporteur externe. Il y aura ensuite deux rapporteurs internes, Céline Eiden et Clara Locher.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande de réévaluation de la spécialité ALTEIS, olmésartan, au dosage 10, 20 et 40 mg en comprimés pelliculés. L'olmésartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, ARA II ou sartans. Cette réévaluation porte sur une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l'indication suivante : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

Cette spécialité ALTEIS a eu une AMM initiale en 2003, selon une procédure de reconnaissance mutuelle. Il y a maintenant dix ans, a été identifié un signal de pharmacovigilance sur les risques d'entéropathie liés à l'olmésartan. En effet, début 2013, la FDA a publié une information de sécurité qui faisait état de cas rares mais graves d'entéropathie liés à un traitement par olmésartan. Au regard de cette information et compte tenu des cas décrits également en France, l'ANSM a aussi publié un point d'information à destination des professionnels de santé sur ce risque. Ce risque a été confirmé en 2014 par un travail complémentaire réalisé par le CNAMTS et validé par une enquête officielle de pharmacovigilance menée par le CRPV de Bordeaux. Dans ce contexte, sur saisine de la DGS et autosaisine, la commission a réévalué l'ensemble des spécialités à base d'olmésartan en 2015 et a octroyé à l'ensemble de ces spécialités un SMR insuffisant. En a découlé, en 2017, un déremboursement de ces spécialités à base d'olmésartan.

Aujourd'hui, le laboratoire revient pour une demande de réévaluation sur la base de données de tolérance et revendique à ce titre un service médical rendu important, pas d'amélioration du service médical rendu, donc une ASMR V par rapport aux autres sartans et pas d'intérêt de santé publique.

Un rappel rapide sur les précédentes évaluations. À la suite de l'obtention de l'AMM, lors de la première inscription de la spécialité ALTEIS dans l'indication de l'HTA essentielle de l'adulte et sur la base de trois études randomisées multicentriques en double aveugle versus d'autres sartans, la CT avait octroyé, sur la base d'une efficacité démontrée uniquement sur des critères tensionnels donc sur une réduction de la pression artérielle diastolique, un SMR important et une ASMR V par rapport aux autres sartans. Entre-temps, un renouvellement d'inscription en 2009 n'a pas modifié les conclusions de la commission.

Ensuite, dans le cadre de ce signal d'EPV sur les entéropathies, la commission a réévalué les spécialités à base d'olmésartan et sur les résultats de l'étude CNAMTS qui démontrait un risque d'entéropathie plus important avec l'olmésartan, la commission a octroyé un SMR insuffisant compte tenu de l'efficacité démontrée uniquement en termes de réduction des chiffres tensionnels, de l'absence de démonstration d'effet de ce sartan en termes de morbi-mortalité et de l'augmentation du risque documenté d'entéropathie très rare mais grave.

Pour cette réévaluation, le laboratoire a fourni des données d'efficacité qui sont les résultats de deux

méta-analyses issues d'une recherche bibliographique. Toutefois, les résultats de ces méta-analyses ne permettent pas de quantifier de manière robuste l'effet de l'olmésartan par leur limite méthodologique. Il y a une hétérogénéité au niveau des doses des anti-hypertenseurs, au niveau des associations anti-hypertenseurs utilisés, et une hétérogénéité également dans le schéma des études incluses.

D'autre part, point important, ces données, plutôt anciennes concernant l'utilisation de l'olmésartan en monothérapie, ont déjà été prises en compte dans les précédents avis de la commission relatifs à ALTEIS. Ces résultats ne sont pas susceptibles de modifier les précédentes conclusions concernant l'efficacité de l'olmésartan. L'efficacité a été démontrée uniquement sur une réduction de la pression artérielle. Le Professeur Duly-Bouhanick, notre expert externe, reviendra dessus.

