



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 octobre 2024

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. TRIPLIXAM — Examen — Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous faisons entrer l'expert.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur le Professeur Pierre Lantelme en situation de conflit d'intérêts.

(M. le Pr Pierre Lantelme rejoint la séance.)

M. le Pr LANTELME.- Bonjour.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci à toi d'avoir accepté d'expertiser ce dossier. Nous allons voir ensemble le dossier de TRIPLIXAM qui va nous être présenté par le chef de projet. Nous te passerons ensuite la parole, puis à notre expert interne, Jean-Claude Daubert.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la nouvelle demande d'inscription de la spécialité TRIPLIXAM qui est une triple association fixe à base de périndopril, indapamide et amlodipine sous forme de quatre dosages différents en comprimé pelliculé.

Il s'agit d'une triple association fixe à base d'un IEC, d'un diurétique et d'un inhibiteur calcique. L'inscription porte sur deux listes, ville et l'hôpital, dans l'indication du traitement de l'hypertension artérielle essentielle en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe des mêmes principes actifs pris simultanément aux mêmes posologies.

Cette spécialité bénéficie d'une AMM depuis le 6 mai 2014 via une procédure décentralisée et les revendications du laboratoire sont les suivantes : un SMR important, une ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe des mêmes composants aux mêmes doses et en traitement de substitution. Il ne revendique pas d'ISP.

Pour rappel, lors des évaluations précédentes, la CT avait octroyé un SMR insuffisant à cette spécialité, d'une part le 4 mars 2015 dans la même indication d'AMM, au départ en mars 2015 sur la base d'études de bioéquivalence et d'études cliniques de développement de chacun des composants pris en monothérapie ou bithérapie qui portaient sur l'évaluation de la morbi-mortalité cardiovasculaire et d'autre part, le 4 septembre 2019 sur la base de deux études cliniques qui évaluaient l'efficacité de TRIPLIXAM sur la réduction de la pression artérielle par rapport à une bithérapie fixe périndopril-indapamide associée à l'amlodipine chez des patients non contrôlés par un traitement antihypertenseur.

Les critiques émises à l'égard de ces études étaient la durée de ce traitement qui était jugée courte, de 3 à 4 mois, le faible effectif de 150 à 450 patients, et la quantité d'effet qui avait été jugée faible.

Pour ces deux examens, la commission avait conclu à l'absence de place dans la stratégie thérapeutique de cette spécialité compte tenu de l'absence de démonstration d'un avantage supplémentaire en termes d'observance et de qualité de vie par rapport à une triple

association libre et à l'absence de données cliniques permettant d'évaluer l'efficacité de l'association fixe dans la prise en charge des patients dont la pression artérielle était stabilisée par les composants de cette association et ceci malgré l'intérêt possible qui était reconnu des triples associations fixes.

Ce dossier repose sur des données d'études d'observance en vie réelle, il n'y a pas de nouvelles données d'efficacité qui ont été fournies. Les trois études d'observance fournies datent de 2023 et reposent sur des données issues de bases médicoadministratives italiennes du service national de santé.

La première étude, REA, comparait l'observance de TRIPLIXAM qui est le groupe single-pill combination versus une bithérapie fixe avec un troisième principe actif pris librement. La population incluse était de 28 210 patients du groupe TRIPLIXAM appariés à 28 210 patients du groupe contrôle. Le critère de jugement principal est le même pour toutes ces études, c'était l'observance via la PDC, donc la proportion of days covered, c'est-à-dire le nombre de jours couverts par la délivrance du médicament.

Les résultats pour cette première étude montrent une proportion de jours couverts supérieure à 75 % qui est jugée comme une très bonne observance à 1 an, qui était de 59 % dans le groupe TRIPLIXAM versus 25 % dans le groupe contrôle.

La deuxième étude avait quasiment le même objectif sauf que là, la comparaison se faisait via une association triple libre ou la bithérapie fixe plus un troisième principe actif pris librement. On avait une PDC supérieure ou égale à 80 % à 1 an qui était de 59,9 % dans le groupe TRIPLIXAM versus 26,9 % dans le groupe contrôle.

Enfin, la dernière étude était une étude type avant/après qui évaluait l'évolution de l'observance chez les patients traités par une bithérapie fixe associée à l'amlodipine pris simultanément puis qui étaient traités ensuite par TRIPLIXAM. 158 patients étaient inclus et la PDC supérieure ou égale à 80 % à 6 mois était de 75,3 % dans le groupe TRIPLIXAM versus 44,3 % dans la bithérapie qu'ils avaient prise antérieurement.

