



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 septembre 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. REVERPLEG — Examen — Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons redémarrer.

Nous allons voir ensemble le produit REVERPLEG avec Jean-Luc Fellahi comme expert. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Nous aurons aussi comme expert interne les professeurs Francis Bonnet et Raphaël Favory.

(M. le Pr Jean-Luc Fellahi rejoint la séance.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité et à titre exceptionnel compte tenu de sa compétence particulière et de la recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêt, la commission a souhaité auditionner le Professeur Fellahi.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la nouvelle demande d'inscription de la spécialité REVERPLEG, l'argipressine 40 UI pour 10 millilitres, solution à diluer pour perfusion.

L'argipressine est plus communément appelée vasopressine. Ici, il s'agit d'arginine vasopressine IV, qui est donc une hormone endogène agoniste des récepteurs vasopressinergiques V1 et V2 qui possèdent des effets osmorégulateurs, vasopresseurs et sur le système nerveux central.

L'inscription porte uniquement sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l'indication suivante : le traitement de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique chez les patients âgés de plus de 18 ans.

L'AMM précise qu'une hypotension réfractaire aux catécholamines est définie par une pression artérielle moyenne qui ne peut être stabilisée à une valeur cible en dépit d'un remplissage vasculaire adéquat et d'un traitement par les catécholamines.

Cette spécialité a obtenu une AMM par procédure de reconnaissance mutuelle le 31 mai 2018. Les revendications du laboratoire sont les suivantes. Il revendique un service médical rendu important, une amélioration du service médical rendu de niveau V dans la stratégie thérapeutique et ne revendique pas d'ISP.

Pour rappel, la commission avait déjà évalué cette spécialité lors d'un premier examen, lors d'une première demande d'inscription dans son avis du 27 février 2019 et avait octroyé un service médical rendu insuffisant.

Les données disponibles étaient deux études cliniques randomisées en double aveugle qui avaient évalué l'effet de la vasopressine en complément de la noradrénaline chez des patients ayant un choc septique. C'était l'étude VASST et l'étude Patel. Ces études avaient démontré une efficacité hémodynamique de l'argipressine sur le maintien de la pression artérielle moyenne cible avec une réduction des doses de noradrénaline, mais il y avait une absence de démonstration d'une différence statistiquement significative sur la réduction de la

morbimortalité et l'absence d'avantage supplémentaire en termes de tolérance par rapport à la noradrénaline seule.

Il y avait donc une absence de place dans la stratégie thérapeutique compte tenu, de façon générale, de l'intérêt clinique non établi de diminuer les doses de noradrénaline en ajoutant un autre vasopresseur sans avantage supplémentaire démontré en termes d'efficacité ou de tolérance, et la CT avait souligné les incertitudes sur les posologies de REVERPLEG et de noradrénaline qui seraient utilisées en conditions réelles d'utilisation dans un contexte où des doses élevées de vasopressine pouvaient induire une nécrose cutanée et intestinale et accroître le risque d'arrêt cardiaque conformément aux éléments du RCP.

En ce qui concerne cette nouvelle demande d'inscription, les nouvelles données disponibles étaient celles de quatre études observationnelles dont trois rétrospectives issues de la littérature qui, compte tenu de leur méthodologie de faible niveau de preuve et surtout de leur objectif qui était assez large, n'ont pas été retenues car elles ne permettaient pas d'évaluer l'efficacité clinique spécifique de l'argipressine dans l'indication de l'AMM, qui, je le rappelle, est le traitement de l'hypotension artérielle du choc septique réfractaire aux catécholamines.

De façon générale, c'est un produit dont la CT avait jugé que l'intérêt clinique était non établi, avec des incertitudes notamment sur les posologies qui devaient être utilisées parce qu'il n'y avait pas d'impact en termes de mortalité démontré par rapport à la noradrénaline seule. Néanmoins, et nos experts nous en ferons part, le recours à la vasopressine est suggéré en deuxième intention après la noradrénaline par les dernières recommandations internationales de la Surviving Sepsis Campaign de 2021, et elle est utilisée comme telle en pratique clinique. Il est à noter que ces recommandations suggèrent d'ajouter la vasopressine à la noradrénaline en seconde intention dans l'objectif de diminuer les doses de noradrénaline sans réelle notion d'utilisation dans le cas d'une hypotension réfractaire, dont la définition sera discutée par nos experts.

Je vais donc maintenant laisser la parole au Professeur Jean-Luc Fellahi, notre expert externe que je remercie, ainsi qu'au Professeur Francis Bonnet et au Professeur Raphaël Favory.