En termes de tolérance, le laboratoire a fourni les résultats de cinq études observationnelles rétrospectives réalisées à partir de différentes bases de données de santé qui évaluaient, selon les études, le risque d'entéropathie et/ou de malabsorption intestinale ou d'atrophie muqueuse avec les sartans, notamment avec l'olmésartan. Je ne vous présente pas ici les résultats de ces études. Nos membres référents, Clara Loger et Céline Eiden, vous les présenteront tout à l'heure. Ces résultats ne permettent pas de lever le doute sur le risque d'entéropathie grave sous olmésartan, même si un effet de classe des ARA II est suggéré par certaines études.

Autre point important en termes de sécurité, un récent signal de pharmacovigilance concernant des cas d'hépatite auto-immune a été rapporté avec l'olmésartan. Ce récent signal a été identifié par le PRAC en 2021.

Je laisse la parole à nos experts, tout d'abord le Professeur Béatrice Duly-Bouhanick, PU-PH dans le service d'hypertension artérielle et thérapeutique du CHU de Toulouse, puis à nos membres référents, Clara Locher et Céline Eiden.

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK. - Merci beaucoup, Madame. Chers collègues, merci de m'avoir sollicitée. C'est particulier pour moi de vous parler en tant qu'expert externe dans la mesure où je suis clinicienne. Je ne vais pas m'appesantir sur la tolérance, mais plutôt sur l'efficacité. Comme vous l'avez très bien rappelé, Madame la chef de projet, il n'y a aucune nouvelle donnée sur l'efficacité de l'olmésartan dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. Pour cadrer rapidement, l'hypertension artérielle, ce sont 14 millions de personnes en France, 10 millions traités, 5 millions qui seraient hypertendus non traités et un véritable enjeu de santé publique puisqu'il y a seulement 50 % des gens qui sont aux objectifs tensionnels en France pour diverses raisons. C'est un véritable problème d'autant qu'à travers les chiffres de pression artérielle, on peut déplorer qu'aujourd'hui, ce n'est plus considéré comme une maladie, alors que c'en est une, mais comme un facteur de risque ou un risque intermédiaire cardiovasculaire. On sait qu'avoir trop d'hypertension expose à une insuffisance cardiaque, à des AVC, aux infarctus et surtout à des démences dans une période où malheureusement, on n'a pas énormément de traitements à notre disposition. C'est véritablement un enjeu de santé publique d'améliorer le contrôle tensionnel des populations.

Il y a diverses recommandations : de la Société française d'hypertension artérielle dont je fais partie ; de la HAS de 2016 et les recommandations européennes de l'ESH de 2018. Elles préconisent une gradation dans la prise en charge de l'hypertension en mettant les sartans en première ligne dans le traitement de l'hypertension artérielle, que ce soit en monothérapie, en bi ou en trithérapie. Ils ont une place dans le traitement de l'hypertension artérielle, même si beaucoup d'acteurs soulignent que nous manquons de données de morbi-mortalité, des critères durs de jugement pour dire que les sartans baissent la morbi-mortalité. Comme je l'ai dit dans mon rapport, personne ne fera ce type d'études puisqu'on a bien montré qu'agir sur les chiffres tensionnels permettait de réduire cette morbi-mortalité liée à cette augmentation des chiffres tensionnels.

Il y a d'autres sartans à notre disposition ayant démontré leur efficacité dans la néphropathie diabétique par exemple ou dans l'insuffisance cardiaque. Ce sont des critères importants. Qu'est-ce qu'on peut dire de l'efficacité de l'olmésartan en soi ? Dans le rapport de 2004, des papiers suggéraient que c'était peut-être plus efficace sur la pression artérielle diastolique. Il y a aussi des études qui ont déjà été soumises en 2015, c'est pour cela que je vous dis que je n'ai pas de nouvelle étude sur l'efficacité qui témoignerait que quand on comparait par exemple ramipril qui est un IEC, on avait peut-être une baisse de la pression artérielle systolique plus importante. Vous l'avez souligné avec justesse, il y avait beaucoup de failles dans ces études même si elles étaient de grande ampleur. Il y avait des failles dans les traitements, dans le nombre de patients traités et surtout une durée de suivi brève de 12 mois. Tous les détracteurs m'opposent en disant : « D'accord, c'est la pression artérielle, mais ce n'est pas la morbi-mortalité ou un critère clinique plus dur ». C'est vrai.

