

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

REVERPLEG (argipressine), analogue de la vasopressine



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans le traitement de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique

L'essentiel

- REVERPLEG a l'AMM dans le traitement de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique chez les patients âgés de plus de 18 ans.
- Son efficacité hémodynamique a été démontrée sur le maintien la pression artérielle moyenne (PAM) cible, avec une réduction des doses de noradrénaline, chez des patients ayant un choc septique déjà stabilisé (hors-AMM). Il n'existe pas de donnée de bon niveau de preuve démontrant une efficacité en termes de réduction de la morbi-mortalité chez des patients atteints d'hypotension artérielle du choc septique réfractaire aux catécholamines.
- Son impact sur la morbi-mortalité n'est pas démontré.
- L'intérêt clinique de diminuer les doses de noradrénaline en ajoutant un autre vasopresseur, sans avantage supplémentaire démontré en termes d'efficacité et/ou de tolérance n'est pas établi.
- Il persiste des incertitudes sur les posologies de REVERPLEG qui seront utilisées en conditions réelles d'utilisation dans le choc septique et sur le risque de toxicité associé.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge du sepsis et du choc septique de l'adulte repose sur diverses mesures qui doivent être mises en œuvre le plus précocement possible : traitement antimicrobien/antiviral intraveineux et contrôle de la source infectieuse, soutiens hémodynamique (remplissage vasculaire, vasopresseurs, dobutamine) et autres thérapies de soutien (telles que contrôle de la glycémie, ventilation mécanique, épuration extrarénale, sédation, thromboprophylaxie).
- La prise en charge hémodynamique du choc septique repose en 1^{ère} intention sur le remplissage vasculaire précoce (cristalloïdes intraveineux dans les 3 heures) et l'expansion volémique ultérieure. Elles visent à rétablir une pression artérielle suffisante (PAM cible ≥ 65 mmHg) et assurer une perfusion adéquate des organes. Un traitement vasoactif doit être instauré en cas d'hypotension réfractaire au remplissage vasculaire approprié afin de maintenir une PAM ≥ 65 mmHg au début de la réanimation du choc septique. La noradrénaline est le vasopresseur recommandé en 1^{ère} intention pour la prise en charge du choc septique. Si l'hypotension persiste, la vasopressine à faible dose (maximum de 0,03 U/min) ou l'adrénaline sont à envisager en association à la noradrénaline pour augmenter la PAM à la valeur cible (2^{nde} intention). La vasopressine peut être ajouté à la noradrénaline (2^{nde} intention) dans l'objectif de diminuer les doses de noradrénaline. La dopamine est recommandée en 1^{ère} intention à la place de la noradrénaline uniquement chez des patients hautement sélectionnés, tels que les patients présentant une bradycardie ou un risque faible de tachyarythmies, en raison de son risque augmenté d'arythmies. La dobutamine peut être utilisée en cas de défaillance myocardique septique chez les patients qui présentent des signes d'hypoperfusion persistants sous vasopresseurs. Le sevrage des vasopresseurs doit être effectué dès que la stabilisation hémodynamique est atteinte.
- La définition d'un état de choc septique réfractaire n'est, à ce jour, pas consensuelle. L'AMM de REVERPLEG définit une hypotension réfractaire aux catécholamines comme « 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 ». Néanmoins, il n'existe aucune précision sur la dose seuil de catécholamines ou le délai à partir duquel il est justifié de définir les patients en choc réfractaire et d'administrer la vasopressine.

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La place de REVERPLEG dans le traitement de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique ne peut être établie. L'antibiothérapie précoce, en association à une prise en charge hémodynamique optimale précoce, demeure le traitement le plus efficace contre le choc septique et ses complications.