M. le Pr FELLAHI. Je prends la parole quelques minutes, puis je suis évidemment complètement disponible pour répondre aux éventuelles questions. Bonjour à toutes et tous et merci de m'avoir sollicité. Il y a une certaine logique et une certaine continuité depuis notre dernière rencontre en janvier de cette année pour le dossier sur l'angiotensine II et mon rapport reprend assez logiquement un certain nombre de points que j'avais déjà développés à cette occasion et sur lesquels je ne reviendrai pas dans mon résumé.

Je n'ai pas fait de diapositives parce que le résumé de mon rapport, que je vais vous faire là, est assez bref. Vous avez pris connaissance du rapport. Je souhaitais insister sur cinq points, oralement.

D'abord, comme cela a été dit et redit — et comme nous en avons déjà parlé à propos de GIAPREZA —, la définition du choc vasoplégique ou distributif avec hypotension artérielle réfractaire dans la littérature n'est pas complètement univoque, même s'il y a une espèce de

consensus clinique qui globalement se dégage, et que la plupart des équipes utilisent, à savoir :

- une pression artérielle moyenne inférieure à 65 millimètres de mercure malgré un remplissage vasculaire adéquat ;
- un index cardiaque conservé ou augmenté, ce qui sous-entend qu'il faut le mesurer ;
- des résistances vasculaires systémiques basses ;

et tout cela malgré l'utilisation de noradrénaline à la dose moyenne de 0,5 gamma par kilogramme par minute, en sachant que dans la littérature, le range de dose s'échelonne de 0,2 kilogramme par minute pour ceux qui démarrent la vasopressine le plus tôt à 1 kilogramme par minute pour ceux qui la démarrent le plus tard. Encore une fois, 0,5 est une moyenne à peu près acceptée. C'est le premier point.

Le deuxième point, mais il n'y a rien de nouveau, est que ce choc vasoplégique réfractaire, qu'il soit d'origine septique ou non septique — comme on peut le voir par exemple après chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle — est une pathologie grave avec une mortalité élevée, et il n'y a pas actuellement de véritable alternative thérapeutique à l'augmentation importante des doses de noradrénaline avec les effets indésirables que chacun connaît.

Le troisième point est qu'il existe un rationnel théorique assez convaincant que je développe dans le rapport et qui est à peu près identique à celui que j'avais développé pour l'angiotensine II concernant une utilisation non pas de la noradrénaline seule, mais de l'association de plusieurs agents vasopresseurs ayant des mécanismes physiologiques différents et peut-être complémentaires dans le cadre de ce que l'on peut appeler une stratégie multimodale ou balancée ou à large spectre des agents vasopresseurs, avec, pour la vasopressine, par rapport à l'angiotensine II, un niveau de preuve scientifique indiscutablement plus avancé, avec une littérature plus riche, et l'existence de recommandations internationales qui positionnent la vasopressine en deuxième intention.

Pour mémoire, outre l'actualisation des recommandations de la Surviving Sepsis Campaign 2021 pour l'Amérique du Nord, nous avons aussi les recommandations du groupe d'experts international de l'ESICM pour l'Europe publiées en 2019 et, pour les chocs vasoplégiques réfractaires post-CEC en chirurgie cardiaque, le consensus statement du groupe européen d'experts auquel j'avais moi-même participé, publié dans le Journal of cardiac thoracic and vascular anesthesia en 2021.

Le quatrième point est qu'en sus des principales études et des méta-analyses qui étaient déjà disponibles en 2019 et qui ont été très brièvement rappelées, essentiellement l'étude VASST et l'étude VANISH pour le choc septique et l'étude VANCS pour les chocs vasoplégiques non septiques après chirurgie cardiaque, et puis deux méta-analyses réunissant un certain nombre d'essais randomisés contrôlés, nous disposons maintenant de trois nouvelles études rétrospectives qui ont inclus un collectif de plusieurs milliers de patients et une étude observationnelle qui apporte des signaux complémentaires qu'on peut qualifier de faibles.

Ils sont peut-être en faveur d'une utilisation plus précoce de la vasopressine en association à la noradrénaline, autrement dit en démarrant peut-être plus tôt avec des valeurs seuils de noradrénaline plus basses, autour de 0,25 gamma par kilogramme par minute, tout cela dans le cadre d'un bouquet de soins conforme aux recommandations de la Surviving Sepsis Campaign pour la prise en charge de ce type de pathologie grave.

Sur les effets indésirables potentiels, sur les modalités d'utilisation, il n'y a absolument rien de nouveau par rapport à ce qui avait déjà été acté en 2018-2019. Nous avons affaire à un médicament vasopresseur qui doit être utilisé avec toutes les précautions d'usage conformes aux traitements vasopresseurs.