Les points de discussion pour ce dossier sont les suivants. On dispose de données observationnelles qui rapportent une meilleure observance sous forme de la proportion de jours couverts des patients avec la trithérapie fixe antihypertensive TRIPLIXAM par rapport à une trithérapie ou une association triple libre.

Pour rappel, les recommandations internationales et européennes précisent que les associations fixes qu'ils appellent les « single pill combination » doivent être privilégiées pour les bithérapies et trithérapies car selon elles, elles favorisent l'adhérence et l'observance au traitement.

En termes de pharmacovigilance, il n'y a eu aucun nouveau signal de sécurité identifié en termes d'effets indésirables ou d'erreur médicamenteuse depuis les dernières évaluations et les données de tolérance sont conformes aux profils de sécurité déjà bien connus des trois principes actifs du médicament.

Les points de réflexion sont les suivants. Il n'y a aucune nouvelle donnée d'efficacité qui a été fournie. Je rappelle qu'il s'agit d'un traitement de substitution et les données d'observance ont bien sûr une interprétation clinique limitée compte tenu de la méthodologie des études observationnelles dont les données sont extraites de bases de données médicoadministratives.

Je vais maintenant laisser la parole à nos experts, le Professeur Lantelme, PU-PH, chef de service de cardiologie de Lyon Croix-Rousse et notre expert interne le Professeur Jean-Claude Daubert.

M. le Pr LANTELME. - Merci beaucoup. Je suis très honoré de la sollicitation pour cette expertise.

Je me suis calé sur la grille que vous avez l'habitude d'évaluer en commission de transparence. Je fais un bref rappel de la pathologie, sans être trop dans le détail parce qu'évidemment, c'est largement connu de tous. Je rappelle que c'est l'un des grands facteurs de risque cardiovasculaire, probablement le grand facteur modifiable par excellence, que cela touche dans le monde entier à peu près 1 adulte sur 3. En France, c'est 15 à 17 millions d'hypertendus. C'est un facteur de morbidité cardiovasculaire très bien documenté et très important avec deux cibles particulières que sont le cerveau et le cœur, et bien sûr le rein également.

Pour ce qui est du cerveau, c'est l'un des grands facteurs d'AVC et l'un des grands convoyeurs d'insuffisance cardiaque. Nous disposons de beaucoup d'essais thérapeutiques en matière d'hypertension artérielle qui ont montré que la baisse du niveau tensionnel, quel que soit le moyen d'y parvenir, est un facteur de prévention très important, notamment, encore une fois, de l'AVC et de l'insuffisance cardiaque.

Comme évoqué, nous avons régulièrement des recommandations en la matière et nous avons eu successivement deux recommandations européennes, la recommandation de la Société européenne d'hypertension qui est parue en 2023, et la recommandation de la Société européenne de cardiologie. Elles sont globalement assez comparables.

Je prends la recommandation de la Société européenne d'hypertension artérielle, une démarche bien codifiée qui, par rapport à la prise en charge d'un hypertendu, va toujours dans un premier temps essayer de modifier les facteurs d'hygiène de vie qui posent problème (le poids, la sédentarité, le sel, le tabac) et très vite, si ces mesures sont insuffisantes ou immédiatement si l'hypertension est plus sévère, on a recours aux traitements médicamenteux.

À ces dernières décennies ont vraiment mis en exergue les trois médicaments qui constituent le socle du traitement, à savoir les bloqueurs du système rénine-angiotensine, les antagonistes calciques de type dihydropyridine et les diurétiques thiazidiques ou apparentés. On n'a pas toujours besoin de commencer par des plurithérapies. On peut démarrer par une monothérapie dans les cas d'hypertension légère.

Très vite, l'accent est mis sur la nécessité de combiner les traitements, en bithérapie à dose progressive puis en trithérapie que l'on titre, et lorsqu'on a besoin d'une trithérapie, la trithérapie socle est un bloqueur du système rénine-angiotensine, antagoniste calcique et

diurétique. Après, on évolue vers ce qu'on appelle l'hypertension résistante, mais c'est un autre sujet où il y a aussi un certain nombre de questions et d'évolutions en la matière.

Un des sujets majeurs de la prise en charge de l'hypertension artérielle dont on se rend vraiment compte au quotidien et même dans les essais thérapeutiques est le problème de l'observance. C'est une condition où même dans les essais thérapeutiques, on dépasse rarement 50 % d'observance parfaite donc l'accent est mis sur tout ce qui peut améliorer l'observance et comme vous le voyez avec la flèche de gauche, ces recommandations européennes incitent à utiliser, chaque fois que possible, des combinaisons fixes comme vecteur d'amélioration de l'observance.