Données cliniques

- L'évaluation de REVERPLEG repose essentiellement sur 2 études randomisées en double-aveugle ayant évalué l'effet de la vasopressine en complément des catécholamines par rapport à la noradrénaline.
- Dans la première étude, 779 patients présentant un choc septique résistant au remplissage vasculaire et à de faibles doses de noradrénaline (dose ≥ 5 $\mu\text{g}/\text{min}$) ont été randomisés pour recevoir soit une faible dose de vasopressine (0,01 à 0,03 U/min) en complément d'une perfusion initiale de noradrénaline soit de la noradrénaline seule (5 à 15 $\mu\text{g}/\text{min}$). À l'inclusion, la PAM était d'environ 73 mmHg, le taux de lactate sérique de 3,5 mmol/L et la dose moyenne de noradrénaline de 0,27 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Le délai moyen avant la perfusion du médicament à l'étude a été d'environ 12 heures. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement sur la mortalité toutes causes à 28 jours (critère de jugement principal), ni suggérée entre les deux groupes de traitement sur la mortalité toutes causes à 90 jours, (critère secondaire exploratoire).
- Dans la seconde étude, 24 patients en choc septique sévère et prétraités par de fortes doses de catécholamines ont été randomisés pour recevoir soit de la vasopressine (0,01 à 0,08 U/min) soit de la noradrénaline (2 à 16 $\mu\text{g}/\text{min}$) pendant 4 heures en complément des vasopresseurs administrés en ouvert. Les doses médianes de noradrénaline et de dopamine à l'inclusion étaient respectivement de 20,0 $\mu\text{g}/\text{min}$ et 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dans le groupe noradrénaline et de 25,0 $\mu\text{g}/\text{min}$ et 2,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dans le groupe vasopressine. La PAM médiane à l'inclusion était environ de 69 mmHg. Après 4 heures de traitement, l'ajout de la vasopressine a permis de réduire les doses médianes initiales de la noradrénaline associées (-19,7 $\mu\text{g}/\text{min}$ par rapport à -3 $\mu\text{g}/\text{min}$ dans le groupe noradrénaline seule) tout en maintenant les valeurs des variables hémodynamiques (critère exploratoire). La perfusion médiane de vasopressine a été de 0,06 U/min (posologie non recommandée). Aucune variation n'a été suggérée entre l'inclusion et 4 heures post-perfusion sur les variables évaluant la perfusion des organes cibles dans les deux groupes de traitement, exceptés sur le débit urinaire médian qui a été augmenté sous vasopressine (+32,5 ml/h à 4 heures) (critères exploratoires).
- Dans la première étude, l'incidence des événements indésirables graves a été comparable dans le groupe vasopressine (10,3%) et dans le groupe noradrénaline (10,5%). Les ischémies digitales ont été plus fréquemment rapportées sous vasopressine que sous noradrénaline (2% contre 0,5%). A l'inverse, les arrêts cardiaques (0,8% contre 2,1%) et les ischémies mésentériques aiguës (2,3% contre 3,4%) ont été moins fréquentes sous vasopressine.
- L'efficacité de la vasopressine, utilisée aux posologies recommandées (0,01 à 0,03 U/min) et en complément des catécholamines, a été démontrée en termes de réduction des doses initiales de noradrénaline, avec maintien de la PAM cible, chez des patients prétraités par catécholamines pour choc septique. L'ajout de faible dose de vasopressine à la noradrénaline n'a démontré aucun avantage supplémentaire en termes de tolérance par rapport à la noradrénaline seule. Dans les deux études, la vasopressine a été administrée en association aux catécholamines que les patients aient ou non une hypotension réfractaire aux catécholamines (PAM à l'inclusion déjà dans la plage cible recommandée ≥ 65 mmHg) ; il n'y a pas de donnée clinique pour l'évaluation de REVERPLEG dans le traitement de l'hypotension artérielle du choc septique réfractaire aux catécholamines (population de l'AMM).
- La définition d'un état de choc septique réfractaire n'est, à ce jour, pas consensuelle. Il n'existe aucune précision sur la dose seuil de catécholamines ou le délai à partir duquel il est justifié de définir les patients en choc réfractaire et d'administrer la vasopressine.

Condition particulière de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par REVERPLEG est insuffisant.
- Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 27 février 2019 (CT- 17185) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.