En conclusion, je dirais que nous avons là un médicament vasopresseur qui est efficace, qui est puissant, qui a les inconvénients et les avantages de ces familles de médicaments. Je dirais que son utilisation en pratique clinique repose à la fois sur un rationnel théorique intéressant et sur un niveau de preuve scientifique réel quoique non définitif, que son utilisation en deuxième intention en association avec la noradrénaline fait l'objet de recommandations de plusieurs sociétés savantes internationales, et que sa place définitive méritera probablement d'être précisée par un certain nombre d'essais de phase 3 qui sont dans le pipeline, aussi bien dans le choc septique, où je pense à VASST 2, qui est la dernière arrivée — nous avons reçu la lettre d'intention récemment — et à laquelle nous participerons, à VASO2R et puis, pour les chocs vasoplégiques réfractaires non septiques, notamment en chirurgie cardiaque, à l'étude NOVAK.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci Jean-Luc. Je passe la parole à Raphaël et Francis.

M. le Pr BONNET, membre de la CT. - Pour compléter ce qui vient d'être dit, je dirai ceci. D'une part, le standard of care, c'est-à-dire le traitement de première intention en matière de choc septique, est la noradrénaline. Ça n'est pas contesté. En même temps, quand on regarde le niveau de preuve, notamment en termes de mortalité, il est à peu près identique à ce que nous sommes en train de discuter, aussi bien pour l'angiotensine II que pour la vasopressine actuellement. C'est la première remarque.

Deuxièmement, la noradrénaline est utilisée en routine quotidiennement. L'un des problèmes avec la noradrénaline est l'escalade de dose quand les patients sont dits non répondeurs. Je vais développer cette notion. Cette escalade de dose peut conduire à un certain nombre de complications, parce qu'à un moment donné, les effets alpha de la noradrénaline vont s'exprimer de façon majoritaire et on va avoir des phénomènes de vasoconstriction périphérique avec, au maximum, des complications extrêmement graves qui conduisent à des amputations distales.

Il y a donc une préoccupation quant à savoir quelle est la dose que l'on peut ne pas dépasser ou quant à savoir comment l'on peut faire pour limiter la dose de noradrénaline tout en contrôlant l'hémodynamique générale, d'où l'introduction d'autres agents vasoactifs qui ont des mécanismes et des récepteurs différents, et donc l'idée que les cliniciens s'intéressent à cet apport dans un traitement qu'on va qualifier d'équilibré de ou balancé.

Maintenant, c'est vrai que quand on regarde les évidences en matière de vasopressine, Jean-Luc a rappelé que l'étude pivot était l'étude VASST qui date de 2008. Cette étude est une étude randomisée multicentrique comparant en add-on l'adjonction de vasopressine sur des patients qui reçoivent déjà de la noradrénaline. En fait, l'idée était ambitieuse. C'était de regarder s'il y avait une différence sur la mortalité, en l'occurrence à 28 jours. Il n'y a aucune différence sur la mortalité, du moins sur la globalité de l'étude.

Après, les critères secondaires, par exemple la mortalité à 90 jours, n'étaient pas non plus différents. C'est un essai qui était important. Il y avait plus de 800 patients initialement sélectionnés pour l'essai et la mortalité était de l'ordre de 40 %, pour fixer les choses, alors que le calcul d'effectif était basé sur une mortalité à 60 %, ce qui était peut-être un peu excessif.

C'était sur cette base-là. C'était aussi sur un autre critère qui était que les patients qui étaient sélectionnés avaient une pression de perfusion artérielle moyenne à 65 millimètres de mercure, qui était en fait l'objectif minimal que l'on souhaitait atteindre. Une grosse critique avait été de dire « dans le fond, vous définissez un critère d'entrée dans l'étude qui est déjà atteint alors même que vous démarrez l'étude ».

Néanmoins, et c'est une réflexion de clinicien, ce n'est pas parce qu'on a 65 millimètres de PAM, ou 68 ou même 70 chez un patient donné en état de choc septique que cela veut dire qu'on l'a de façon stable et pérenne. Ce sont des situations caractérisées par une fluctuation énorme de l'état hémodynamique. De base, l'état hémodynamique est compromis, mais un défaut de perfusion à un moment donné, un changement de position, n'importe quoi, peut entraîner à nouveau une compromission de cet état. On peut donc dire qu'avoir une PAM à 65 millimètres de mercure en départ est raisonnable, et c'est un critère qui peut être considéré comme un critère d'inclusion valable.

Simplement, il a été montré qu'ensuite, en escalade, on avait moins besoin de noradrénaline en add-on par rapport au groupe où il y avait de la vasopressine. Finalement, dans des études qui ont suivi, c'est à peu près le même type de résultat qui a pu être observé. C'est-à-dire qu'évidemment que quand on ajoute de la vasopressine sur de la noradrénaline, on a moins besoin de monter en escalade la dose de noradrénaline à partir du moment où on a de la vasopressine.

