



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 février 2021

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. VECTARION – Examen

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier et Antoine Vieillard Baron n'a pas de lien avec les laboratoires concernés. Je le fais rentrer.

Mme le Dr DEGOS.- Bonjour. Merci de nous avoir rejoints pour votre expertise sur VECTARION dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë avec hypoxémie et hypercapnie réfractaires malgré une assistance respiratoire artificielle optimisée. Claire va présenter le dossier et après, vous aurez la parole.

Mme BROTONS, pour la HAS.- Je vais faire un rapide rappel de l'historique. Il s'agit de la réévaluation à la demande de la CT de la place dans la stratégie thérapeutique et du SMR de VECTARION à base d'almitrine dans l'indication que vous avez citée, Française. Pour rappel, VECTARION a été réévalué en 2012 suite à une saisine, (*inaudible, 02.22.28*) à un SMR faible dans l'indication hypoxémie et hypercapnie liées à hypoventilation alvéolaire dans le sevrage de l'assistance respiratoire artificielle et un SMR insuffisant dans deux autres indications. L'ANSM a réévalué le rapport bénéfices-risques en 2019 et celui-ci est resté favorable, sous réserve d'une modification des indications, avec restriction de l'indication à celle que l'on évalue aujourd'hui.

Le laboratoire a soumis cette restriction pour examen en 2019, suite à quoi la CT a souhaité réévaluer ce produit. Ce qu'il faut noter aussi, c'est que le laboratoire a déposé une demande de radiation en date du 31 juillet 2020 qui correspondait à la date de péremption du dernier lot, avec un arrêt de distribution qu'il annoncera à l'ANSM le 31 décembre 2021 au plus tard, après un écoulement des stocks. Le laboratoire n'a pas émis de revendication et je laisse tout de suite la parole à M. Vieillard Baron.

M. le Pr VIEILLARD BARON.- Bonjour, je suis le professeur Vieillard Baron, chef de service de médecine intensive et réanimation à l'hôpital Ambroise-Paré, AP-HP. Je vais essentiellement essayer de synthétiser rapidement le document. Je ne sais pas si vous l'avez eu, mais je l'avais envoyé, basé sur ma connaissance de ce médicament et la littérature, en tout cas synthétisée. Je suis reparti de l'AMM du 11 février 2019 dont vous avez fait mention, en tout cas une correction d'AMM qui donnait effectivement la place de ce médicament dans le SDRA sévère avec hypoxémie et hypercapnie réfractaires malgré une ventilation protectrice. La ventilation protectrice est maintenant la recommandation et la bonne pratique, ce qui n'est plus du tout discuté, avec le recours au décubitus ventral et vous verrez que c'est largement utilisé chez ces malades en l'absence d'autre dispositif de suppléance. Vous aviez mis entre parenthèses l'ECCOR et ECMO veino-veineuse. L'ECCOR, c'est l'épuration extracorporelle de CO₂. Aujourd'hui, il n'y a aucune recommandation à l'utiliser chez l'homme, en dehors d'études et de recherches cliniques. Quant à l'ECMO veino-veineuse, il y a des recommandations un peu plus directives, mais ça reste débattu.

Comme on parle de SDRA sévère, je ne sais pas du tout quel est votre niveau de connaissance du SDRA. Je suis donc désolé, si je dis des choses qui vous paraissent évidentes. J'ai voulu rappeler très brièvement ce qu'était un SDRA sévère. Ça s'applique depuis maintenant 2012, suite à une définition qu'on a appelée la définition de Berlin, puisqu'un groupe d'experts s'est

réuni, notamment à Berlin et a publié un papier dans le *Jama*, puis une extension dans *Intensive Care Medicine*, rappelant d'abord ce qu'était un SDRA. Tous les termes sont importants : atteinte pulmonaire bilatérale (donc les deux poumons sont touchés) survenant de façon aiguë, ce qui veut dire moins de sept jours par rapport au début des symptômes, quand on a l'information, en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque (ils sont bien identifiés, je ne les ai pas listés ici) non expliqués par une défaillance ventriculaire gauche ou une surcharge hydro-sodée. Ça reste assez classique, pour éliminer ce qu'on appelle l'œdème pulmonaire hémodynamique ou cardiogénique. C'est pour le SDRA sévère présentant un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à cent millimètres de mercure, pour peu qu'on ait appliqué une pression positive de cinq centimètres d'eau en permanence. En général, ce sont des malades qui sont sous assistance respiratoire et au temps expiratoire, ils auront donc au moins une PEP de cinq centimètres d'eau.