Si vous me demandez aujourd'hui si l'olmésartan me manque, il faut savoir que quand l'olmésartan a été suspendu, nous-mêmes en tant que clinicien – ce n'est qu'une impression donc non validée – on a eu l'impression que les patients qu'on switchait sur d'autres sartans pouvaient être un certain temps déséquilibrés. On avait l'impression que certains sartans étaient moins puissants, ce que pouvaient confirmer certains petits papiers. J'ai mis un lien. Une petite étude a été faite par l'équipe de la Pitié, qui a montré que quand on a switché, quelques patients s'étaient déséquilibrés. C'est une chose. En contrepartie, d'autres sartans disponibles ont été mieux validés que l'olmésartan notamment dans l'insuffisance cardiaque ou chez les patients à haut risque cardiovasculaire et dans le diabète.

Si vous me demandez si le besoin est couvert aujourd'hui, je vous répondrai oui. Cette efficacité, je n'ai rien de nouveau. Pour ce qui est de la tolérance, la question de clinicienne, puisqu'il est disponible ce sartan, il a été réévalué par la FDA, il est disponible aux États-Unis et dans beaucoup d'autres pays d'Europe, je me demandais s'il y avait des signes précurseurs précoces de l'éventuelle entéropathie que l'on pouvait voir et si le fait d'arrêter la molécule permettait que les choses rentrent dans l'ordre. Les pharmacovigilants me diront qu'il y a eu des cas graves. C'est à mettre en considération. Hier, je faisais le cours au PAV et je leur disais encore le rapport bénéfice-risque.

Dans la mesure où il y a d'autres ardens disponibles et ce signal sur les hépatites auto-immunes, clairement, j'aurais plutôt tendance, à titre personnel, à utiliser les autres sartans.

M. le P^r CLANET, pour la HAS. - Merci Madame Duly-Bouhanick. Je donne la parole à Céline ou Clara. Vous avez fait un rapport commun.

M^{me} le D^r EIDEN. - Tout à fait. On a fait un rapport commun. C'est moi qui vais parler, mais je laisse évidemment Clara intervenir pour compléter. On intervient pour la réévaluation du SMR d'ALTEIS à la demande du laboratoire. On a fait une frise chronologique pour rappeler les dates clés avec l'AMM qui date de 2003 et les SMR et ASMR donnés par la CT.

Les premiers cas d'entéropathie ont été décrits et publiés par l'équipe de la Mayo Clinic en 2012, 22 cas d'entéropathie. Cela a donné un signal de la FDA sur une information de sécurité prescripteur de cas graves d'entéropathie, puis de l'ANSM. Une réunion ANSM CRPP a conclu à l'existence de ces graves entéropathies, même si le mécanisme n'était pas décrit à l'époque. Cela a induit un SMR insuffisant et un déremboursement. C'est donc moins surveillé par la pharmacovigilance.

Le laboratoire demande cette réévaluation par rapport à un surrisque spécifique de l'olmésartan en donnant quatre études menées sur des bases de données de santé et dans différents pays et en citant des études de cas d'entéropathie sous autres sartans. Ce sont des études de cohorte historique sur des bases de données médico-administratives pour les trois premières, avec des critères principaux de jugement différents en fonction des études sur la maladie, soit l'entéropathie, soit la malabsorption intestinale. Les périodes étaient différentes entre ces études, mais elles étaient assez courtes. Au

niveau des bases de données de santé, elles étaient basées sur un certain nombre de populations, population italienne, allemande et une base nationale coréenne.