Comment cela se traduit-il sur des critères durs ? Pour prendre la deuxième étude, qui se focalisait sur l'insuffisance rénale, sa durée et le nombre de patients qui étaient en insuffisance rénale grave, il n'y a pas de différence non plus. Sur des critères cliniques importants, on arrive finalement à ne pas trouver de différence.

La conclusion était la suivante. Évidemment que sur le plan de critères importants et cliniques, on reste assez frustré, comme on l'a été sur l'angiotensine II — je rappelle la discussion que nous avons eue il y a quelques mois — et comme nous n'avons pas pu l'être sur la noradrénaline parce qu'il n'y a jamais eu ce genre d'étude sur la noradrénaline. Il est certain que nous n'avons pas une démonstration clinique d'un effet important.

Après, la réflexion — et je laisserai Raphaël continuer —, c'est que d'une part, il y a quand même un intérêt à utiliser des agents vasoactifs qui ont des cibles différentes. C'est de la

physiopathologie, certes, mais en termes de perfusion d'organes, ils vont avoir des effets différents. Il y a aussi un intérêt, à partir de ce moment-là, à limiter la dose de chacun des agents vasoactifs, en sachant que pour chacun d'entre eux — et d'ailleurs la vasopressine n'y échappe pas —, quand on augmente la dose, on est avec des phénomènes de vasoconstriction qui peuvent être préjudiciables pour la perfusion d'organe.

Enfin, il y a encore des études à mener pour montrer qu'une stratégie thérapeutique qui consiste à démarrer en première intention avec de la noradrénaline et à continuer la prise en charge avec par exemple de la vasopressine, ce qui est notre sujet d'aujourd'hui, va se traduire par un gain de mortalité ou un gain de morbidité pour les patients concernés.

Voilà ce que je dirais.

M. le Pr FAVORY, membre de la CT. - Merci, Francis. Je suis complètement d'accord avec Francis et Jean-Luc sur ce qui a déjà été évoqué. Je vais juste insister sur cinq points. Le premier, c'est qu'il faut faire attention — et cela a été compliqué en 2019 là-dessus — sur la définition du choc septique réfractaire. En fait, réfractaire, ce n'est pas moribond. Je pense qu'il est important de comprendre ce concept. Ce ne sont pas des patients qui sont en train de mourir. D'ailleurs, comme l'a rappelé Francis, dans l'étude VASST qui prévoyait 60 % de mortalité, il n'y a « que » 35 % de mortalité. Cela veut bien dire que ces patients ne sont pas moribonds. Ils ne vont pas tous mourir.

Je pense que le problème, déjà, c'est la définition de « réfractaire ». Je pense que dedans, d'ailleurs, il faudrait qu'il y ait une notion de cinétique. C'est-à-dire que ce n'est pas selon la dose. C'est la question de savoir à quelle vitesse on doit augmenter chez ces patients dont on voit qu'on ne contrôle pas, éventuellement, la situation.

Le deuxième point, c'est pour mettre en reflet ce qui a déjà été évoqué aussi, les vasopresseurs balancés. Il s'agit, comme on pourrait le faire pour l'analgésie, d'avoir plusieurs systèmes qui donnent la même pression artérielle pour moins d'effets secondaires cumulés. Le parallèle que je ferais est le suivant. Est-ce que, dans l'hypertension artérielle, on mettrait un seul antihypertenseur ? C'est assez illogique. Peut-être en première intention, mais sûrement pas en deuxième intention quand le médicament ne fonctionne pas assez.

Le troisième point, c'est que décathécolaminer les patients, c'est-à-dire retirer le maximum de dose de catécholamine — qui pour rappel est une hormone de stress — est probablement intéressant. Ce n'est pas prouvé, mais c'est théoriquement très intéressant. La vasopressine baisse la fréquence cardiaque contrairement à l'angiotensine II. Dans VASST, on voit bien que la fréquence cardiaque diminue. Il y a probablement aussi moins d'effets proarythmogènes, donc c'est vraiment intéressant sur le plan cardiaque.

Quatrièmement, l'historique récent nous montre que c'est vraiment très compliqué d'avoir une étude positive en réanimation sur la mortalité. Je pense qu'il ne faut pas espérer avoir ce critère-là. En tout cas, c'est vraiment très compliqué. Cela ne veut pas dire qu'il ne faut pas qu'on ait des médicaments pour améliorer l'état clinique des patients.

Le dernier point est le suivant. Au vu des recommandations qui placent la vasopressine avant l'angiotensine II, je vois mal comment on pourrait ne pas aligner l'évaluation du médicament

sur l'angiotensine II, c'est-à-dire, je rappelle, un SMR modéré, une ASMR V et évidemment pas d'ISP.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci à tous les trois. J'ai une toute petite première question de néphrologue. J'imagine que la quantité d'effet rénal de cette vasopressine utilisée est totalement à la marge compte tenu de l'état des patients auxquels c'est destiné, mais est-ce que c'est quelque chose qui est pertinent ? Est-ce quelque chose qui intervient dans votre évaluation ou pas ?