Un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ à 100, ça veut simplement dire que si je fais respirer mon malade en oxygène pur, FiO_2 1 et que je lui fais un gaz du sang, la pression artérielle en oxygène sera inférieure à cent millimètres de mercure. Pour vous donner un peu une idée de la gravité du patient, si on faisait la même chose pour vous ou pour moi, on aurait une pression artérielle en oxygène aux alentours de 600 millimètres de mercure. Ce sont donc des malades qui ont une altération majeure des échanges gazeux.

Si on regarde un peu la fréquence de cette pathologie, c'est-à-dire le SDRA sévère dans lequel pourrait être indiquée l'almitrine, nous avons une grosse étude à notre disposition qui s'appelle l'étude Lung Safe publiée dans le *Jama* en 2016. Cette étude est originale, puisque c'est une étude purement observationnelle, presque de registre, mais elle s'est intéressée à ce qui se passait en période hivernale sur l'hémisphère nord pendant quatre semaines, avec beaucoup de réanimations. Elle l'a fait en miroir sur l'hémisphère sud, pendant quatre semaines également, mais en période hivernale, donc décalé. On a donc une évaluation assez juste de la situation au niveau mondial en période hivernale. En période hivernale, sur une période de quatre semaines, ils ont rapporté que le SDRA en général, pas forcément sévère, c'étaient 10 % des patients admis dans les réanimations pendant cette période de 4 semaines. C'était assez variable, ça représente 0,42 cas par lit de réanimation pour 4 semaines, avec une hétérogénéité assez grande en fonction des continents. Je vous ai mis dans mon document que pour l'Europe, c'était 0,48.

Ce qui est important, puisqu'on parle du SDRA sévère, c'est que parmi ces SDRA, simplement – si je puis dire – 23 % présentaient le critère de SDRA sévère. Si on rapporte ce nombre de SDRA sévères au nombre de patients qui sont rentrés dans les réanimations pendant cette période de 4 semaines et ayant nécessité une ventilation mécanique, ça fait 1,9 % des malades qui pourraient éventuellement être éligibles à la perfusion d'almitrine VECTARION.

La mortalité de ces patients est élevée, puisque la médiane est de 43 % en réanimation. À l'hôpital, ce sont 46 %, avec des durées moyennes de ventilation invasive très élevées. Là encore, c'est une médiane, avec onze jours et des durées de séjour en réanimation de quatorze jours. Ce sont donc des malades sévères qui restent longtemps, meurent beaucoup, mais si on s'intéresse à la niche du SDRA sévère, ils sont ou étaient jusqu'à présent, puisque ça a été fait avant la pandémie de SARS-CoV-2, extrêmement peu fréquents dans les réanimations du monde.

Sur l'apport théorique du médicament, comme vous le savez, l'almitrine est supposée induire une vasoconstriction de la circulation pulmonaire plutôt ciblée sur des territoires mal ventilés, c'est-à-dire sur des territoires dont la pression alvéolaire en oxygène est basse. Elle est donc censée pouvoir dériver (*inaudible*, 02.30.08) ventilée pour améliorer les échanges gazeux, notamment ce qu'on appelle les rapports ventilation/perfusion.

En dehors du médicament, de toute manière, la vasoconstriction pulmonaire hypoxique est un mécanisme réflexe de défense du poumon qui permet justement aux poumons d'essayer de lutter contre son agression pour essayer de maintenir autant que possible une perfusion dans les zones ventilées. On sait que dans le SDRA standard – et on reviendra un peu au SARS-CoV-2 à la fin – cette vasoconstriction pulmonaire hypoxique qui est naturelle et est un réflexe est présente, mais atténuée. L'almitrine aurait pour objectif de l'optimiser, en tout cas de corriger cette déficience relative de cette vasoconstriction hypoxique.

Il y a plusieurs papiers et j'en ai mis un de 1988. Vous voyez que c'est un vieux médicament qui était plutôt à la mode dans les années 80. Ils avaient regardé la perfusion d'almitrine dans le SDRA modéré à sévère. Là, on était sur une définition un peu différente, mais peu importe, qui rapportait un quasi-doublement du rapport P/F et une diminution de plus de 50 % du shunt intrapulmonaire. Son efficacité sur les échanges gazeux est donc tout à fait prouvée par différentes études via le mécanisme dont je viens de vous parler.