En termes d'inclusion, c'était différent entre ces études, c'étaient surtout des patients qui avaient reçu ARA II, IEC, dont olméstartan pendant 12 mois avec des suivis assez courts. Par rapport aux résultats, il n'y a pas de surrisque. Il y a des risques d'hospitalisation en lien avec des entéropathies. Ils ne retrouvent pas la problématique qui avait été trouvée avec les données tirées de l'étude française principale de la CNAMTS basées sur le SNIIRAM et le PMSI.

Ces études sont basées sur des requêtes de codage. Il y a souvent des décodages. Il y a une faible durée de suivi au regard de ce surrisque démontré dans la première étude française basée sur la CPAM avec des risques de déclarer la maladie qui augmente avec la durée d'exposition sur de faibles nombres de patients inclus au regard de la fréquence de l'événement. Au final, il n'y a pas d'éléments nouveaux susceptibles de modifier la conclusion par rapport à la précédente CT sur ces études. La dernière étude est rétrospective sur des données histologiques de biopsie pour essayer de déterminer des variations régionales. Ce n'est pas très franc.

Dans la littérature, il y a des hypothèses mécanistiques sur la problématique en lien avec les entéropathies et l'olméstartan. Des auteurs parlent de différences d'affinité sur les récepteurs à l'angiotensine I, notamment une plus grande affinité de l'olméstartan sur l'angiotensine I qui ferait que l'angiotensine physiologique à l'angiotensine II et provoquerait plus d'apoptoses cellulaires. Il y a d'autres auteurs qui parlent d'atteintes de l'immunité à médiation cellulaire avec, dans les données histologiques, des prédispositions génétiques chez les patients. Entre 68 à 70 % des patients avaient des prédispositions génétiques et/ou des antécédents de maladies auto-immunes avec une allèle génétique retrouvée HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, comme dans la maladie cœliaque gluten avec un olméstartan déclencherait et exacerberait la problématique.

Quand on regarde les données des études issues des essais cliniques dans les notices et dans les RCP, si on classe tous les sartans en fonction des effets indésirables et du socle gastro-intestinal, l'olméstartan est surreprésenté en termes de fréquences d'apparition de nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et gastro-entérites, par rapport aux autres sartans.

Quand on regarde la base mondiale de déclaration des effets indésirables des molécules, Vigibase, depuis que les molécules ont été approuvées par la FDA, sartan par sartan, si on sort les effets indésirables déclarés, notamment le socle gastro et plus spécifiquement du terme d'entéropathie, 3 500 entéropathies sont décrites au niveau mondial, alors que pour les autres sartans, c'est en 6 et 35. L'événement est multiplié par 1 000.

En dessous, ce sont les dates de déclaration. Ce sont essentiellement des déclarations qui proviennent des États-Unis, 92 %. On a évidemment un biais de notoriété puisque c'est un événement connu. Sur la chronologie de déclaration, il n'y a pas eu de sur-déclaration après le premier événement de la FDA en 2012, 2013.

Dans la littérature, il y avait majoritairement des cas cliniques qui rapportaient des épisodes d'entéropathie sous olméstartan. De 2019 à 2022, il y a eu 16 publications versus trois publications sur les autres ARA II. Une revue systématique du risque d'entéropathie a été réalisée sur les cas publiés et les cas cliniques survenus sous ARA II. On a conclu que la majorité à 94 % de ces cas, soit 233 sur les 248 cas inclus, étaient décrits associés à l'olméstartan. Sur ce papier, les auteurs concluent que l'olméstartan semble être associé à un risque d'entéropathie plus élevé par rapport aux autres sartans.