M. le Pr FAVORY, membre de la CT.- L'état rénal est théorique, mais pas que, parce que dans l'étude VANISH, l'étude où la noradrénaline était parfois retirée au profit de la vasopressine, on a statistiquement significativement moins d'épuration extrarénale. Si on regarde dans le détail, c'est surtout chez les non-survivants. Ce n'est pas forcément si intéressant que cela, mais cela veut dire qu'il y a probablement un effet rénal.

Dans l'étude de Patel, la première étude randomisée — mais c'est un faible effectif, 35 ou 40 patients de mémoire —, il y a un effet sur le débit de filtration glomérulaire qui s'améliore, avec une perfusion qui n'est que de quatre heures, donc c'est vraiment des études physiologiques, et la créatinine baisse.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok, merci. Jean-Christophe Léga ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Bonjour à nos experts. Merci pour vos interventions. Je voulais discuter avec vous d'un aspect circonvolutionnel, tautologique dans nos raisonnements.

C'est-à-dire qu'on se base sur des recommandations d'experts pour prendre des décisions qui vont, elles-mêmes, agrémenter éventuellement par ricochet des recommandations d'experts. Je voulais discuter avec vous du fait que dans la publication sur le dernier Sepsis Campaign, les experts plaçaient leurs recommandations concernant l'utilisation de la vasopressine comme étant faible (« weak »), avec un niveau modéré sur le niveau de preuve.

Je trouve que c'est quand même extrêmement fragile d'utiliser ce type d'argument. Je ne sais pas ce que vous en pensez.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Les recommandations d'experts, c'est les recommandations d'experts, ni plus, ni moins, bien sûr. Dans la dernière recommandation de la Sepsis Campaign, la vasopressine a été incrémentée. Elle n'est plus faible, elle est modérée, tandis que l'angiotensine II est restée faible.

Les experts, dans leur appréciation, ont pensé qu'il y avait plus d'évidence. Je pense que cela tient au fait qu'il y a énormément de papiers qui sont des études de cohorte. Évidemment, cela vaut ce que cela vaut, mais ils ont été publiés beaucoup plus avec la vasopressine qu'avec l'angiotensine II.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Les recommandations sont de 2021 ?

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Oui, il me semble bien.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Ok. Nous n'allons pas ergoter, mais pour le niveau d'évidence, j'avais « modéré », et le niveau de recommandation des experts était faible (« weak »).

M. le Pr FAVORY, membre de la CT.- Oui, tu as raison. Cela n'a pas changé entre 2016 et 2021, mais à la fois, il n'y a pas d'autres études depuis qui ont été publiées.

M. le Pr FELLAHI.- C'est faible dans les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign et c'est une recommandation forte après la chirurgie cardiaque dans les recommandations du consensus européen.

M. le Pr FAVORY, membre de la CT.- Là, on est auditionné pour le choc septique. En fait, dans l'angiotensine II, c'était le choc vasoplégique. Là, dans l'AMM, le contour, c'est le choc septique.

M. le Pr FELLAHI.- Je sais bien, mais je pense que c'est complètement arbitraire de faire ce distinguo. C'est ma position.

M. le Pr COCHAT, Président.- Étienne Lengliné ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci pour vos rapports. J'ai deux questions. Premièrement, ce n'est pas clair pour moi. J'ai bien entendu Raphaël, tu insistais sur la nécessité d'une définition consensuelle du caractère réfractaire à la noradrénaline. Est-ce que dans les études, les critères d'inclusion — et notamment les critères pour dire qu'on était réfractaire à la noradrénaline — étaient les critères qui sont communément admis maintenant, ou était-ce variable ? Je suis d'accord avec toi, pour déterminer la population éligible éventuellement à ce traitement, il me semble qu'il faut que ce soit les critères qui ont été utilisés pendant les études.

L'autre question, c'est juste pour être sûr d'avoir bien compris. Par rapport à la première évaluation qui a été faite du médicament, il n'y a pas de nouvelles données. Ce sont les mêmes études que celles qui ont été vues initialement donc je ne vois pas trop pourquoi on changerait notre avis, à part qu'il y a des recommandations, mais qui se fondent, comme vous l'avez dit, sur ces études-là. Pourquoi changerions-nous notre avis par rapport à l'avis initial ?

M. le Pr FAVORY, membre de la CT.- Si je peux répondre à Etienne, en fait, dans l'avis initial, j'aurais fait le même rapport il y a cinq ans. Effectivement, il n'y a pas de nouvelles données. Le laboratoire s'est saisi de la HAS parce qu'il était au courant quand l'angiotensine II avait reçu un SMR modéré et une ASMR V et il trouvait qu'il n'y avait pas de raison qu'il n'ait pas la même chose, je pense.

Sur le côté réfractaire, non, les études n'utilisent pas forcément les mêmes doses d'entrée de noradrénaline sur les critères d'inclusion, et à la fois, sur ce qui se trouve dans les caractéristiques de base des patients, ce ne sont pas toujours les mêmes.

Après, quand on regarde l'étude VASST, dans la sous-population des patients qui recevaient le moins de noradrénaline — et là, cela va à l'encontre du « réfractaire » —, c'était stratifié à la randomisation sur moins ou plus que 15 gammas par minute et pour le coup, dans le sous-

groupe des patients qui avaient la moins forte dose de noradrénaline, il y a un effet sur la survie à J28 ($p = 0,05$) et J90 ($p = 0,04$), de mémoire.

Cela veut bien dire que probablement, il faut utiliser ces médicaments-là, pas forcément uniquement dans des états réfractaires, même si c'est le contour de l'AMM, qui complique effectivement la population. Je suis d'accord avec toi.

M. le Pr FELLAHI.- Puis-je ajouter un commentaire, si vous m'y autorisez ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Bien sûr.

M. le Pr FELLAHI.- Effectivement, si on revient à VASST, il n'y a pas d'effet sur la mortalité globale à J28 et J90. C'est une analyse en sous-groupes, mais dans le sous-groupe des chocs septiques les moins sévères, il y a une réduction significative de la mortalité. Dans l'étude VANCS — je sais qu'on parle de chocs septiques et là on parle de chocs vasoplogiques —, il y a très majoritairement une réduction du critère composite de morbumortalité à J30 en faveur du groupe noradrénaline + vasopressine.

Il y a aussi une des deux méta-analyses, mais pas les deux, qui montre une réduction significative de la mortalité à J28 et J30, dans celle de 2019, mais pas dans celle de 2018.

Pour répondre à ce qui a été dit tout à l'heure quant à savoir, en l'absence des nouvelles données robustes, pourquoi modifier l'avis qui avait été rendu, je dirais que certes, mais c'est le principe de non-contradiction d'Aristote. Comment peut-on émettre un avis sur l'angiotensine II avec une littérature quasi inexistante, puisqu'ATHOS-3 montre juste que quand on met de l'angiotensine II, la pression artérielle monte plus que quand on n'en met pas, et émettre un avis qui ne sera pas le même concernant la vasopressine alors que le rationnel est le même et que la littérature, même si elle n'est pas définitive — et c'est le moins que l'on puisse dire — est plus conséquente ? Cela me semble être un point à considérer, mais c'est un avis personnel que j'énonce là.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe Mercier ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je souhaitais étendre un peu la question qu'avait posée Pierre Cochat sur la perfusion rénale. Y a-t-il des marqueurs autres que la pression artérielle, et in fine de la survie, qui indiqueraient qu'il y a une amélioration de la perfusion d'organe, soit au niveau du cœur, soit au niveau du rein, soit au niveau de la périphérie, soit au niveau de l'acide lactique ? Bref, y a-t-il d'autres marqueurs qui suggéreraient qu'il y a un effet additif bénéfique, même s'il ne se porte pas en mortalité ?

M. le Pr FAVORY, membre de la CT.- Dans l'étude de Patel, avec une perfusion de quatre heures de vasopressine — et c'est une petite étude randomisée, mais elle est randomisée —, le débit de filtration glomérulaire augmente dans le groupe vasopressine et la clairance de la créatinine s'améliore, donc il y a un effet rénal.

Après, sur le plan périphérique, on a eu beaucoup de craintes sur le fait d'avoir des ischémies périphériques ou mésentériques et quand on regarde les différentes études, en fait, il n'y a rien de significatif de différent avec la noradrénaline. Il y a une tendance à plus d'ischémies périphériques avec la vasopressine et dans l'étude VASST, par exemple, c'est 2 % versus 1 %,

de mémoire, à peu près. Il y a 8 patients qui ont une ischémie digitale dans le groupe vasopressine, donc deux fois plus que dans le groupe noradrénaline, mais il n'y a qu'un patient qui a eu une nécessité de chirurgie, donc ça peut être des ischémies qui ne sont pas définitives. Il n'y a pas d'amputation.

Pour le mésentère, il n'y a pas de signal très différent de la noradrénaline.

Au tout début, on utilisait des doses de vasopressine très importantes chez des patients qui étaient probablement encore (inaudible 0:37:17) dépendants, hypovolémiques, chez qui resserrer trop les vaisseaux était probablement très délétère.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai juste une remarque pour rebondir dessus. Nous utilisons la terlipressine qui, je pense, est un analogue de la vasopressine, dans les insuffisances rénales de la cirrhose ou l'hypertension portale qu'on appelle le syndrome hépatorénal, avec une littérature qui montre une efficacité sur la fonction rénale.

M. le Pr FAVORY, membre de la CT.- J'utilise la terlipressine à l'ho, par exemple, parce que je n'ai pas accès à la vasopressine. Nous l'avons déjà évoquée pour l'angiotensine II, certains hôpitaux ont réussi à se fournir la vasopressine puisqu'elle a une AMM, et donc il y a des hôpitaux qui ont monté des dossiers auprès de leur pharmacie pour en obtenir.

La terlipressine est plus active sur les récepteurs V1R (et donc la vasoconstriction) que la vasopressine, et moins sur V2R. Nous l'utilisons hors AMM dans certains chocs réfractaires, mais le problème de la terlipressine par rapport à la vasopressine est que la durée d'action est de 6 heures. Avec la vasopressine, si jamais on se trompe et qu'on a une ischémie digitale, par exemple, la durée d'action est de quelques minutes, comme les catécholamines, donc si on a une complication, on arrête la perfusion continue et au bout de quelques minutes, cela s'arrête, bien sûr si on la détecte, et cela dépend de ce dont on parle.

Avec la terlipressine, si on perd par exemple un signal de saturation périphérique sur une vasoconstriction intense, on perd le signal pendant 6 heures.

M. le Pr FELLAH.- Je voudrais ajouter aussi que les dernières recommandations de la Surviving Sepsis Campaign et les recommandations du consensus statement européen en chirurgie cardiaque se sont prononcées contre l'utilisation de la terlipressine comme un succédané de la vasopressine quand on n'en dispose pas. Il n'a pas d'AMM. La demi-vie d'élimination est très longue et inadaptée à la prise en charge des patients de réanimation graves, et on n'a pas la moindre idée de la dose qu'il faut éventuellement utiliser.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Je voudrais juste revenir sur la remarque de Jean-Christophe Lega qui m'a un peu perturbé. Finalement, j'ai retrouvé le document de l'actualisation de la Sepsis Campaign de 2021. Parmi les recommandations concernant les agents vasoactifs, pour la vasopressine, c'est bien « moderate » alors que pour l'angiotensine II, dont nous venons de discuter, c'est « very low ». C'est juste pour cette précision.

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

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- J'entends parler de tendance à des événements ischémiques sur les viscères et les extrémités en défaveur de la vasopressine. Je croyais que le but d'utiliser ce type d'intervention était au contraire d'éviter des événements morbides.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas de la vasopressine que l'on parle.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Avec la vasopressine, on a aussi des problèmes de vasoconstriction périphérique, mais de toute façon, que ce soit la vasopressine ou la noradrénaline, il y a un effet dose qui est tout à fait connu. C'est-à-dire que c'est pour les très fortes doses qu'on obtient ce genre de problème.

M. le Pr FAVORY, membre de la CT.- Les vasopresseurs balancés, cela n'a pas été testé. Quand on dit que ce ne serait probablement pas mal d'avoir un peu de noradrénaline, un peu de vasopressine et un peu d'angiotensine II, et de faire comme l'analgésie balancée par analogie, cette hypothèse n'a jamais été testée.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- J'ai cru que tu parlais d'ischémies digitales.

M. le Pr FAVORY, membre de la CT.- Il y a 2 % d'ischémies digitales dans VASST versus 1 % dans le groupe noradrénaline, oui.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est embêtant.

M. le Pr FAVORY, membre de la CT.- Il y a un signal qui n'est pas significatif.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, mais tu le sais, et fort heureusement, en safety on n'attend pas la significativité. Cela ne va pas dans le bon sens, quoi.

M. le Pr FAVORY, membre de la CT.- Non, mais en fait, ce sont des profils différents. Par exemple, la vasopressine donne moins d'hypertensions artérielles pulmonaires. C'est meilleur sur le rein. Cela ne donne pas d'arythmies cardiaques, en tout cas moins que la noradrénaline. En fait, en fonction d'un patient donné, le profil de sécurité ne sera pas le même.

M. le Pr FELLAHI.- Il y a moins de fibrillations atriales aussi.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Tout cela justifie l'association des produits pour ne pas arriver à des doses qui conduisent à des complications. C'est le principe du raisonnement, en tout cas.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, c'est le raisonnement, mais les données ne supportent pas ce raisonnement. C'est ce qui m'ennuie. C'est-à-dire qu'on est beaucoup sur la physiopathologie et qu'on n'a pas de data, ou que les data vont plutôt même dans l'autre sens. Je ne veux pas être désagréable, mais je me permets quand même d'insister sur les données.

M. le Pr FELLAHI.- Je ne pense pas que l'on puisse dire que les data vont dans l'autre sens. En revanche, il est complètement vrai de dire qu'il va encore falloir démontrer que ce concept physiopathologique, qui est très intéressant intellectuellement et qui fait sens physiologiquement, est efficace pour réduire la morbidité sur des critères cliniques durs.

Pour l'instant, nous n'avons pas de preuve de cela. Nous avons des arguments, mais il n'y a rien de définitif là-dedans.

M. le Pr COCHAT, Président.- Céline ?

Mme le Dr EIDEN, membre de la CT.- Je voulais parler de l'âge. Vous avez parlé de profil patient. C'est écrit « adultes de plus de 18 ans ». Est-ce que dans les études, vous aviez un peu tous les âges ? Finalement, cela a-t-il une importance dans la prise en charge ?

M. le Pr FELLAHI.- Je sais qu'en pédiatrie, notamment à Lyon, l'équipe d'Étienne Javouhey en réanimation pédiatrique l'utilise en routine, mais hors AMM. Ils l'utilisent déjà en routine dans les mêmes indications chez l'adulte.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? A priori, non. Jean-Luc, nous te remercions beaucoup pour ton topo et tes réponses à nos questions. Bon après-midi.

(M. le Pr Jean-Luc Fellahi quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous d'autres commentaires ? Jean-Christophe, j'avais commencé à intervenir sur cette histoire d'ischémie digitales. J'avais compris, de Raphaël, que c'était surtout vrai avec la vasopressine du syndrome hépatorénal à durée d'action prolongée, mais que ce n'était quasiment pas pertinent avec la vasopressine dont on parle, le REVERPLEG, mais je me trompe peut-être.

M. le Pr FAVORY, membre de la CT.- Je vais vous montrer la diapositive d'après, peut-être.

Vous voyez, ici, j'avais repris sur la diapositive les complications avec les arythmies, les ischémies. Tout est repris là. Ce qui est en vert, c'est quand c'était significatif, mais peu importe, ce n'est pas la question qu'on est en train d'évoquer. Pour les ischémies mésentériques et digitales périphériques, vous avez ici les chiffres avec vasopressine et noradrénaline, de la même étude. C'est-à-dire que sur la même ligne, ce sont les pourcentages rapportés de la même étude. Pour rappel, je vous ai mis les ischémies mésentériques et digitales périphériques de l'angiotensine II.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce que tu veux dire, c'est que ce n'est pas significatif.

M. le Pr FAVORY, membre de la CT.- Ce n'est pas significatif. Comme l'a dit très bien Jean-Christophe, cela n'a pas besoin d'être significatif pour être un signal qui peut être embêtant, mais je pense qu'en fonction de la typologie de patients, pour un patient qui a déjà une ischémie périphérique, le premier choix ne sera pas la vasopressine ni l'angiotensine II, par exemple. Par contre, pour un patient qui n'a pas d'ischémie périphérique et qui a une oligurie, probablement qu'on pourrait s'orienter plutôt vers l'angiotensine II ou la vasopressine.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- De toute façon, la proposition est en deuxième intention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Voilà. C'est ce que je viens de vérifier, donc on cadre les choses.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Raphaël, les 5,4 % au-dessus de 2 % pour l'ischémie périphérique, de quoi s'agit-il ?

M. le Pr FAVORY, membre de la CT.- Ce n'est pas au-dessus, c'est dans l'autre étude. Les 2 %, c'est dans l'étude VASST. Les 5,4 %, c'est dans l'étude VANISH.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Celle qui est en add-on ?

M. le Pr FAVORY, membre de la CT.- Celle qui est en add-on, c'est VASST.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est pour cela qu'on a une augmentation du risque absolu ponctuel d'ischémie périphérique.

M. le Pr FAVORY, membre de la CT.- Probablement, parce que tu vasocostristes plus. Tu vois, en comparatif dans l'autre groupe avec la noradrénaline, dans cette même étude, c'est 1,5 %.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Ok, merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le Bureau était embêté sur ce dossier. Nous attendions beaucoup l'avis des experts, donc nous avons évoqué tous les scénarios : le SMR modéré et l'ASMR V pour l'aligner sur GIAPREZA, le SMR faible, le SMR insuffisant. Je vais vous laisser voter. Personnellement, il me semble que l'alignement sur GIAPREZA, même s'il manque de robustesse, est au moins logique et devrait simplifier son utilisation par les réanimateurs, mais ce n'est qu'un avis personnel.

Nous n'allons pas parler d'alignement. Je ne veux pas présenter le vote ainsi. J'aimerais bien que nous votions l'ISP, le SMR et l'ASMR. Je vous rappelle simplement que GIAPREZA, c'était un SMR modéré et une ASMR V.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, c'est une absence d'ISP par 22 voix. Il y a 15 voix pour un SMR modéré, 6 voix pour un SMR faible, 1 voix pour un SMR insuffisant. Concernant l'ASMR, il y a 22 voix pour un niveau V. C'est une absence d'ISP, un SMR modéré et une ASMR V.