Pour rentrer un peu dans votre canevas de jugement, la question était posée de savoir si les comparateurs étaient cliniquement pertinents. En tout cas, les comparateurs tels qu'ils ont été présentés dans le dossier sont les comparateurs en combinaison double ou en monothérapie qui constituent le TRIPLIXAM, c'est-à-dire le périndopril, l'indapamide et l'amlodipine. À ce titre, ces comparateurs me semblent adaptés pour juger de la pertinence de la combinaison fixe.

Le besoin médical est-il couvert ? Oui, il l'est puisqu'on a beaucoup de traitements antihypertenseurs et on dispose de ces traitements déjà en monothérapie et en combinaison fixe sous forme de bithérapie.

Concernant la qualité de la démonstration, cela a déjà été évoqué. Ce sont des études en vie réelle avec leurs avantages et leurs inconvénients. Sur l'observance, c'est toujours compliqué de faire des essais thérapeutiques randomisés même si on a des études dans ce domaine également.

Je dirais donc que la démonstration me semble assez satisfaisante sur l'observance. Bien sûr, une des études essaie d'extrapoler les résultats sur l'observance à des critères de pronostic sur la morbidité et là je serai beaucoup plus mesuré en sortant ce critère et en considérant que la démonstration n'est pas faite.

Sur la représentativité de la population étudiée, oui, c'est basé sur des études de population en Italie. Elle me semble tout à fait adéquate par rapport à la question posée.

Concernant le choix du comparateur, à part la première étude où on pouvait avoir un comparateur de la même classe mais pas forcément la même molécule, pour les deux autres études, on avait les mêmes molécules en monothérapie ou en bithérapie fixe.

Le critère de jugement était l'observance, donc il n'y a pas de souci particulier avec ce critère.

Sur la quantité d'effet, si l'on se fie à ce qui est décrit, on a une quantité d'effet importante sur l'observance puisqu'on a quasiment un doublement de l'observance sur ce qui nous est présenté.

Je n'ai pas trouvé qu'il y avait de sujet particulier sur la pertinence.

Sur la tolérance, il n'y a a priori pas de sujet, mais je pense que nous en discuterons après si, finalement, les modes de prescription rejoignent l'AMM. C'est-à-dire que finalement, on

bascule à la trithérapie fixe une fois qu'on a titré les monothérapies en combinaison libre. Là, à mon avis, il n'y a pas de souci de tolérance si l'on respecte ce process.

L'apport thérapeutique du médicament est essentiellement l'amélioration de l'observance. L'impact sur la morbidité existe si l'on insiste sur le fait que chaque monothérapie isolément a fait l'objet d'essais thérapeutiques probants. Pour ce qui est de la combinaison par rapport à la monothérapie isolée, c'est plutôt non, sauf si l'on admet que la trithérapie en dose fixe va être un vecteur d'amélioration de l'observance et donc d'amélioration du contrôle tensionnel.

Je n'ai pas retrouvé d'impact sur l'organisation en termes de soin. Concernant la place du médicament, ce sont clairement les patients qui ont des hypertensionns suffisamment sévères ou à haut risque pour nécessiter une trithérapie, donc l'indication est potentiellement beaucoup plus large que celle revendiquée. C'est difficile d'avoir des chiffres, mais on peut estimer qu'il y a au moins 20 % des patients hypertendus qui ont besoin d'une trithérapie ou au-delà.

La population cible revendiquée serait donc celle des hypertendus contrôlés par une trithérapie comprenant les composants du TRIPLIXAM en association libre, donc finalement, les recommandations telles que présentées dans le dossier, c'est la titration des composants du TRIPLIXAM.

C'est un dossier où l'on a une évolution assez logique de l'offre de soins pour la prise en charge de l'hypertension qui peut aboutir à une simplification d'ordonnance déjà très lourde chez ces patients souvent comorbides et dont il faut attendre essentiellement une amélioration d'observance et peut-être, à cet égard, une amélioration de santé publique, mais évidemment, cela reste à démontrer.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci à toi. Jean-Claude ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT. - Merci. Je suis tout à fait d'accord avec ce qu'a dit Pierre Lantelme sur le besoin de trithérapie et, comme le réaffirment les guidelines dans leurs versions successives, sur le besoin d'utilisation préférentielle d'associations fixes en prise unique essentiellement dans un objectif d'adhérence ou d'observance.

Au cours des dix dernières années, quatre trithérapies fixes associant un IEC ou un sartan à un diurétique adapté au traitement de la HTA et un inhibiteur calcique (toujours l'amlodipine) ont obtenu une AMM.

Deux de ces trithérapies fixes à base d'olmésartan pour l'inhibiteur du système rénine-angiotensine ont été rapidement retirées à la demande du laboratoire. Restent donc disponibles EXFORGE HCT, qui a été évalué par la commission et a obtenu un SMR important, mais n'est pas remboursé, et TRIPLIXAM que nous voyons aujourd'hui, qui est évalué aujourd'hui, qui a été évalué par la commission en 2013 et 2019 avec un SMR insuffisant.

Il apparaît donc que le besoin de trithérapie fixe exprimé dans les guidelines ne peut être considéré comme couvert en France.

En complément de ce qu'a dit le chef de projet en introduction, je souhaite revenir sur les motifs de ces deux SMR insuffisants de 2013 et 2019 et en particulier sur les preuves cliniques présentées par le laboratoire en 2019. Il s'agissait de deux études comparatives de phase 3 avec pour objectif principal l'effet sur la pression artérielle systolique.

L'étude de Nedogoda comparait la triple association fixe à une association libre d'une bithérapie et d'amlodipine. Sans surprise, les composants étant les mêmes, l'étude n'avait pas montré de différence sur la pression artérielle systolique.

L'étude de Mourad avait pour objectif de montrer la supériorité de la trithérapie fixe comparée à une bithérapie fixe associant péridopril-indapamide. Là encore, sans surprise, un effet significativement plus important avait été observé pour la trithérapie fixe avec une différence moyenne de 3,1 millimètres de mercure à 1 mois.

À l'époque, la commission s'était beaucoup interrogée sur la modestie du résultat. En fait, cela est conforme aux données d'une littérature très riche sur des essais cliniques dans l'HTA. J'ai mis sur cette diapositive des résultats de la méta-analyse considérée comme la plus pertinente. Elle montre que l'effet sur la pression artérielle systolique est progressif dans le temps et habituellement très modeste lorsqu'il est évalué tôt, qu'il s'agisse de comparaisons versus placebo ou de comparaisons de produits actifs. Ce que l'on peut donc reprocher à l'étude de Mourad, c'est d'avoir évalué le critère primaire très tôt, seulement après 1 mois.

Dans l'avis publié en 2019, la commission reconnaissait l'intérêt potentiel des triples associations fixes, mais soulignait pour TRIPLIXAM l'absence de démonstration d'un avantage supplémentaire en termes d'observance et de qualité de vie.

Le dossier 2024 repose essentiellement sur trois études observationnelles réalisées à partir des bases médicoadministratives du SDS italien, l'équivalent de notre SNDS français. Ces trois études en vie réelle avaient pour principal objectif d'évaluer la persistance ou l'adhérence du traitement, ou du moins de sa prescription, en comparant des cohortes appariées de patients hypertendus traités soit par les trithérapies fixes en prise unique, soit par une association d'une bithérapie fixe et d'un troisième composant pris indépendamment.

Le laboratoire justifie ce choix par le fait que TRIPLIXAM est commercialisé et remboursé en Italie depuis plus de 10 ans et par la qualité reconnue des études du SDS. On a vu que l'étude de REA avait porté sur plus de 50 000 patients en Lombardie. Le critère principal était la persistance du traitement à un an. L'hypothèse était un nombre de jours couverts supérieur à 80 %. L'objectif a été atteint chez 55 % des patients dans la cohorte fixe versus 25 % dans la cohorte libre. L'analyse des critères secondaires, la faible observance et le taux d'arrêt de traitement allaient dans le même sens.

L'étude SNYMAN couvrant cette fois toute l'Italie, analysait trois seuils d'adhérence au traitement (faible, moyen et élevé). Si on se limite au seuil élevé supérieur à 80 %, par comparaison à l'étude REA que nous avons vue précédemment, le taux d'adhérence observé était de près de 60 % dans le groupe single-pill et de 27,9 % pour le groupe multiple-pills.

Je ne reviens pas sur la troisième étude, l'étude BORGHI, qui à mon avis a un intérêt très limité.

En conclusion, je rappelle que nous évaluons aujourd'hui une indication de substitution et non de première prescription, en remplacement d'une association libre des trois mêmes composants dont l'efficacité et la tolérance sont connues.

Je rappelle aussi que le besoin de trithérapie fixe est fortement exprimé dans les guidelines et qu'on ne peut le considérer comme actuellement couvert en France. Les composants de TRIPLIXAM sont conformes à ceux recommandés pour les triples associations fixes.

Nous avons discuté en 2019 de la gamme de présentation de TRIPLIXAM telle que proposée par le laboratoire. Certains parmi nous s'étaient interrogés sur un risque de confusion par des différents acteurs (médecins, pharmaciens et patients). D'autres estimaient que cette diversité pouvait répondre au besoin d'adaptation individualisée dans le temps. Je rappelle, comme l'a dit Pierre Lantelme, que les guidelines recommandent de débiter les trithérapies à faible dose, et si les objectifs ne sont pas atteints, d'aller vers des posologies maximales tolérées. En cela, des présentations différenciées sont nécessaires.

Les preuves cliniques de TRIPLIXAM demeurent modestes, mais l'indication revendiquée est une indication de substitution. Le point à mon sens le plus important pour une association fixe est l'observance ou du moins la persistance, car la vraie observance est bien sûr difficile à évaluer dans ce type d'étude. Le laboratoire apporte des données positives et concordantes à partir d'études en vie réelle dont la méthodologie est à mon sens adaptée à cet objectif. Enfin, les données de tolérance dont nous disposons sont satisfaisantes et sans signal nouveau depuis 2019 alors que le produit est largement utilisé en France.

En conclusion, je proposerais l'absence d'ISPR, un SMR suffisant plutôt important que modéré — nous pourrions discuter de cette proposition secondairement — et enfin, une ASMR V.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Nous avons pas mal de questions.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT. - Pourrais-je interroger Jean-Claude sur sa première diapositive ? Elle indique que dans les dix dernières années, il y a eu la proposition de plusieurs types d'associations qui ont toutes été retirées par l'industriel. Est-ce véritablement un problème qui concerne la CT ou au contraire le CEPS, c'est-à-dire la négociation de prix, et donc tout ce qui est en aval de cela ? C'est quand même très frappant.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT. - Ce n'est pas tout à fait cela, Jean-Christophe. Il y a eu quatre produits qui ont obtenu une AMM. Deux n'ont jamais été soumis à la commission de la transparence et ont été retirés du marché sur la demande de l'industriel, l'une est disponible — EXFORGE HCT — et a été évaluée par la CT qui lui a attribué un SMR important, mais il n'y a jamais eu de remboursement de ce produit. Il est disponible en France. Il y a également le TRIPLIXAM que nous voyons aujourd'hui.

Un chef de projet, pour la HAS. - C'est le choix du laboratoire de le lancer en non remboursé. Ils n'ont certainement pas obtenu un prix qui leur convient.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT. - Si je peux répondre sur l'olmésartan, il a été supprimé à la demande du laboratoire parce que les sartans avaient des effets secondaires digestifs rédhibitoires.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- D'accord. Merci beaucoup.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'avais une petite question de néphrologue à nos deux cardiologues. Savez-vous pourquoi le choix de l'indapamide a été fait dans l'association plutôt que l'hydrochlorothiazide ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Les trois produits constitutifs de TRIPLIXAM sont développés par le même laboratoire.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est l'explication ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je pense que c'est une explication, qui n'est peut-être pas exclusive, mais qui est une explication logique. Quant à l'indapamide, elle a quand même été largement testée dans l'HTA et dans d'autres indications, mais surtout dans l'HTA, avec une efficacité et une tolérance qui sont voisines de l'hydrochlorothiazide, donc c'est un choix qui n'est pas du tout illogique pour une trithérapie d'hypertension.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok, cela me va bien. François Lacoïn.

M. le Dr LACOIN, membre de la CT.- Merci aux experts. J'ai une première remarque. Je crois vraiment au fait de ces trois associations en comprimé unique. Cela me paraît beaucoup plus simple. Quand on connaît le nombre de patients hypertendus traités qui ne sont pas à l'objectif, je pense que simplifier et avoir une meilleure adhérence au traitement est vraiment un objectif primordial.

Par contre, j'ai une crainte en tant que prescripteur. C'est le risque de confusion. Je ne sais pas comment cela va se présenter. Certes, les boîtages sont différents, mais quand on est prescripteur, on ne connaît pas les boîtages. Là, on a trois molécules avec des variations de posologie de chaque molécule dedans, donc il y a un risque de confusion, et je ne parle pas du pharmacien ou du patient, mais du prescripteur. Je pense que cela ne va pas être très simple à prescrire. Si tout a le même nom, se rappeler le dosage de chacune des molécules me paraît compliqué.

Je ne sais pas quel conseil on peut donner, et ce n'est peut-être pas notre rôle, mais comment alerter là-dessus ? À la limite, je préférerais que ce soit TRIPLIXAM 1, TRIPLIXAM 2, TRIPLIXAM 3 ou TRIPLIXAM 4, qu'on l'identifie plutôt que d'ajouter à chaque fois le dosage de chacune des molécules. Cela me paraît compliqué. Il y a un risque de confusion. Je ne sais pas ce qui est prévu dans ce genre de configuration.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je m'étais fait exactement la même réflexion. J'avais proposé un étiquetage avec des numéros 1, 2, 3 ou 4 plutôt que ces différentes posologies. En plus, la variation de posologie ne porte pas toujours sur le même composant.

M. le Dr LACOIN, membre de la CT.- Exactement. C'est bien la difficulté.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Il faudra certainement, si ce produit est pris, qu'il y ait un étiquetage qui permette d'éviter la confusion. C'est une question que nous nous étions déjà posée en 2019. Apparemment, elle n'a pas été réexplorée depuis 2019, mais je pense

que la commission doit poser ce problème et demander au laboratoire de trouver un mode d'étiquetage qui évite la confusion.

M. le Pr LANTELME.- Je suis tout à fait d'accord. C'est sûr. Après, étant donné le nombre de combinaisons possibles, 1, 2, 3, etc., c'est aussi à prendre avec des pincettes parce qu'il faudra aussi faire la gymnastique de la correspondance entre le numéro et le dosage précis.

C'est sûr que c'est une gymnastique qu'on a déjà pour les bithérapies et trithérapies. Là, on ajoute un niveau de complexité. Il faudra que le clinicien se familiarise avec cela. On a l'impression que la meilleure prescription sera l'éclatement de la prescription en donnant les trois principes actifs qui logiquement devraient venir une fois les monothérapies titrées chez les patients. Ce sera probablement un peu long, mais peut-être la meilleure façon de prescrire le TRIPLIXAM qui doit être prescrit.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- J'ai une question au SEM et à nos experts. Nous basons notre avis sur des études observationnelles, certes ajustées, mais avec le risque de confusion résiduelle. Y a-t-il d'autres domaines de connaissance, d'autres conditions médicales où il y avait un essai randomisé avec comme critère de jugement la délivrance sur des bases de données administratives ? Y a-t-il des connaissances, si on fait des extrapolations de validité externe de la démonstration ?

M. le Pr LANTELME.- En tout cas, il y a eu un certain nombre de méta-analyses et les combinaisons thérapeutiques vont dans le sens de l'amélioration de l'observance. Il y a un corpus de données scientifiques qui vient étayer ces données qui, bien que fragiles, sont cohérentes.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je comprends. Il n'y a pas eu de randomisation à votre connaissance ?

M. le Pr LANTELME.- Dans l'hypertension, je ne crois pas. Peut-être que je ne suis pas complètement au courant. En tout cas, nous avons des données qui vont dans ce sens en termes de méta-analyses.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci, Pierre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Cette triple thérapie est pour les HTA qui ne répondent pas aux deux premières lignes. Actuellement, dans la littérature, il y a des triples thérapies de première ligne microdosées. Je voulais savoir si cette tendance allait s'étendre et comment cela allait se positionner par rapport à la triple thérapie à dose traditionnelle.

M. le Pr LANTELME.- Il y a toujours la réflexion qui consiste à se demander s'il ne vaut pas mieux bloquer un peu partout, mais à faible intensité. Pour l'instant, à l'heure où l'on se parle et en se basant sur les recommandations, on n'est pas du tout dans ce sujet. Le sujet est de démarrer la plupart du temps par une bithérapie faiblement dosée à l'exception des hypertendus les plus légers chez qui on peut démarrer par une monothérapie, et pour

l'instant, la triple thérapie n'a sa place qu'après échec de la bithérapie, donc pour l'instant, on n'est pas du tout dans cette situation.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Pierre Thierry ?

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- J'ai besoin de précisions sur les âges avancés. Ce que je comprends, c'est que l'évolution de la prescription accompagne l'âge et l'avancée en âge. Dans nos économies, on prescrit environ à 60 % à 80 % de la population des antihypertenseurs après 70 ans. La trithérapie va donc être plus fréquente chez les plus de 70 ans, a priori, mais je peux me tromper.

Ma question est la suivante. Dans le contexte français où après 75 ans notamment on est hyperpolymédiqué, comment va-t-on gérer le risque d'interactions qui est exponentiel à cet âge ? On parle maintenant de logique de déprescription que nous regardons particulièrement à France Assos Santé. Peut-on tenir compte de la cible idéale qui peut augmenter avec l'âge ? N'y a-t-il pas un risque ?

Autrement dit, est-on en mesure de bien prendre en compte ce facteur, à la fois l'hyperpolymédication — qui est le terme utilisé par l'assurance maladie, avec plus de 11 médicaments au-dessus de 70 ans en France —, et une observance qui n'est pas bonne, mais qui risque de devenir meilleure avec un risque d'hypotension orthostatique et là je suis un peu provoquant ? Comment peut-on gérer une décroissance de dose en tenant compte de la filtration rénale, d'une cible augmentée et du risque d'interaction, ainsi que juste de la fragilité à la fin de la vie ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je ne sais pas si Pierre veut intervenir, mais je donne juste une information sur les indications en monothérapie telles qu'elles apparaissent dans les guidelines de l'ESC ou de l'ESH.

Pierre a parlé tout à l'heure des hypertensionnelles légères, où il était recommandé de débuter par une monothérapie. C'est le cas aussi pour les patients âgés ou avec une hypotension artérielle orthostatique, où il est clairement recommandé de débuter par une monothérapie, la bithérapie étant recommandée pour tous les autres patients en dehors de ces catégories particulières.

Si la monothérapie est insuffisante, on passe à une bithérapie à dose légère puis on augmente, etc., mais chez les sujets âgés, il reste recommandé de débuter par une monothérapie.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- D'accord, Jean-Claude, mais pour arriver à 70 % d'une classe d'âge prescrite à 70 ans, cela veut dire que la monothérapie a été prescrite à partir de 60 ans typiquement en France. Cela veut dire que leur probabilité de passer en bithérapie et trithérapie augmente après 70 ans. C'était le sens de ma question. C'est pour cela que j'ai demandé des précisions sur la façon d'utiliser cette trithérapie, notamment après 75 ans.

M. le Pr LANTELME.- C'est une question très importante. De toute façon, je ne suis pas sûr que la monoprise soit la solution pour tous les patients. Il y a des patients qui se sont adaptés à une biprise, pour qui cela fait partie de leur quotidien et qui ne sont pas spécialement demandeurs d'une simplification du traitement. C'est une arme de plus pour s'adapter à la

demande du patient et essayer de faire en sorte que le traitement prescrit soit pris, mais à mon sens, ce n'est pas une réponse univoque.

Deuxièmement, ce qui interroge finalement, c'est le respect de la modalité de prescription parce que la question légitime que vous posez ne devrait pas se poser si la titration se fait avec les bithérapies et les monothérapies puisque finalement, le traitement arrivera en substitution à des principes qui ont montré qu'en association avec les autres traitements que prend le patient, ils sont bien supportés et qu'on peut passer à la trithérapie. Après, si on voit qu'il y a une dégradation de la fonction rénale ou une hypotension orthostatique, on pourra quand même jouer à la marge sur les composants de la trithérapie.

Ce qui est évidemment quelque chose qui peut poser souci, c'est si l'on a des gens qui vont trop vite dans l'escalade des traitements, auquel cas on est dans la prescription hors AMM et dans ce cas, c'est la prescription hors AMM qui pose le souci de toute prescription hors AMM.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Merci pour ces réponses. C'est un peu aussi l'idée de dire qu'en simplifiant en passant à la trithérapie, cela peut permettre de prescrire plus facilement en amont.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Et d'améliorer l'observance surtout.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- C'est vrai aussi.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, nous prenons une dernière question de Céline.

Mme le Dr EIDEN, membre de la CT.- C'est plus une remarque. Je rejoins François Lacoïn sur le risque de confusion des dosages. En termes de pharmaciens, souvent, ces associations fixes ne sont pas prises à l'hôpital en priorité pour une histoire de coûts, donc on repasse sur des monothérapies et on va chercher au vivret du médicament les trois molécules.

En fait, je comprends tout à fait que l'on ait un gain d'observance en ville. Par contre, dès que le patient va faire des aller-retour soit dans les SMR soit dans les hôpitaux, cela les reperd dans leur traitement et derrière, il y a toute une éducation thérapeutique. Ils ne comprennent plus pourquoi ils passent d'un médicament à trois médicaments. C'est vrai en ville, mais c'est vrai aussi sur ces aller-retour entre ville et hôpital.

M. le Pr LANTELME.- C'est vrai.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Pierre, de ta présentation et de ta réponse à nos questions.

(M. le Pr Pierre Lantelme quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Désolé, Albert. Vas-y.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ma remarque va dans la continuité de ce que viennent de dire Jean-Pierre et Céline. On l'a dit, les patients sont des personnes âgées, des patients qui sont comorbides, qui sont hospitalisés et pour lesquels la problématique n'est pas

l'hypertension, mais plutôt l'hypotension, donc c'est beaucoup plus difficile quand on les voit en milieu hospitalier.

On est obligé de faire ce que dit Céline parce qu'il est vrai que nous n'avons pas les trithérapies fixes et c'est plus facile, après, de jouer sur les dosages pour diminuer certains médicaments, parce qu'il y a aussi des interactions médicamenteuses. Pour moi, cela n'a pas que des avantages. On perd de la souplesse et quand il ressort, après, il faut la retrouver. Jean-Claude, tu ne m'enlèveras pas de la tête que le problème de l'hypertension chez la personne âgée est plutôt l'hypotension dans les situations aiguës que des poussées hypertensives.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je fais juste un commentaire avant que Jean-Claude ne prenne la parole. J'entends bien, mais avons-nous une idée du pourcentage de la population dont tu parles qui est hospitalisée et serait exposée à ce risque ? Elle n'est quand même pas majoritaire. Il ne faut pas exagérer.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Jean-Pierre a dit « ils ont tous plus de 70 ans ». Quand on prend trois anti-hypertenseurs, en général on est diabétique, on a tout un tas d'autres comorbidités, on est insuffisant rénal, on a des problèmes de prostate et tous ces problèmes qui viennent s'« acutiser » au moment de l'hospitalisation et qui entraînent une gestion du traitement antihypertenseur qui n'est pas toujours aisée, surtout quand il est fixe. Cela va dans le sens de ce que disait Céline tout à l'heure.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne pensais pas qu'il en avait tant.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- D'une part, rien n'est parfait. D'autre part, je rappelle que nous parlons aujourd'hui d'indication de substitution. Comme l'a clairement expliqué Pierre Lantelme, ce sont des patients chez qui on va débiter par une bithérapie, on augmente les posologies, et si cela s'avère insuffisant, on passe à une trithérapie.

C'est une démarche qui est très progressive. Il n'est pas question ici de prescrire une trithérapie d'emblée. C'est une adaptation progressive, patient par patient, en fonction de ses caractéristiques particulières. Je crois que chez une majorité de patients qui ne sont pas obligatoirement très âgés, mais qui sont avant tout des hypertendus et qui n'ont pas de comorbidités majeures. Par ailleurs, la trithérapie fixe peut être un avantage très important et très significatif en termes d'observance.

On ne va pas en attendre une efficacité supérieure à une association libre. Cela a été démontré par les études dont j'ai parlé tout à l'heure, mais en termes d'observance, qui reste un problème majeur dans la prise en charge de l'hypertension, on peut en espérer un bénéfice très significatif au moins pour des patients qui ne sont pas très âgés, comorbides, et qui posent bien sûr d'autres problèmes de prise en charge.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je trouve que la remarque de Monsieur Lantelme, « ce n'est pas pour tous les patients », est tout à fait vraie. C'est vraiment pour un patient qui est stable, qui n'est pas comorbide et qui doit prendre son traitement régulièrement avec une bonne observance, mais pas pour tous les patients.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Ce n'est sans doute pas pour tous les patients, mais chez une majorité d'hypertendus, cela peut être un plus significatif.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Je suis d'accord, je dois dire. Il y a quand même une bonne quantité de patients qui sont directement concernés et bénéficiaires de ce type de traitement même si certains sont exposés à des risques. Ce n'est pas parce qu'il y a un changement lors d'une hospitalisation qu'ils ne sont pas capables, ensuite, de redresser le tir.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je voulais savoir quel était l'usage, pour la commission de transparence, sur ces dossiers de substitution. Est-ce qu'une étude observationnelle suffit pour prendre ce genre de décision ?

Un chef de projet, pour la HAS.- D'habitude, les traitements de substitution passent même en PIS. J'en réfère d'ailleurs aux associations fixes dans l'hypercholestérolémie qu'on a passé dernièrement en PIS parce que nous n'exigeons pas de données supplémentaires en termes d'efficacité et sachant que les composants pris séparément l'ont déjà.

Après, il y a toutes les problématiques de confusion des dosages et de régulation de la posologie, mais en termes de données attendues sur les associations fixes de composants déjà identifiés qui ont déjà chacun l'indication, il y a pas mal d'associations qui sont passées en procédure d'instruction simplifiée avec des données de bioéquivalence.

J'avais le même discours, c'est vrai que c'est une alternative pour un groupe de patients susceptibles de répondre à des critères d'une thérapie fixe. La population avec des comorbidités ou les sujets âgés, ce n'est pas forcément la population qui sera visée. Ce ne sera pas une trithérapie d'emblée fixe qui sera recommandée, comme le disait Monsieur Daubert.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Nous allons passer au vote. Le Bureau a complètement accédé à la revendication du laboratoire, c'est-à-dire un SMR important, une ASMR V, sans ISP.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais juste ajouter ceci. D'après vos discussions, il faudra peut-être mettre dans les conditionnements, dans les recommandations particulières de la CT, une mention d'alerte sur le risque de confusion sur les dosages. Je ne sais pas comment nous formulerons la phrase, mais il faudra faire valider une phrase qui va dans ce sens.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Nous pouvons voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Concernant l'ISP, il y a 20 voix pour une absence d'ISP et 1 abstention. Concernant le SMR, il y a 20 voix pour un SMR important et 1 abstention. Concernant l'ASMR, il y a 20 voix pour une ASMR V et 1 abstention.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est donc une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR V. Nous pouvons l'adopter sur table.