Il y a des papiers qui montrent que quand on a une entéropathie sous olméstartan et que l'on change de sartan, il peut y avoir une résolution clinique et histologique de l'entéropathie. Une étude publiée

par l'équipe du CRPV de Toulouse sur la base de données mondiale VigiBase, une étude cas/non cas par rapport au risque de diarrhée. En enlevant l'olmésartan puisqu'il y a un biais de notoriété, l'équipe a montré que le risque de diarrhée était différent en fonction du sartan et qu'il n'y avait pas d'effet.

Depuis, il y a eu un signal du PRAC sur les hépatites auto-immunes en décembre 2021. En regardant dans la base VigiBase mondiale, 22 cas d'hépatite auto-immune ont été déclarés avec l'olmésartan. Sur ces 22 cas, dans 17 cas, l'olmésartan est le seul médicament suspect. Cela montre bien sa part importante dans ces hépatites auto-immunes. Sur l'analyse de disproportionnalité, le ROR est à 9,5, donc très important sur un intervalle de confiance à 6,2.

L'entéropathie est un effet indésirable plus fréquemment récupéré sous olmésartan par rapport aux autres sartans. On l'a vu dans les données VigiBase, dans les données du RCP dans les données de la littérature. Il n'y a pas de conclusion possible sur le caractère spécifique de l'olmésartan. Potentiellement, on a vu qu'il y avait des cas cliniques avec les autres sartans, mais cela appelle aussi l'effet ricochet. Le clinicien a en tête que cela peut être un autre de la classe. En termes de fréquence, il y a beaucoup plus d'entéropathie décrites sous olmésartan. De plus, il y a eu un nouveau signal en pharmacovigilance sur les hépatites auto-immunes. Tous ces éléments nous font conclure de garder le SMS insuffisant sur ce produit.

M. le P^r CLANET, pour la HAS. - Merci Céline. Clara, vous avez autre chose à rajouter.

M^{me} le D^r LOCHER, pour la HAS. - Un petit point à rajouter. La classe des sartans est une classe très homogène que ce soit en pharmacocinétique ou en pharmacodynamie. Les molécules ont des propriétés très similaires. On ne les distingue pas sur leur utilisation dans le cadre de la prise en charge des hypertension artérielles. À partir du moment où il y a une même pharmacocinétique, une même pharmacodynamie et un même niveau de preuve, pour l'olmésartan, on a un doute important quant à la fréquence de la survenue d'un événement de manière beaucoup plus fréquente, je ne vois pas l'intérêt de garder accès au remboursement de ce médicament. Il ne faut pas oublier que même si c'est un effet très rare, c'est mis en avant par le laboratoire, la population cible des patients hypertendus est extrêmement importante. Cela expose potentiellement beaucoup de patients à ce surrisque.

M. le P^r CLANET, pour la HAS. - Jean-Claude Daubert, Serge Kouzan, Jean-Pierre Thierry et Albert Trinh-Duc.

M. le P^r DAUBERT. - Le chef de projet m'avait demandé un avis complémentaire sur ce dossier. Je suis en accord avec ce qui a été dit auparavant. L'avis de déremboursement en 2017 était basé essentiellement sur le problème de tolérance, mais aussi sur une efficacité clinique insuffisamment démontrée. Je pense que la discussion peut porter exclusivement sur la tolérance et pas sur l'activité clinique. Comme l'a dit Madame Duly-Bouhanick, l'effet anti-hypertenseur est clair. Il est identique à celui des autres sartans, donc cela n'est pas notre problème.

En a dit aussi qu'en termes de prévention des événements cardiovasculaires, la démonstration était insuffisante. Il faut se rappeler que sur les sept sartans disponibles en France, trois n'ont pas fait d'étude de morbi-mortalité, dont l'olmésartan. C'est le cas aussi de l'irbésartan et de l'éprosartan. Sur les quatre qui ont fait des études de morbi-mortalité, il n'y en a qu'un seul, le losartan dans l'étude LIFE contre l'aténolol, qui a pu démontrer une diminution mauvaise de la morbi-mortalité cardiovasculaire, essentiellement une réduction des AVEC. Les trois autres qui avaient fait des méga-essais de 20 à 25 000 patients n'ont rien démontré.