Il y a deux limites principales à son utilisation qui avaient déjà été relevées au fur et à mesure des AMM et des AMM correctives. La première chose est que du fait de son mécanisme, cette drogue va entraîner une hypertension pulmonaire. D'ailleurs, si vous regardez la plupart des études concernant l'almitrine dans le SDRA, vous verrez exceptionnellement, voire peut-être jamais l'almitrine perfusée seule, mais j'avoue que je n'ai pas fait une revue totalement exhaustive. C'est pour ça qu'elle est souvent associée au monoxyde d'azote, au NO inhalé qui va également améliorer les échanges gazeux, mais par un mécanisme un peu différent. Il va vasodilater la circulation pulmonaire par définition dans les zones où il arrive, c'est-à-dire dans les zones qui sont ventilées. Il a exactement le même objectif de dériver la circulation sanguine vers les zones ventilées, mais pas par le biais d'une vasoconstriction des zones mal ventilées, par le biais d'une vasodilatation des zones bien ventilées. Cette association almitrine/NO a probablement deux intérêts pour ceux qui aiment perfuser de l'almitrine. D'une part, c'est diminuer la dose d'almitrine pour avoir le même effet gazométrique et d'autre part probablement atténuer, voire limiter, voire éviter – je ne sais pas – les effets secondaires potentiels de la molécule en termes d'augmentation des pressions artérielles pulmonaires.

C'est un point absolument majeur, on sait ça quasiment depuis la naissance du SDRA, en 1977, quand Warren Zapol, anesthésiste qui travaillait à Boston est venu au moins un an en France travailler avec Françoise Lemaire à Henri-Mondor, à savoir que le syndrome de détresse respiratoire aiguë est associé, est inhérent à une hypertension pulmonaire, une augmentation des pressions artérielles pulmonaires qui ont des conséquences potentielles sur le ventricule droit, avec la possibilité d'engendrer une authentique défaillance ventriculaire droite. Ça a été rapporté, il y a beaucoup de papiers sur le sujet. Mon équipe a beaucoup travaillé là-dessus. Si on s'intéresse et qu'on revient spécifiquement au SDRA sévère, on peut arriver à rapporter jusqu'à 50 % de patients qui vont présenter une défaillance ventriculaire droite dans cette pathologie, bien qu'ils n'aient pas de perfusion d'almitrine.

Une vieille étude avait été faite par Frédéric Picher qui est réanimateur français, du temps où il travaillait à Bicêtre. Elle avait été publiée et rapportait de fortes doses d'almitrine lors de la perfusion, puisque 16 gammas kilo/minutes, c'étaient de fortes doses pendant 30 minutes qui rapportaient une franche altération de la fonction systolique ventriculaire droite chez les patients qui avaient bénéficié, si je puis dire, de cette perfusion.

Un mot très rapide sur les mécanismes de cette altération de la circulation pulmonaire dans le SDRA. C'est en partie lié à la vasoconstriction hypoxique, mais comme je vous l'ai dit, elle est un peu atténuée, mais quand même présente. C'est également lié à des phénomènes inflammatoires dans le poumon, avec la formation de microthrombi au niveau des artères pulmonaires périphériques. C'est aussi lié au traitement qu'on applique aux malades, c'est-à-dire à la ventilation en pression positive qui aura des effets néfastes sur la circulation pulmonaire.

Il y a une deuxième limite potentielle à l'utilisation de l'almitrine. Même s'il y a des éléments indirects pour y répondre, c'est la question qui n'est pas tranchée concernant l'intérêt d'améliorer à tout prix les échanges gazeux pour améliorer le pronostic des malades. Il y a une littérature extrêmement riche sur les facteurs potentiellement associés à un meilleur ou un moins bon pronostic, voire de causalité, avec des données qui sont assez divergentes. Globalement, pour synthétiser les choses, il semble que certes, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ semble être associé à la mortalité. Plus il est bas, plus les malades sont graves et plus ils vont décéder. Quand on regarde un peu plus finement dans les études, finalement, l'élément principal qui semble ressortir est l'existence d'une défaillance circulatoire, c'est-à-dire que l'association à cette insuffisance respiratoire d'une insuffisance circulatoire, c'est-à-dire d'une défaillance circulatoire est un élément pronostic très fort. Un élément qui va plutôt contre l'association « J'améliore la gazométrie un peu artificiellement de mes patients et donc je vais sauver mes patients. », c'est l'ensemble des études qui ont été réalisées dans le NO. Il y a eu un certain nombre d'études. Dans mon rapport, je ne vous ai juste mis une méta-analyse qui reprend la plupart des études. Maintenant on sait très bien que sur des populations non sélectionnées de SDRA, y compris sévère, l'inhalation de NO n'a pas aujourd'hui montré d'impact sur l'augmentation de la survie, alors qu'on sait très bien qu'il améliore la gazométrie, notamment l'oxygénation des patients.

En conséquence de tout ça, si on regarde un peu la littérature, l'almitrine ne paraît quasiment plus utilisée, ce qui peut d'ailleurs expliquer la décision du laboratoire dont vous m'avez fait part. Si l'on regarde l'étude Lung Safe dont je vous ai parlé, elle n'est même pas citée. On n'a donc aucune information sur l'utilisation ou non de ce médicament comme thérapie supportive. Quand on regarde une grosse base de données, française cette fois-ci, et même plus que française, francilienne, puisqu'elle est basée sur la base de données Cub-Réa... Ce sont tous les malades de réanimation d'Ile-de-France qui sont basculés dans une base de données qui permet, à partir du codage, d'avoir un peu la typologie de différentes pathologies, dont le SDRA. Un papier de Martin Dresse a été publié en 2017 et regardait un petit peu l'évolution des pratiques dans le SDRA entre 2004 et 2012 sur cette base de données Cub-Réa. Là encore, l'almitrine n'est pas mentionnée comme étant un potentiel traitement adjuvant sur la période de l'étude.

Si on regarde l'étude Eolia, c'est celle publiée dans le *New England Journal of Medicine* qui randomise les malades ayant un SDRA sévère, voire réfractaire en deux groupes : traitement

standard et ECMO veino-veineuse. Ce sont des malades extrêmement graves, encore plus graves que le SDRA sévère. Dans l'étude, 4,4 % des malades avaient reçu de l'almitrine avant la randomisation. Vous pouvez par exemple comparer avec le fait que 60 % d'entre eux avaient un décubitus ventral et que 53 % d'entre eux avaient du NO inhalé. La dernière grande étude dans le domaine est l'étude Proseva faite par Claude Guerin et là encore publiée dans le *New England Journal of Medicine*. C'est une étude randomisée qui a montré l'efficacité du décubitus ventral, avec une amélioration très nette du pronostic. Là encore, dans cette étude, aucune information sur la perfusion d'almitrine avant randomisation chez les malades.

C'est donc très probablement une utilisation quasi-anecdotique dans le SDRA que j'appelle « standard », puisque depuis, le SARS-CoV-2 nous a touchés.

Quand on regarde les recommandations des sociétés savantes concernant la stratégie respiratoire du SDRA, j'en ai ressorti deux, puisque ce sont les deux plus récentes. Il y en a une qui ne va pas beaucoup nous aider qui est l'American Thoracic Society publiée dans l'*American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*. Elle date de 2017. Ce sont des recommandations basées sur une revue systématique. Elle va peut-être nous aider, parce qu'elle va surtout évaluer la stratégie ventilatoire et peu les traitements adjuvants qui peuvent y être associés. Elle ne va donc pas se prononcer sur l'almitrine. Par contre, si on regarde une étude ancillaire faite par les mêmes experts concernant la définition de Berlin et publiée dans *Intensive Care Medicine* en 2012, vous avez un magnifique schéma qui vous montre, en fonction de la sévérité et uniquement basé sur le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, l'escalade thérapeutique possible et les options thérapeutiques que vous avez à votre disposition. L'almitrine n'apparaît pas, alors qu'augmenter le niveau de pression télé-expiratoire positive, mettre en route du décubitus ventral, éventuellement discuter du NO inhalé, aller jusqu'à l'ECMO veino-veineuse sont des augmentations progressives de traitement.

La deuxième recommandation récente est celle de la Société de Réanimation de Langue française. La SRLF a publié en 2015 ces recommandations sur la prise en charge du SDRA avec un petit abord sur les traitements supplétifs, y compris médicamenteux. L'almitrine n'est pas évoquée du tout, contrairement au NO inhalé, pour lequel un simple avis d'expert est rendu sur la possibilité de l'utiliser dans des situations très particulières comme l'hypoxémie sévère réfractaire au décubitus ventral, ce qui croise un peu avec l'AMM de l'almitrine, ou l'existence d'une défaillance ventriculaire droite. Si l'on regarde la précédente conférence d'experts de la même société, mais qui était cette fois-ci commune avec la SFAR (Société française d'Anesthésie Réanimation) qui date de 2004, déjà, les experts n'avaient pas recommandé l'utilisation systématique de l'almitrine ni son utilisation dans des situations particulières comme l'hypoxémie sévère réfractaire au décubitus ventral.

En total, et c'est la fin de ma plus grande partie et vous me laisserez peut-être cinq minutes supplémentaires pour aborder rapidement la Covid, il ne semble plus y avoir de place pour l'almitrine dans la prise en charge du SDRA, y compris le SDRA sévère.

En trois ou quatre minutes, je vous ai fait un petit paragraphe sur le cas particulier qui est la pandémie à SARS-CoV-2 que nous pouvons difficilement ignorer aujourd'hui, surtout dans nos réanimations, mais pas seulement. C'est sur l'argument que les anomalies gazométriques dans cette pathologie dont on a encore beaucoup de choses à découvrir semblent un peu particulières. Notamment, on a des patients extrêmement hypoxémiques, avec une tolérance

à l'hypoxémie qui paraît étonnante. L'hypothèse principale avancée est que les anomalies sont plus des anomalies de la circulation pulmonaire, que des anomalies du poumon, du parenchyme pulmonaire. Il y a un certain nombre d'études et je vous ai mis un papier dans *Circulation* qui dit que chez ces malades-là, il n'y a plus du tout de vasoconstriction hypoxique, qu'il n'y a plus aucune régulation naturelle. On ne sait pas très bien pourquoi, mais elle ne se ferait plus. Je vous ai mis une étude histopathologique de patients décédés de cette pathologie publiée dans le *New England Journal of Medicine* qui montre réellement l'existence d'une angiogenèse et d'une dilatation des capillaires pulmonaires chez les malades atteints d'une pneumonie et d'un SDRA à SARS-CoV-2. Certains experts ont donc pu supposer suggérer l'intérêt particulier de l'almitrine dans cette pathologie.

Est-ce que ça a été utilisé ? Si on regarde le gros registre national COVID-ICU qui a été publié dans *Intensive Care Medicine* et a colligé sur la première vague du printemps dernier, la plus grande partie, puisqu'il y a plus de 4 000 malades, des patients hospitalisés en France pour une pneumonie à SARS-CoV-2 qui vont développer un SDRA, vont être ventilés dans plus de 80 % des cas, avec un peu plus de la moitié de ces patients provenant d'Île-de-France, vous voyez que 0,4 % des malades ont reçu de l'almitrine, contre 19 % du NO inhalé, 68 % du décubitus ventral et 8 % une ECMO veino-veineuse. Même si ces experts ont pu suggérer l'intérêt, en tout cas au printemps dernier, c'était une utilisation extrêmement parcimonieuse de cette drogue.

Deux études françaises de toute petite taille se sont intéressées à la pneumonie SARS-COV-2, à l'effet de l'almitrine sur les échanges gazeux, et une fois associée au NO inhalé, il est important de le souligner. Il n'y a pas de scoop, c'est-à-dire qu'on augmente fortement les échanges gazeux et la tolérance hémodynamique paraissait bonne.

Il y a quand même un élément important à signaler qui est en défaveur de l'almitrine, en tout cas chez les malades ventilés pour un SDRA SARS-CoV-2, c'est que maintenant, on sait par ailleurs la fréquence importante des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, en tout cas des thromboses de la circulation pulmonaire probablement liées à l'agression virale et au syndrome inflammatoire qu'il engendre, avec un pourcentage conséquent de malades qui présentent une défaillance ventriculaire droite. On peut s'interroger sur l'opportunité de rajouter chez ces malades ventilés un médicament qui vasoconstruit la circulation pulmonaire.

Il y a peut-être une niche qui est vraiment une niche, mais pourquoi pas ? Elle m'a paru intéressante. Je suis allé regarder dans ClinicalTrial. C'est l'étude de Bruno Riou qui est une étude de phase 3. Elle est potentiellement intéressante, puisqu'elle ne positionnerait pas, si elle était positive, l'almitrine dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë. Elle le positionnerait chez des malades qui ont une insuffisance respiratoire aiguë sévère liée au SARS-CoV-2 qui sont très hypoxémiques, chez qui on décide de repousser la ventilation mécanique et chez qui on va perfuser de l'almitrine pour essayer d'améliorer leurs échanges gazeux, avec un critère de jugement principal qui est la nécessité de recours à l'intubation. Aujourd'hui, il n'y a pas d'information du tout sur l'étude. En tout cas, je n'en ai pas. Les inclusions sont toujours marquées « en cours » dans ClinicalTrial et pour être très franc avec vous, je n'ai pas eu le temps de poser la question à Bruno Riou.

Je conclus par un rapport bénéfices-risques qui n'est pas en faveur de l'utilisation d'almitrine dans le SDRA sévère, à mon avis y compris le SDRA à SARS-CoV-2, donc ventilé. Je laisse une perspective potentielle, mais très hypothétique concernant les malades encore une ventilation spontanée, hypoxémiques, chez qui on pourrait peut-être éviter le recours à la ventilation mécanique.

Voilà mon rapport.

Mme le Dr DEGOS.- Merci beaucoup. On voit bien que dans le SDRA sévère tout-venant, les choses ont l'air à peu près claires. Il reste cette niche dans le SARS-CoV-2. Dans la mesure où ils vont arrêter la production, est-ce qu'on doit recommander de finir les études sur le SARS-CoV-2 avant d'arrêter la production ?

M. le Pr VIEILLARD BARON.- Dans le SARS-CoV-2, sur les malades ayant un SDRA ventilé, sur les éléments que je vous ai donné, je crois que non. Je ne sais pas du tout comment il s'est positionné. J'aurais dû l'appeler avant, mais je n'ai pas pu. Sur le fait de finir une étude qui positionne le médicament un peu différemment, c'est-à-dire avec un objectif d'éviter le recours à l'intubation, je crois qu'on peut suggérer de permettre à cette étude de se terminer, si tant est que les investigateurs le souhaitent encore, ce que je ne sais pas non plus.

Mme le Dr DEGOS.- Y a-t-il d'autres questions ? Jean-Christophe.

M. le Pr MERCIER.- Bonjour Antoine. Jean-Christophe Mercier, j'étais avant réanimateur pédiatre, puis à Robert-Debré, mais peu importe. J'avais pas mal travaillé avec Stéphane Harcher qui a publié ce fameux papier dans (*inaudible*, 02.48.48) sur cette différence physiopathologique assez frappante entre la pneumopathie et le SARS-CoV-2 et le SDRA. La deuxième question qui se pose évidemment est de savoir si l'amélioration cosmétique sur la PaO₂ a changé en quoi que ce soit le pronostic. Finalement, la vraie question que vous venez de poser est : est-ce qu'il faut continuer à avoir la disponibilité du médicament pour aller jusqu'au bout de cette investigation, en particulier avec l'essai thérapeutique proposé par Bruno Riou ? Après tout, on a commencé à apprendre qu'il valait infiniment mieux ne pas intuber et ventiler les malades, quitte à essayer de les oxygéner autant que faire se peut par une oxygénation haut débit. On est dans cette logique.

M. le Pr VIEILLARD BARON.- On leur fait même beaucoup de décubitus ventraux vigiles en ventilation spontanée, d'ailleurs.

M. le Pr MERCIER.- Voilà. Évidemment, ce médicament n'est pas soutenu par un laboratoire qui a par ailleurs des antécédents un peu complexes avec les médicaments et la circulation pulmonaire. Est-ce qu'il faut le prendre ou est-ce qu'il faut se contenter vraiment, à ce stade, d'un SMR insuffisant et arrêter toute l'utilisation de ce médicament ? C'est la question de fond que je voudrais poser.

M. le Pr VIEILLARD BARON.- Je ne suis pas du tout spécialiste de cette commission et de cette approche, puisque c'est la première fois que je donne un rapport de ce type, mais je crois que les deux ne sont pas incompatibles. Clairement, le SDRA définit la nécessité d'une pression positive d'au moins cinq centimètres d'eau dans la définition de Berlin. En gros, il faut être intubé, ventilé, avoir de la VNI ou une SIPAP pour les moins sévères. Là, je crois que la messe

est dite et que l'affaire est close. Il n'y a aucune raison de continuer à recommander ce médicament dans cette indication qui était finalement l'AMM ou le correctif de l'AMM précédente.

Ce que je trouve intéressant dans l'étude de Bruno Riou, et c'est vraiment dommage que je n'aie pas pu l'appeler avant, c'est que ça positionne le médicament sur une population de malades différente. Ce sont des malades qui stricto sensu n'ont pas de SDRA, puisqu'ils ne sont pas en ventilation en pression positive, donc selon la définition de Berlin, qui restent très hypoxémiques et dont on sait déjà que pour un certain nombre d'entre eux, grâce à l'oxygène à fort débit nasal et/ou au décubitus ventral, on peut sans doute leur éviter la ventilation mécanique, avec toutes les catastrophes qu'elle implique. Après, je ne sais pas comment vous vous positionnez et vous jugez, mais il me semble que ce n'est potentiellement pas incompatible à la fois de fermer la porte d'un côté et de suggérer qu'il serait bien de finir cette étude de l'autre.

M. le Pr MERCIER.- Tout au moins, il faut qu'on aille jusqu'au bout de l'exploration de cette hypothèse.

M. le Pr VIEILLARD BARON.- Oui, je crois, mais encore une fois, ce qui me rend mal à l'aise, c'est que c'est sans savoir la volonté de l'investigateur principal. La situation est tellement compliquée en ce moment, que je n'ai même pas eu le temps de lui en toucher un mot.

M. le Pr MERCIER.- En général, Bruno est pugnace et va jusqu'au bout.

M. le Pr VIEILLARD BARON.- Absolument.

M. le Pr MERCIER.- Par contre, est-ce que c'est faisable ?

Mme le Dr DEGOS.- On peut distinguer deux situations : le SDRA où les choses ont l'air à peu près claires et laisser éventuellement une porte ouverte, qu'on ne pourra peut-être pas fermer aujourd'hui pour un essai clinique en cours.

M. le Pr VIEILLARD BARON.- En sachant que peut-être que les investigateurs se sont arrangés de leur côté avec le laboratoire.

Mme le Dr DEGOS.- Ce n'est pas notre rôle de le vérifier, mais on va tout de même s'assurer qu'on ne bloque pas l'essai clinique.

M. le Pr VIEILLARD BARON.- Ils ont peut-être sécurisé des stocks pour aller au bout de leur incursion. Je ne sais pas.

Mme le Dr DEGOS.- Notre problème important, c'est le SDRA et on y voit tout à fait clair grâce à votre rapport. Je vous remercie beaucoup. Y a-t-il d'autres questions ? Diane dit qu'on ne peut pas empêcher un essai de se finir et ça, d'accord. Hugues dit qu'on doit le positionner sur une indication en dehors de l'AMM.

M. le Dr BLONDON.- Non, nous n'avons pas à nous prononcer sur des indications hors AMM. On doit rester dans l'AMM.

M. le Dr DEGOS.- Mathilde a une question à poser.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Oui, tout à fait. Je ne suis pas spécialiste de la réanimation, mais est-ce que vous pouvez nous confirmer, Monsieur le Professeur, que les indications de l'AMM ne recouvrent pas les études en cours qu'il y a pour la Covid, que c'est complètement à côté ? Il n'y a pas de chevauchement ?

M. le Pr VIEILLARD BARON.- Non, tel que j'ai lu votre rectificatif d'AMM du 11 février 2019, c'est totalement à côté.

Mme GRANDE, pour la HAS.- D'accord, merci. C'est très clair.

Mme le Dr DEGOS.- Serge Kouzan, pneumologue a un commentaire à faire.

M. le Dr KOUZAN.- Bonjour. C'est moi qui ai fait interdire l'almitrine en pneumologie dans la BPCO, quand j'étais à l'Agence du médicament, il y a une dizaine d'années. Quand il est sorti dans les années 80, l'ambition était de remplacer l'oxygène, parce qu'effectivement, même dans une BPCO, ça augmente la PaO₂ de cinq à sept millimètres de mercure, mais c'est au détriment de l'exagération de la base de constriction hypoxique qui est le phénomène délétère qui entraîne le cœur pulmonaire chronique et pour lequel on a admis de l'oxygène dans les BPCO hypoxémiques. Le médicament n'a jamais prouvé entraîner une amélioration de la survie. Ça a entraîné des neuropathies au long cours. Il est donc devenu désuet et on l'a retiré du marché dans les années 2010, en sachant en plus que c'est une molécule purement franco-française. Je crois qu'il était aussi approuvé au Portugal et en Pologne. Il est sorti du radar des pneumologues. Je suis content d'entendre le confrère réanimateur qui estime qu'il n'y a donc pas de place non plus dans le SDRA eu égard aux potentialités sur l'artère pulmonaire. Je crois que c'est une histoire qui se termine. Après, est-ce qu'il fait quelque chose dans les états pré-SDRA de la Covid ? C'est un essai clinique bien fait qui doit y répondre.

M. le Pr VIEILLARD BARON.- Je n'ai rien à dire là-dessus, je suis d'accord. J'y mets peut-être juste un commentaire, mais qui ne change rien à ma position. Personnellement, je me suis toujours battu dans mon service pour qu'on n'en fasse pas. M'intéressant beaucoup à la circulation pulmonaire et au ventricule droit dans le SDRA, dans le BPCO, même si je suis beaucoup moins spécialiste que le pneumologue qui vient d'intervenir, je crois que la base de la vasoconstriction pulmonaire et hypoxique n'est pas altérée comme elle peut l'être un peu dans le SDRA. C'est peut-être la petite différence qu'il pouvait y avoir à l'époque, entre mettre de l'almitrine dans le BPCO où effectivement, on ne comprend pas très bien la justification et dans le SDRA, où on se dit qu'il y a des anomalies de la vasoconstriction réflexe, qu'on va peut-être mieux comprendre la nature à mieux faire les choses, mais sinon, je suis parfaitement d'accord avec ce qui vient d'être dit.

Mme le Dr DEGOS.- Merci beaucoup, je crois qu'on y voit à peu près clair et qu'il va juste falloir laisser une petite porte ouverte pour les essais CoV-2, si c'est nécessaire. Merci pour votre rapport et de nous avoir aussi clairement expliqué toutes ces problèmes-là qui sont complexes.

M. le Pr VIEILLARD BARON.- Bon courage pour la suite de notre réunion.

Mme le Dr DEGOS.- Merci.

Si on parle du SDRA, les choses sont à peu près claires, le retrait ne pose pas de problème et on peut certainement statuer sur un SMR insuffisant. Il reste ce problème de quelques études cliniques pour le SARS-CoV-2 et nous allons peut-être agrémenteur notre avis d'une petite porte ouverte de ce côté-là. Mathilde, qu'est-ce que vous en pensez ?

M. le Dr FOUCAUD.- Françoise, excuse-moi, mais l'essai de Riou n'est pas le SDRA. On n'a pas à en parler.

Mme le Dr DEGOS.- Je n'ai pas parlé de SDRA dans le SARS-CoV-2.

M. le Dr FOUCAUD.- Non, mais je veux dire qu'on n'a pas à évoquer ça. Ce n'est pas notre sujet. C'est un essai thérapeutique.

Mme le Dr DEGOS.- Je suis d'accord, mais comme il y a un arrêt de commercialisation, qu'on a ce médicament à examiner, il faut juste vérifier, parce que ça a été signalé par l'expert, qu'il y ait ce qu'il faut pour finir l'étude. C'est tout.

M. le Dr CLANET.- Il y a des stocks. Ce qu'il faut dire, c'est que les stocks doivent préférentiellement être proposés pour finir les essais thérapeutiques en cours. Je crois que c'est la seule chose que nous puissions dire et nous prononcer sur la radiation, puisqu'on nous avait déjà demandé de nous prononcer sur la radiation.

Mme le Dr DEGOS.- On se prononce sur la radiation dans le SDRA.

Mme GRANDE, pour la HAS.- C'est une réévaluation. Vous réévaluez l'entièreté des indications d'AMM, en sachant qu'il y en a déjà une qui a un SMR insuffisant. D'après l'intervention de l'expert, je crois comprendre que vous allez possiblement voter en majorité pour un SMR insuffisant. Le vote le dira et en parallèle, vous pouvez rendre un avis défavorable au remboursement, si ça va sur un SMRI. Dans la partie recommandations, vous pouvez également souligner qu'aujourd'hui, la molécule est à l'étude dans d'autres indications que celles de l'AMM, en particulier dans le traitement de la Covid et que comme pour tous les médicaments développés dans la Covid, vous les suivez avec intérêt.

Mme le Dr DEGOS.- Très bien, c'est parfait. On passe au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultats du vote :

SMR insuffisant : 19 voix

(La commission s'exprime en faveur d'un SMR insuffisant.)

Mme le Dr DEGOS.- On peut le voter sur table, Mathilde ?

Mme GRANDE, pour la HAS.- Je n'en suis pas sûre, parce que Claire aura besoin d'un peu de temps pour l'écrire. Il n'y a pas d'urgence. De toute façon, vous allez le revoir, mais on conclut que c'est un avis défavorable au remboursement et que vous soulignez le développement de

ce médicament dans les essais cliniques en cours dans la Covid et que comme tout médicament dans la Covid, vous le suivez avec attention dans cette nouvelle indication possible.

M. le Pr CLANET.- Entre-temps, on peut essayer de téléphoner pour savoir si l'essai continue ou pas.

Mme le Dr DEGOS.- On va le faire.

M. le Pr CLANET.- Françoise, tu vas avoir l'information.

Mme le Dr DEGOS.- Oui, je vais l'avoir.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Du coup, c'est à côté de votre évaluation.

Mme le Dr DEGOS.- Ce n'est pas dans l'avis, Michel.

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

INDEX

Nous vous signalons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe ou l'exactitude des éléments suivants :

Françoise Lemaire	5	PEP	4
Frédéric Picher	6	SIPAP	9
Martin Dresse	6	Stéphane Harcher	9