En clair, je pense que la situation sur le plan clinique de l'olmésartan qui n'a qu'une AMM dans l'hypertension artérielle essentielle est identique à celle des autres sartans et que l'on ne peut pas le

retoquer là-dessus. En revanche, il y a les problèmes de tolérance qui ont été décrits, qui ont une base solide. Il faut rappeler que la classe des IEC et des sartans – puisqu'on peut associer ces deux types de médicaments, ils ont exactement les mêmes effets, il y en a qui fait tousser, l'autre qui ne fait pas tousser, c'est la seule différence – ce sont 17 molécules différentes disponibles en France. La plupart sont multi-génériques. Si on ajoute ensuite les combinaisons avec des diurétiques, des anticalciques, vous voyez le nombre considérable de médicaments que cela représente.

Si vous me posez la question, est-ce qu'il est impérieux de ramener un sartan supplémentaire dans la pharmacopée en France ? La réponse est clairement non.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Merci pour la belle présentation, Céline et Clara. Le fait qu'il y ait maintenant des hépatites auto-immunes, je voulais savoir si cela éclairait sur la physiopathologie de l'entéropathie ou ce sont deux effets secondaires qui n'ont aucun mécanisme physiopathologique commun.

M^{me} le D^r EIDEN.- C'est une question intéressante. Pour l'instant, je n'ai pas de réponse. J'ai vu que dans un cas clinique, le patient avait une entéropathie et une hépatite. Est-ce que cela confirme la base immunologique de la problématique ? Je ne sais pas. Je ne peux pas répondre à la question.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Jean-Pierre Thierry.

M. le P^r THIERRY.- Je voulais insister sur l'importance du profil de sécurité de l'anti-hypertenseur, que ce soit les sortants ou les autres. Même si les chiffres sont bons, je pense que cela n'a pas bougé, c'est que la moitié des Français sous anti-hypertenseurs le sont pour hypertension légère et que le NNT n'a pas été établi correctement pour cette population. L'olmésartan, s'il y a un doute, il n'en faut pas. Et pour les autres, il est toujours important d'avoir une pharmacovigilance établie compte tenu de l'absence de démonstration en morbi-mortalité pour les grades 1, la moitié des patients traités en France.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Un commentaire particulier sur le sujet, Madame Duly-Bouhanick.

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- Merci pour votre commentaire. On retiendra que l'on est un des pays où le contrôle tensionnel est le moins bon et où l'on a un surcroît d'AVC et d'infarctus qui peut être lié à l'hypertension de façon importante. Certes, les sujets qui ont une HTA légère, vous dites un chiffre de 50 %, j'étais restée sur des chiffres plus bas. On a besoin d'un arsenal thérapeutique important, même si je rejoins le fait qu'on en a sans doute suffisamment au moins dans cette classe. Ce qu'on déplore, c'est qu'on n'ait pas de trithérapie. Je le dis pour faciliter l'observance. Tout l'après-midi et ce matin, j'ai consulté. Le véritable problème, c'est la persistance des traitements.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Bonjour, Béatrice. Merci pour ta présentation. Il y a une chose qui m'échappe où je n'ai pas bien lu dans les recommandations de l'ESC. Cette réserve de 2018 sur l'olmésartan, je ne l'ai pas retrouvée. Quand on va sur le site de l'EMA, c'est cité, mais cela se limite à cela et quand on regarde sur la FDA. Est-ce que c'est un problème purement franco-français ? Je suis sensible au risque, mais est-ce que ce n'est pas purement franco-français ? Est-ce que c'est un médicament qui est utilisé ailleurs ?

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- Oui, il est utilisé ailleurs. Madame la chef de projet me reprendra, mais je crois qu'on ne l'a pas en Autriche. Il y a d'autres pays de l'Europe qui l'ont. La FDA l'a réévalué aussi.

Un chef de projet, pour la HAS.- Si je peux compléter les propos du Professeur Duly-Bouhanick, il y a eu une réévaluation dans quasiment l'ensemble des pays européens. Ils ont tous maintenu le remboursement. Les modalités de remboursement ne sont pas les mêmes selon les systèmes de santé. Néanmoins, seule l'Autriche n'a pas maintenu le remboursement. La FDA l'a maintenu avec comme argument que c'était un effet indésirable rare facilement diagnosticable et réversible à l'arrêt du traitement. Il est utilisé ailleurs, effectivement.

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- La position est compliquée parce que vous êtes devant quelque chose qui est déjà déremboursé. C'est ce qui est particulier par rapport aux autres pays qui ne l'ont pas déremboursé.

M^{me} le D^r EIDEN.- Je voudrais rajouter que ce n'est pas franco-français puisque dans la base mondiale des effets indésirables, 92 % des déclarations d'entéropathie proviennent des Américains.

M. le D^r TRINH-DUC.- Quand je disais franco-français, c'est que la problématique est franco-française. Les autres pays ne s'en sont pas approprié parce qu'ils considèrent peut-être que c'est « négligeable ». C'est une question. Puisque Béatrice parle de la Société française d'hypertension au niveau européen, quand tu les vois, ils t'interrogent pour dire : « Pourquoi vous l'avez déremboursé alors qu'on continue à le prescrire parce que c'est rare ». On a dit qu'il y en avait 17, ce n'est probablement pas un problème, il y a des alternatives à l'olmésartan. Est-ce que tu es interrogée par rapport à cela ?

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- Très honnêtement, je ne suis pas mieux placée pour avoir des contacts avec l'Europe, même si je vais au groupe européen. Je n'ai pas été directement interpellée sur ce sujet, très clairement, parce qu'on a d'autres problèmes.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- L'ANSM souhaite s'exprimer. Madame Faïdi.

M^{me} FAIDI, pour l'ANSM.- Bonjour. Merci pour cette présentation. La personne en charge de cette gamme de produits ne pouvait pas assister aujourd'hui à la CT. Néanmoins, j'ai réussi à réunir un certain nombre d'informations pour compléter cette présentation. Nous avons regardé dans les rapports périodiques de sécurité où est l'évaluation de l'olmésartan. Un focus est fait sur ces cas d'entéropathie à chaque rapport, par le laboratoire ou par le pays rapporteur. Le dernier rapport périodique de sécurité n'a rien démontré. Toutes ces publications ont été discutées et traitées dans ces rapports. Ils ont considéré qu'il n'y avait pas de nouvelles données et qu'ils pouvaient modifier le profil de sécurité de l'olmésartan. Quant au signal, il continue à être surveillé en sachant que le PRAC a considéré que c'était un signal grave, mais rare. Aujourd'hui, il n'y a pas de mécanisme d'action qui pourrait expliquer ce phénomène, si ce n'est un lien avec une aggravation de la maladie cœliaque avec la classe des sartans. Il y avait un autre point en faveur de pouvoir contourner le risque, c'est qu'il y a un challenge positif, c'est-à-dire l'arrêt des symptômes à l'arrêt du traitement, donc une action réversible à l'arrêt du traitement.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci. Il n'y a plus de questions. Madame Duly, on va vous remercier, nous souhaiter une bonne fin de soirée et de continuer à bien traiter les hypertensions du CHU de Toulouse.

Est-ce qu'il y a des commentaires complémentaires ? Ce que l'on a entendu ne nous pousse pas obligatoirement à changer la décision prise par nos prédécesseurs, me semble-t-il. On va voter maintien ou pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 20 votants. À l'unanimité, vous votez pour le maintien

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci. Est-ce qu'on l'adopte sur table ?

M^{me} KELLEY.- Oui, on peut adopter sur table.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire