



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 janvier 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. Examen - Inscription - GIAPREZA

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Je propose que nous passions à GIAPREZA. Nous faisons entrer Jean-Luc Fellahi.

**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 Fellahi en situation de conflit d'intérêts.

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

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci de nous consacrer un peu de temps. Nous allons voir le dossier GIAPREZA, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous te donnerons la parole, puis il y aura la parole de trois experts de la CT, Francis Bonnet, Raphaël Favory et Sylvie Chevret.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Bonjour à tous. Vous examinez la spécialité GIAPREZA, angiotensine II, 2,5 milligrammes par millilitres, en solution à diluer pour perfusion dans le cadre de sa demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM du traitement de l'hypotension réfractaire chez les adultes présentant un choc septique ou tout autre choc distributif avec hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat, l'administration de catécholamines et d'autres vasopresseurs disponibles.

Cette demande fait suite à l'obtention d'une AMM via une procédure centralisée datant du 23 août 2019. La dose initiale recommandée de GIAPREZA est de 20 nanogrammes par kilogramme par minute en perfusion intraveineuse continue. Pour cette demande, le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et revendique un ISP.

Cette demande repose sur une étude de phase 3, l'étude ATHOS-3, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique donc l'objectif était de démontrer la supériorité de l'angiotensine II par rapport au placebo en add-on des catécholamines et d'autres vasopresseurs chez 321 patients adultes en choc distributif avec hypotension réfractaire 3 heures après l'initiation du traitement. La définition du choc vasodilatateur réfractaire dans cette étude est fondée sur une dose seuil de 0,2 microgramme par kilogramme et par minute de noradrénaline.

L'angiotensine II a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur le critère de jugement principal avec une augmentation de la pression artérielle moyenne de 75 millimètres de mercure minimum et une augmentation par rapport à la mesure basale d'au moins 10 millimètres de mercure 3 heures après l'initiation du traitement pour 69,9 % des patients versus 23,4 % des patients dans le groupe placebo, un résultat significatif avec un OR à 7,95.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec contrôle de l'inflation du risque alpha ont été la variation entre l'inclusion et H48 du sous-score cardiovasculaire SOFA et du score SOFA total.

La supériorité de l'angiotensine II par rapport au placebo a été démontrée uniquement sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, soit une réduction de la moyenne de variation du score cardiovasculaire SOFA par rapport à l'inclusion de -1,75 versus -1,28. Concernant la tolérance, on retrouvait des événements thromboemboliques, l'hypertension transitoire, la défaillance multiviscérale, l'insuffisance respiratoire, l'ischémie périphérique.

Pour l'expertise de ce dossier, nous avons sollicité pour l'aspect clinique l'expertise du Professeur Francis Bonnet, du Professeur Raphaël Favory et du Professeur Jean-Luc Fellahi. Nous avons sollicité l'expertise du Professeur Sylvie Chevret pour l'aspect méthodologique. Je laisse à présent la parole au Professeur Jean-Luc Fellahi.

**M. le Pr FELLAHI.-** Bonjour à toutes et à tous. Merci de me donner la parole. De quoi parle-t-on ? C'est le syndrome vasoplégique d'origine septique ou non septique, réfractaire ou non réfractaire. La définition n'est pas univoque dans la littérature mais globalement, au plan clinique, on retient ce que je vous ai mis sur la gauche de la diapositive. C'est à dire une hypotension artérielle malgré un remplissage vasculaire adéquat et l'utilisation de noradrénaline comme vasopresseur à une dose qui varie, selon les études et selon les équipes, entre 0,2 et 0,5 gamma par kilogramme par minute. Cette hypotension vasculaire réfractaire est associée à un index cardiaque qui n'est pas abaissé, donc normal ou augmenté, et à des résistances vasculaires systémiques qui, elles, sont basses.

Ils sont loin d'être exceptionnels, ils sont même assez fréquents en anesthésie-réanimation, et sur le tableau de droite qui n'est pas de très bonne qualité, vous avez toutes les situations cliniques où l'on peut être confronté à ce tableau de syndrome vasoplégique réfractaire, bien sûr le choc septique mais pas seulement. En chirurgie cardiaque, c'est quelque chose d'assez fréquent après circulation extracorporelle et cela englobe, au-delà de cela, probablement pas mal de syndromes inflammatoires systémiques chez les patients traumatisés, brûlés, en chirurgie majeure, choc anaphylactique, etc.

Dans le choc septique, selon la dernière actualisation des guidelines de la Surviving Sepsis Campaign, que vous avez sous les yeux, on les traite essentiellement avec de la noradrénaline dont on augmente les doses dans des proportions qui peuvent être considérables, à laquelle on associe éventuellement en deuxième intention la vasopressine et plus rarement, en troisième intention éventuellement l'adrénaline. Concernant la place de l'angiotensine II, vous voyez qu'en 2021 il n'y avait pas de recommandation quant à l'utilisation de l'angiotensine II dans le choc septique vu la faible qualité de l'évidence scientifique.

En chirurgie cardiaque, dans ce consensus d'experts européens dont je faisais partie pour la France avec le Professeur Philippe Godard de Montpellier, c'est à peu près la même chose. On préconise dans l'ordre la noradrénaline puis, en deuxième intention, la vasopressine et on n'avait pas retenu d'indication pour l'angiotensine II vu le caractère assez pauvre de la littérature existante. C'était d'ailleurs la même année, en 2021.

Pourtant, physiologiquement, il y a un vrai rationnel puisque je vous rappelle que la régulation de la pression artérielle est assurée par les trois systèmes hypertenseurs que sont le système sympathique, le système arginine-vasopressine et le système rénine-angiotensine-aldostérone qui agissent simultanément et soit concomitamment soit de manière un peu décalée dans le temps pour maintenir la pression artérielle.

Ce système rénine-angiotensine-aldostérone, nous allons le voir rapidement parce que je pense que vous le connaissez. Vous voyez que l'angiotensine II est produite à partir de l'angiotensine I inactive sous l'action de l'enzyme de conversion qui est sécrétée notamment par l'endothélium pulmonaire, cela a son importance.

Ce système peut être bloqué pharmacologiquement à deux étages, par les inhibiteurs d'enzyme de conversion d'une part et par les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II d'autre part. Il peut être aussi bloqué par un déficit acquis de production en enzyme de conversion, ce que l'on voit dans les atteintes respiratoires graves, les syndromes de détresse respiratoire aigus et dans un certain nombre de syndromes inflammatoires systémiques où l'on est tenté de dire que l'administration exogène d'angiotensine II pourrait être une réponse physiopathologiquement satisfaisante et adaptée à cette situation de déficit acquis plutôt que d'augmenter indéfiniment les doses de vasopresseur dont les taux endogènes sont déjà très élevés dans ces situations-là.

Le rationnel théorique pour l'utilisation de l'angiotensine II est donc assez fort, avec plusieurs objectifs qui peuvent être associés, soit :

- atteindre les objectifs de pression artérielle moyenne dans les chocs vasoplégiques septiques et non septiques réfractaires lorsqu'on n'y arrive pas avec la noradrénaline plus ou moins associée à la vasopressine ;
- réduire les besoins en noradrénaline, ce que l'on appelle la décatécholaminisation, donc un effet d'épargne de la noradrénaline pour limiter des effets indésirables qui sont assez nombreux et dont la fréquence augmente avec l'augmentation des doses ;
- corriger le blocage ou le déficit absolu ou relatif en enzyme de conversion dans les situations physiopathologiques dont je vous ai parlé ;
- diminuer la résistance aux catécholamines ;
- peut-être prévenir le risque d'insuffisance rénale aiguë.

Le profil de sécurité, en tout cas dans les études historiques et dans les études majeures dont ATHOS-3 qui a été citée, semble intéressant et, chose assez rare, il inclut également l'obstétrique. Les doses qui sont préconisées sont des doses plutôt faibles, comprises entre 5 et 40 nanogrammes par kilogramme et par minute.

La littérature qui soutient cela, en revanche, est pour l'instant assez limitée puisqu'outre un certain nombre de petites études historiques à faible niveau de preuve, on a essentiellement ces cinq études-là que je vous ai résumées dans ce tableau, publiées sur les dix dernières années. Il y a l'étude ATHOS, une petite étude de phase 1, monocentrique, randomisée en double aveugle versus placebo avec 20 malades, 10 dans chaque bras, avec un objectif qui était l'efficacité de l'angiotensine II et le dose ranging défini entre 5 et 40 nanogrammes par kilogramme et par minute.

Le critère de jugement principal était la capacité à réduire la dose de noradrénaline, donc l'effet d'épargne, tout en maintenant les objectifs de pression artérielle moyenne. Dans cette

étude, l'angiotensine II se révélait capable versus placebo d'avoir cet effet d'épargne tout en maintenant la pression artérielle moyenne.

ATHOS-3 est la plus grosse étude, c'est une phase 3 multicentrique randomisée, elle a déjà été présentée. Là aussi, ce n'est pas une étude d'outcome. C'est une étude dont le critère de jugement principal était l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de l'angiotensine II dans un range beaucoup plus large de 20 à 200 nanogrammes par kilogramme par minute, pour maintenir la pression artérielle moyenne dans les situations de choc vasoplégique dit réfractaire. C'est-à-dire que la dose de noradrénaline était là à 0,2 gamma par kilogramme par minute et 80 % de ces chocs vasoplégiques étaient des chocs septiques. Le résultat de l'étude était positif versus placebo.

On a trois études post hoc dérivées d'ATHOS-3 qui ont essayé de s'intéresser à des critères d'outcome, de morbidimortalité. La première a ciblé le sous-groupe des patients d'ATHOS-3 — il y en avait 105 sur les 321 — qui étaient en insuffisance rénale aiguë grave nécessitant le recours à l'épuration extrarénale et le critère de jugement principal était un critère d'amélioration de la survie à 28 jours et d'accélération de la récupération rénale au septième jour. Le groupe de patients qui bénéficiait de l'administration d'angiotensine II dans cette étude post hoc démontrait effectivement une récupération rénale plus rapide et une amélioration de la survie à 1 mois.

La deuxième a ciblé les 255 patients de l'étude pour lesquels on disposait d'une sérothèque. Elle a regardé si, finalement, les patients qui avaient des dosages plasmatiques de rénine élevés au moment du diagnostic, par accumulation de rénine en amont liée au déficit acquis en angiotensine II, lorsqu'ils recevaient l'angiotensine II plutôt que le placebo, avaient une survie à 28 jours qui était meilleure. C'est ce que cette étude démontrait.

Enfin, la dernière s'est posé une question assez pertinente aussi d'un point de vue clinique, si on administre l'angiotensine II dans ces situations plus précocement, c'est-à-dire chez des patients qui reçoivent une dose de noradrénaline plus basse. Ils ont séparé les patients en deux groupes, ceux qui recevaient moins de 0,25 gamma par kilogramme par minute de noradrénaline et ceux qui en recevaient plus. Ils ont montré que l'amélioration de la survie à J7 et J28 ne s'observait que lorsque les patients recevaient de l'angiotensine II et qu'ils avaient par ailleurs une dose de noradrénaline basse, inférieure à 0,25, suggérant qu'en l'introduisant plus précocement, on pouvait peut-être espérer un bénéfice plus important.

Sur ma dernière diapositive, c'est l'étude ATHOS-3 qui vous a été présentée puisque c'est l'étude majeure dans ce dossier. Comme je vous le disais, 80 % des chocs vasoplégiques étaient des chocs septiques. Le seuil de noradrénaline était fixé plutôt bas, à 0,2 gamma par kilogramme par minute. Le range d'utilisation de l'angiotensine était plus large. En termes d'efficacité, l'angiotensine a démontré son efficacité versus placebo sur le critère de jugement principal, sans majoration des effets indésirables graves dans cette étude.

Je vous remercie.

**M. le Pr COCHAT, Président.** - Merci beaucoup. Nous passerons aux questions après. Je passe la parole à Francis Bonnet.

**M. le Pr BONNET, membre de la CT.-** C'est Raphaël qui va présenter. Je dirai un mot après.

**M. le Pr FAVORY, membre de la CT.-** Je voudrais juste réinsister sur le système sympathique. La noradrénaline, qui est le comparateur cliniquement pertinent, est le traitement recommandé en première ligne qui est fait tous les jours en réanimation. Je réinsiste sur le fait que le système sympathique, finalement, si on revoit ici les systèmes vasopresseurs de l'organisme qui ont déjà été décrits, c'est quand même l'hormone de stress aigu. On donne ce médicament-là pendant plusieurs jours. Cela a déjà été évoqué. On a envie de plus en plus de décatécholaminer les patients, c'est-à-dire d'essayer de diminuer les effets secondaires potentiels notamment myocardiques ou digestifs du système sympathique.

Je vais revenir un peu sur le rein, cela a aussi été évoqué précédemment. Je ne vais pas rentrer complètement dans les détails parce que c'est peut-être un peu compliqué. Si on regarde au niveau rénal les différents systèmes vasopresseurs, je ne parlerai pas de la vasopressine mais uniquement de l'angiotensine II versus la noradrénaline qui est le comparateur pertinent.

On a probablement un intérêt théorique qui a été évoqué par l'étude post hoc d'ATHOS-3, qui pour moi est d'un niveau de preuve très bas, mais cela peut quand même aller dans le sens de la physiologie et en termes de cohérence externe, c'est plutôt pas mal. L'artériole afférente est la cible principale de l'action intrarénale de l'angiotensine II, contrairement à la noradrénaline qui agit sur les deux artérioles et qui pourrait avoir un effet intrarénal plus délétère que l'angiotensine II.

Je vous résume un peu les différents effets secondaires des trois systèmes vasoconstricteurs qui sont à disposition. Pour rappel, la vasopressine n'a pas de SMR donc n'est pas disponible, sauf cas particulier en France. Je ne vais pas entrer dans les détails, mais vous voyez que suivant les profils patients, les catécholamines peuvent avoir des effets secondaires différents de l'angiotensine II.

Je rappelle que toutes les études qui ont été faites chez les patients qui ont eu un choc distributif — et vous voyez qu'il y a pas mal de patients inclus au cours de la littérature - ne sont que des études de supériorité et elles sont toutes négatives. Il y a eu la dopamine, la vasopressine, l'adrénaline et il est très difficile d'avoir une étude positive sur la mortalité. C'est un critère de jugement important mais très difficile à atteindre dans la littérature sur le choc septique, alors que comme cela a été dit, la mortalité reste très élevée, aux alentours de 40 %, dans le choc septique qui est le choc distributif le plus fréquent.

Je ne reviens pas sur ATHOS-3 si ce n'est pour insister sur le fait que c'est un critère intermédiaire. Bien sûr, nous aurions préféré un critère de jugement plus final que la pression artérielle à H3. C'est un vasoconstricteur. C'était assez facile versus placebo d'obtenir ce critère et c'est malheureusement un critère qui a été accepté par la FDA qui avait dit au laboratoire qu'il leur suffisait de montrer ce critère pour avoir l'AMM. Ils avaient vu la FDA en amont de l'étude ATHOS-3.

Sur les effets secondaires, il était attendu qu'on ait éventuellement des effets secondaires notamment d'ischémie. Finalement, l'ischémie périphérique n'est pas significative du tout. Le seul signal plus ou moins nouveau est la thrombose veineuse profonde, mais qui ne semble pas être un effet secondaire majeur. Quand vous regardez le tableau, dans l'étude ATHOS 3,

il y a plus d'effets secondaires dans le groupe placebo que dans le groupe angiotensine II. Bien sûr, dans les deux groupes il y a de la noradrénaline de base, même si dans le groupe angiotensine II on diminue la dose de noradrénaline puisqu'on garde la même pression artérielle moyenne. On peut donc imaginer que l'on montre indirectement qu'on a moins d'effets secondaires liés à la noradrénaline.

Pour nous, avec Francis, ATHOS-3 prouve que c'est un vasoconstricteur et c'est ce que réclamait la FDA, et montre que l'on peut probablement décathécolaminer les patients ce qui est probablement appréciable, sans trop d'effets secondaires à part des thromboses veineuses, avec donc un profil de sécurité qui a l'air correct dans cet essai randomisé contrôlé.

Les arguments que nous retenons Francis et moi pour l'angiotensine II versus la noradrénaline, c'est que la noradrénaline est un comparateur cliniquement pertinent mais finalement, si on regarde bien, il n'y a aucune étude de la littérature qui la valide versus placebo. Bien sûr, maintenant c'est trop tard, c'est l'usage courant et avec un traitement logique.

Cela a été dit dans le rapport du Professeur Fellahi, mais nous réinsistons dans notre rapport et ici sur le fait qu'on a de plus en plus envie d'être moins atrogène chez les patients en réanimation et finalement, le fait de se passer de certains vasoconstricteurs alors qu'en fait par analogie à l'analgésie on pourrait utiliser de façon balancée plusieurs vasoconstricteurs en même temps qui pourraient nous permettre d'avoir une pression artérielle moyenne correcte pour la pression de perfusion des organes tout en diminuant les doses de la noradrénaline et/ou des autres vasoconstricteurs, permettrait d'avoir moins d'effets secondaires in fine.

Les effets rénaux de l'angiotensine II sont théoriquement plus intéressants, et c'est évoqué par l'étude post hoc, mais on manque de données. Il y a une étude qui éventuellement va démarrer mais qui n'a pas encore été financée, et a priori c'est un PHRC sur les effets rénaux de l'angiotensine II.

Un point évoqué sur l'échec distributif par le Professeur Fellahi, c'est que pour moi aussi, c'est l'antidote de l'intoxication aux inhibiteurs d'enzyme de conversion et des ARA II. Ce n'est pas fréquent. C'est vraiment le traitement étiologique, dans ces conditions, par rapport à la noradrénaline qui n'agit pas sur les récepteurs qui sont bloqués.

En conclusion, puisqu'il est question qu'on parle de l'ISP à chaque fois, nous ne voyons pas pourquoi il y aurait un ISP. Malgré le niveau de preuve sur un critère final qui est inexistant, nous proposons tout de même un SMR modéré et une ASMR V versus noradrénaline.

**Le Pr BONNET, membre de la CT.-** Je complète juste ce qu'ont dit Jean-Luc et Raphaël, premièrement pour dire que les réanimateurs français, à ce jour, ne disposent ni de vasopressine ni d'angiotensine II mais seulement de noradrénaline, à l'inverse de l'ensemble de leurs collègues européens, nord-américains, etc.

La deuxième chose, c'est qu'il y a effectivement parfois un problème avec le traitement par la noradrénaline et l'escalade de doses. Dans certaines situations de choc septique et distributif au sens large, on est amené à augmenter les doses de noradrénaline. Cela traduit peut-être un échappement du patient mais cela a aussi des complications spécifiques et notamment de

l'ischémie d'organe et de l'ischémie distale qui peuvent donner lieu à des complications extrêmement graves.

La troisième chose, c'est que quand on considère la seule étude ATHOS-3 et pas les études post hoc, en prenant le critère dur qu'est la mortalité, on peut être déçu. Maintenant, en réanimation, finalement, il y a deux types de traitements, les traitements de support et les traitements étiologiques. Quand on prend les traitements de support, qu'il s'agisse de support hémodynamique comme ici, de la ventilation, voire même de l'épuration extrarénale, il est rare qu'on ait une démonstration sur les critères forts comme la mortalité, en l'absence de traitement étiologique. Si on a un traitement de support, on maintient les patients en survie en attendant l'efficacité d'un traitement étiologique qui peut être une antibiothérapie, une réintervention, etc. Ici, on n'a pas de démonstration sur la mortalité. Néanmoins, on a une démonstration d'effet sur la pression artérielle.

Sans anticiper les critiques méthodologiques que ne manquera pas de faire Sylvie sur les études post hoc, c'est intéressant en tout cas d'avoir eu l'idée de mener ces études sur les bases physiopathologiques qui ont été exposées par Jean-Luc et Raphaël. Elles montrent les résultats qu'elles montrent avec une fiabilité qui est mise en doute, mais pour conclure je dirais qu'il n'est pas inintéressant de disposer d'une deuxième molécule vasopresseuse avec une physiopathologie un peu différente dans la réanimation des chocs septiques, statistiquement, et des chocs distributifs de façon plus large.

Je laisse la parole à Sylvie.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Je me permets juste d'intervenir. Je rappelle juste l'indication de l'AMM, qui nous permet de comprendre la place dans la stratégie de l'angiotensine II. Il vient bien dans l'hypotension persistante malgré un remplissage, mais chez des personnes qui sont en échec aux catécholamines et à d'autres vasopresseurs.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Absolument, tu as raison.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** J'ai fait une diapositive pour simplifier mon discours. Je voulais revenir sur des points dont vous n'avez pas parlé. Vous avez parlé du fait que ce soit un critère de jugement intermédiaire. C'est composite. En fait, il y avait deux éléments. Soit la PAM était supérieure ou égale à 75 millimètres, soit elle augmentait d'au moins 10 millimètres en l'absence d'augmentation des vasopresseurs.

Ce qui m'a gênée, c'est qu'à l'inclusion il y a des malades qui étaient déjà en succès, puisque j'ai vu que le maximum de la PAM à l'inclusion était supérieur à 75 millimètres de mercure et qu'en plus, par rapport à ce que vous avez dit sur la définition du choc, il me semble qu'il y a deux tiers des malades qui ont une PAM à l'inclusion qui est d'au moins 65 millimètres donc je voulais que vous reveniez là-dessus sur la population incluse et sur le fait qu'effectivement, il y avait des inclus qui me semblaient déjà en succès sur le critère de jugement.

Vous avez bien insisté sur le fait que la mortalité n'était qu'un critère exploratoire et qu'elle était difficile à atteindre.

Je voulais dire aussi que l'analyse est définie comme ayant été faite en intention de traiter, mais ce n'est pas vrai parce qu'ils ont exclu les malades qui n'ont pas reçu le traitement et en plus, il y a un malade qui a été rerandomisé et qui est donc passé d'un bras à l'autre. Vis-à-vis de la qualité de la conduite de l'essai, cela pose question. Vous n'avez pas dit non plus qu'il y avait une analyse intermédiaire qui n'a pas été prise en compte dans le calcul du risque d'erreur puisque le laboratoire a dit qu'elle n'avait pour objectif que de regarder un peu ce qu'il se passait sans problème de choix décisionnel quant à l'efficacité ou la toxicité du traitement, ce qui me semblait un peu étonnant.

Enfin, il est clair que même si on fait une analyse sur tous les randomisés plutôt qu'uniquement ceux qui ont reçu le traitement, cela ne change pas le résultat.

La dernière chose que je voulais voir avec vous, c'est qu'il me semble qu'il pouvait y avoir une levée d'aveugle possible puisque j'ai cru comprendre que certains malades étaient hyperrépondeurs, ce qui fait que c'était quasiment une levée d'aveugle. Je veux bien que vous commentiez cela.

Enfin, sur le groupe contrôle, ce qui m'a beaucoup étonnée, c'est l'effet observé par rapport à l'effet attendu dans le calcul d'effectif. Ils attendaient un effet de 40 % sur leur critère de jugement principal et en fait, c'est presque moitié moins. Je voulais donc voir aussi ce que vous en pensiez.

Je n'ai pas fait de diapositive sur les analyses post hoc puisque comme elles sont post hoc, en sous-groupes, vous voyez ce que j'en pense. C'est-à-dire qu'on peut toujours se demander s'il n'y a pas un biais de reporting, un biais de sélection des résultats des analyses post hoc qui sont positives ou qui vont dans le sens de ce qu'on a envie de dire, sans que l'on nous présente de façon plus claire toutes celles qui auraient pu être faites sans être présentées.

Je n'ai rien d'autre à dire là-dessus. Que pensez-vous de l'effet observé dans le groupe contrôle, par exemple ?

**M. le Pr FAVORY, membre de la CT.-** Je veux bien répondre. Pour la pression artérielle moyenne, les patients ont parfois des objectifs qui sont supérieurs aux recommandations de 65 millimètres de mercure, notamment lorsqu'ils sont hypertendus chroniques. Parfois on a des objectifs plus élevés. Le fait que les patients avaient parfois une PAM à l'entrée plus élevée n'est pas choquant pour moi.

Chez ces patients-là, ce qui a été considéré comme critère positif, comme le fait que l'étude soit positive pour un patient donné sur le critère de jugement principal, c'était l'augmentation de 10 millimètres de mercure. C'est pour cela qu'ils ont pris ces deux critères-là. Cela pouvait être effectivement moins de 65 chez certains patients qui n'ont pas de signe de mauvaise perfusion périphérique. Ils se sont dit « soit on prend les patients qui ont 65 et ce sera 75 donc +10, soit, pour quelqu'un qui a autre chose que 65, on va considérer que c'est +10 pour lui, quelle que soit la valeur de laquelle il part ».

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** C'est une population homogène pour toi, en termes de choc réfractaire, le fait qu'on mélange les malades qui ont déjà une PAM à l'inclusion supérieure à 65 ou pas ?

**M. le Pr FAVORY, membre de la CT.-** Ils sont sous noradrénaline donc en fait, ils sont « déchoqués ». C'est le remplissage vasculaire adéquat. Ce sont des patients qui ont de la noradrénaline, qui ont été bien remplis et qui sont à 65 de PAM ou une autre cible qu'a choisie le réanimateur et qui sont « stabilisés ». C'était l'idée.

En fait, ils ne sont pas si stabilisés que cela, puisqu'il y en a qui s'améliorent. C'est pour cela que les patients, dans le groupe placebo, augmentent leur PAM et qu'il y a 23 % ou 24 % de patients qui s'améliorent spontanément. Il n'y a pas d'effet placebo. Les patients sont au courant de l'étude mais a priori, il n'y a pas d'effet placebo au sens strict du terme. C'est une régression à la moyenne. Les patients s'améliorent. Même en trois heures, il n'est pas sûr qu'ils améliorent spontanément leur pression artérielle moyenne. Voilà pour ma réponse sur les groupes contrôle.

Je ne sais plus quelles questions qui t'embêtaient beaucoup tu avais, Sylvie

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Pourquoi cet effet de régression à la moyenne, comme tu dis, est-il beaucoup moindre qu'ils ne l'attendaient ? Comment l'expliques-tu ?

**M. le Pr FAVORY, membre de la CT.-** Ce sont des données que nous n'avons pas. Ils ont tablé sur cette amélioration spontanée dans le groupe contrôle. Finalement, elle est moins importante que ce qu'ils avaient prévu, mais je ne suis pas sûr que nous ayons des données sur la variabilité de cette pression artérielle chez les patients.

La levée de l'aveugle, ce n'en est pas vraiment une. Effectivement, l'étude était en double aveugle mais si les patients ont une hyper réponse, on sait dans quel groupe ils sont parce que dans le groupe placebo ils s'améliorent, mais ils n'ont pas une hyperréponse. Il était difficile de faire autrement. Ils ont essayé de faire du double aveugle, autant que faire se peut. Il y a des patients qui étaient peu répondeurs donc chez eux il y avait un doute pour les investigateurs.

**M. le Pr BONNET, membre de la CT.-** En complément, quand on révisé les catécholamines au sens large et qu'on a un effet, on le sait tout de suite. On peut avoir une variation rapide de pression. Par ailleurs, le groupe placebo a quand même de la noradrénaline et du remplissage vasculaire, ce qui explique qu'il puisse s'améliorer quand même.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Sur la tolérance, j'ai lu qu'on avait des doutes sur la toxicité rénale et la toxicité cardiaque. Ce sont des patients âgés. Il y en a un quart qui a plus de 75 ans. J'ai lu que certains s'inquiétaient de la tolérance cardiovasculaire et notamment cardiaque de ce produit.

**M. le Pr FAVORY, membre de la CT.-** L'angiotensine II est le vasoconstricteur qui pour moi a le meilleur profil au niveau cardiaque, au moins sur le plan théorique et sur le plan des études expérimentales animales. Sur le plan rénal, au contraire, théoriquement, a priori, l'étude post hoc est plutôt en faveur d'un effet rénal bénéfique de l'angiotensine II. Après, on peut très bien imaginer qu'on a une aggravation à cause de la vasoconstriction si elle est trop intense, mais c'est un effet secondaire de n'importe quel système vasoconstricteur qui serait trop surdosé.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Nous allons avancer parce qu'il y a beaucoup de questions. Jean-Christophe Lega ?

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.-** Merci pour vos analyses. Je me posais la question de savoir si faire l'analogie entre l'hémoglobine glyquée dans le diabète et la pression artérielle dans le choc septique n'est pas adapté. Je suis quand même étonné, qu'alors qu'on a un traitement vasoactif dont on connaît l'efficacité sur ce critère, on n'arrive pas à réduire une mortalité très importante, de l'ordre de 40 % à 4 semaines.

Est-ce sur une toxicité induite comme on a pu la voir sur le MEDIATOR ? La comparaison s'arrête là sur les propriétés. Est-ce qu'on se trompe complètement dans le lien mécanistique et la physiopathologie est beaucoup plus complexe, et en impactant sur la pression artérielle, malheureusement, on n'arrive pas à voir le bénéfice au bout au vu des échecs antérieurs sur les autres drogues ? Merci de vos analyses.

**M. le Pr BONNET, membre de la CT.-** Je peux répondre à cela. Le problème de la pression artérielle qui peut se poser est un problème immédiat. Le malade est sévèrement hypotendu, il est en état de choc donc il y a une espèce d'immédiateté au traitement, mais finalement, cela a-t-il un impact sur une mortalité à 30 jours comme tu viens de l'évoquer ? C'est une autre histoire. Cela va dépendre d'un certain nombre de facteurs et d'une démarche thérapeutique étiologique, comme je l'ai dit. C'est-à-dire que si on n'arrive pas à traiter le choc septique de façon efficace, on peut toujours monter la pression artérielle, mais au bout d'un moment, on n'améliorera pas la mortalité.

À la fois il y a un soin de support immédiat et il y a la mortalité, la sortie d'hôpital, etc. Encore une fois, il est difficile d'évaluer un impact sur la mortalité, et idem pour la ventilation. On a plein d'études dans l'ARDS où l'on montre que ventiler avec tel niveau de PEP, tel niveau de  $FiO_2$ , tel mode de ventilation, évidemment on va résoudre un problème d'échange gazeux immédiatement mais est-ce que cela améliore la mortalité ? Ce n'est pas sûr. C'est le même type de raisonnement.

**M. le Pr FAVORY, membre de la CT.-** L'étude n'était pas dessinée pour regarder la mortalité, Jean-Christophe, parce qu'en fait, l'angiotensine II était donnée pendant 3 heures au moins. C'était la durée minimum dans le protocole. Après, ils conseillaient éventuellement de laisser le médicament de l'étude, placebo ou angiotensine II, et d'essayer de baisser la noradrénaline en premier mais la durée de traitement de l'angiotensine II ou du placebo était variable et à la discrétion du médecin. L'étude n'était pas du tout dessinée pour pouvoir comparer réellement l'angiotensine II en add-on sur la mortalité pendant plusieurs jours, parce que ce n'était pas dessiné comme cela. C'était dessiné sur un temps très court. En 3 heures d'exposition à un médicament, évidemment, on ne peut pas imaginer baisser la mortalité à 30.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Albert ?

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.-** J'ai une question. Même si c'est dans la définition qu'il y a un effet réfractaire à partir du moment où l'on a mis 0,2 gamma par kilogramme de noradrénaline, cela reste quand même la posologie d'entrée de ce traitement. Est-ce que le fait de ne pas l'avoir continué dans les 3 prochaines heures — et on rentrait donc dans le cas

d'un placebo puisque la dose était du coup stabilisée mais insuffisante, inférieure à 0,2 gamma par kilogramme — ne peut pas expliquer le fait que dans le groupe contrôle l'efficacité soit inférieure à ce qui était prévu initialement ?

Or, je ne sais pas comment vous faites en pratique, mais si on te dit « tu as commencé une petite dose de noradrénaline », tu sais très bien que si tu n'augmentes pas ta petite dose, tu peux éventuellement rajouter l'angiotensine II, tu vas peut-être augmenter la pression artérielle comme on le voit ici, mais tu ne modifieras pas tes critères cliniques d'hypoperfusion puisqu'on voit bien qu'au niveau du score SOFA, il n'y a pas de modification.

Forcément, cela modifie le paramètre cardiovasculaire du SOFA puisque le paramètre cardiovasculaire, c'est la pression donc forcément, cela retentit là aussi, mais quand on prend le score SOFA qui montre qu'il y a un effet d'hypoperfusion un peu global avec des retentissements systémiques, il n'y a pas d'effet là-dessus. Ne préférerais-tu pas continuer un peu la noradrénaline plutôt que de vouloir faire du balancé avec de toutes petites doses de noradrénaline ? Je le répète, la noradrénaline à 0,2, c'est vraiment le début du début, et comme pour toutes les pathologies aiguës, ce sont des médicaments qui sont utilisés en titration en fonction de l'effet attendu.

**M. le Pr FAVORY, membre de la CT.-** Ce sont de petites doses d'entrée de noradrénaline mais des patients avaient de très grosses doses de noradrénaline, et encore une fois, l'angiotensine II a parfois été diminuée ou arrêtée à la discrétion de l'investigateur, donc même pour le SOFA, il est assez compréhensif que le SOFA cardiovasculaire initial à H3 s'améliore dans le groupe angiotensine II puisqu'il va y avoir un effet plus important sur la PAM ou sur la dose de noradrénaline qu'on baissera en parallèle si on a une hypertension, mais on ne le continue pas forcément longtemps, donc dans le SOFA H24 ou H48, on ne sait pas si les patients ont encore de l'angiotensine II.

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.-** Je n'ai pas l'impression que les doses de noradrénaline aient été très importantes. Il me semble que cela tournait aux alentours de 0,3, quand on regarde les résultats de l'article du New England.

**M. le Pr FAVORY, membre de la CT.-** Ce qui est biaisé, c'est que dans l'étude ATHOS-3, c'est une étude internationale où beaucoup de pays, comme l'a évoqué Francis, utilisent de la vasopressine, parfois de l'adrénaline, de la terlipressine, d'autres traitements. Nous avons la noradrénaline en France, mais nous n'utilisons pas la vasopressine en France. Les doses de noradrénaline de l'étude, en moyenne ou en médiane, dépendent aussi du fait qu'il y a d'autres vasoconstricteurs mis en parallèle.

**M. le Pr BONNET, membre de la CT.-** Dans cette étude, un certain nombre de patients avaient reçu de la vasopressine.

**M. le Pr FAVORY, membre de la CT.-** Beaucoup. Ce sont 60 %, de mémoire.

**M. le Pr BONNET, membre de la CT.-** C'est international, mais c'est essentiellement une étude nord-américaine en termes de recrutement, pour environ 80 % des patients.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Jean-Luc, tu as levé la main mais les experts peuvent intervenir quand ils veulent, donc vas-y.

**M. le Pr FELLAHI.-** J'écoute les questions et je laisse Francis et Raphaël répondre. Je voudrais revenir sur deux points. D'abord, la vasopressine, qui est disponible en France, nous l'utilisons en routine et nous ne sommes pas les seuls, donc je dirais que fort heureusement, nous sommes un certain nombre d'équipes à bénéficier de la vasopressine. Pourquoi est-ce que je parle de la vasopressine ? Parce que finalement, le parallèle est assez évident avec l'angiotensine II surtout si on raisonne dans le cadre d'une médecine individualisée et personnalisée, et c'est ce qui m'intéresse le plus dans le cadre de ce dossier.

On a évidemment un temps d'avance en recherche et en pratique sur la littérature disponible, qui malheureusement ici est très faible, et on voit bien que la réponse des patients qui présentent un choc distributif réfractaire - quelle qu'en soit la cause - aux différents vasopresseurs disponibles n'est pas la même, et on a encore tout à apprendre et à découvrir quant à savoir quel patient va bénéficier plus volontiers de l'un ou de l'autre, en sachant que les effets indésirables de ces médicaments vasopresseurs sont à peu près tous les mêmes et sont bien décrits. Ils ont été rappelés.

Je suis d'accord avec ce qui a été dit, la vasopressine comme l'angiotensine II aurait plutôt des bénéfices potentiels sur le risque rénal par rapport à la noradrénaline, et lorsque les malades passent en fibrillation atriale sous noradrénaline quand on augmente les doses, ce qui est très fréquent et ennuyeux en réanimation, aujourd'hui il y a toute une littérature qui émerge et qui montre que c'est probablement un bon signal pour arrêter de monter la noradrénaline, introduire la vasopressine ou peut-être introduire demain l'angiotensine II.

Je ne veux pas revenir sur les limites méthodologiques d'ATHOS-3. Francis l'a dit très justement, on peut le regretter mais c'est ainsi, ATHOS-3 est une étude multicentrique qui vient confirmer ce que l'on savait déjà et ce à quoi on pouvait s'attendre, c'est-à-dire que quand on donne un vasoconstricteur à des malades qui sont vasodilatés plutôt qu'un placebo, on vasoconstricte et on augmente la pression artérielle. Finalement, je pense que l'information la plus intéressante est que l'on fait cela dans des conditions de sécurité qui me semblent acceptables.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci. Étienne ?

**M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.-** J'ai deux petites questions. Concernant la vasopressine, il me semblait qu'il y avait un SMR insuffisant donc je n'ai pas compris si c'était disponible ou non. Surtout, je voulais savoir si selon vous, le niveau de preuve des études pour l'angiotensine était fondamentalement différent, et quelles auraient pu être les raisons pour que l'on évalue GIAPREZA de façon différente de la vasopressine.

Ma deuxième question était sur le fait qu'en effet, on a bien compris qu'évaluer sur la mortalité était assez compliqué compte tenu du fait que ce soit très multifactoriel dans ces situations-là, mais comme l'a un peu souligné Albert, il me semble que le but du traitement d'un choc est d'améliorer la délivrance de l'oxygène aux tissus. Avons-nous quand même des données sur la clairance des lactates, la diurèse, ou des différences sur d'autres critères

intermédiaires peut-être un peu plus pertinents que juste l'augmentation de la pression artérielle moyenne ?

La question principale est la suivante. Va-t-on évaluer ce médicament différemment de la vasopressine ?

**M. le Pr FELLAHI.-** Je peux répondre, si vous voulez. Nous avons ces informations dans l'étude de phase 1 ATHOS où il n'y avait aucune différence observée entre le groupe contrôle et le groupe angiotensine II sur la lactatémie, sur la diurèse et sur le débit cardiaque, qui étaient des critères de jugement secondaires.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Nous allons arrêter là nos échanges avec notre expert externe. Jean-Luc, nous te remercions pour ta présentation et ta participation à la discussion. Nous te souhaitons une bonne journée.

**M. le Pr FELLAHI.-** Merci de votre confiance.

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

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Je propose que les questions qui restent soient posées à nos experts internes et que nous ne prenions pas trop de temps parce que nous avons pris du retard.

**M. le Pr FAVORY, membre de la CT.-** La vasopressine a un SMR insuffisant avec une AMM de l'ANSM. Ce n'est pas remboursé, mais dans les hôpitaux elle est disponible. Tu peux la demander, mais elle n'est pas remboursée.

**M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.-** Elle a été inscrite sur les listes d'agrément aux collectivités ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Je pense que cela doit dépendre des établissements.

**M. le Pr BONNET, membre de la CT.-** J'avais la notion qu'elle était peu utilisée. J'ai interrogé un certain nombre de réanimateurs.

**M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.-** Je ne vois pas comment tu peux être inscrit sur la liste d'agrément avec un SMR insuffisant.

**M. DIATTA, pour la HAS.-** Étienne a raison. Théoriquement, il ne devrait pas être inscrit s'il a un SMR insuffisant.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** C'est sûr.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Il n'y a pas de JO donc il n'est pas inscrit.

**M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.-** Je ne sais pas comment font les hôpitaux pour l'avoir.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Je confirme qu'il n'y a pas si longtemps que cela j'étais aux Hospices civils de Lyon et qu'elle était disponible. Peut-être à Lille aussi ?

**M. le Pr FAVORY, membre de la CT.-** À Lille nous ne l'avons pas, nous ne pouvons pas l'obtenir auprès de notre pharmacie. Cela dépend des établissements.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Cela dépend des établissements mais c'est bizarre quand même.

**M. le Pr FAVORY, membre de la CT.-** Mais cela a l'AMM, donc c'est une situation un peu bancale. Après, par rapport à la vasopressine, l'angiotensine II est aussi l'antidote des IEC. La vasopressine n'est l'antidote de rien, ce qui est un argument supplémentaire de ce côté.

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

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** Je m'interroge sur la pertinence du rationnel de décathécolaminer parce qu'il y a certes une économie en noradrénaline, mais cela induit-il une diminution des effets secondaires de la noradrénaline, en particulier au niveau cardiaque ?

La deuxième sous-question est la suivante. Comment se fait-il que les données de cette étude, qui sont non négligeables quand même, ne soient pas prises en compte dans les recommandations internationales qui mentionnent que l'évidence est très faible ?

**M. le Pr FAVORY, membre de la CT.-** Parce que c'est un critère intermédiaire, c'est la PAM. Si c'était un critère plus pertinent, je pense que ce serait recommandé.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** Assiste-t-on à une diminution des effets arythmogènes des catécholamines ?

**M. le Pr FAVORY, membre de la CT.-** C'est tachycardisant mais ce n'est pas arythmogène. La noradrénaline a un effet bêta-1 qui est faible mais qui existe. Il y a un effet sur les récepteurs myocardiques. On a une stimulation myocardique et donc une augmentation de la consommation en oxygène du myocarde. S'il y a une dysfonction myocardique associée au sepsis, cela peut faire nos affaires. S'il n'y en a pas, on fouette le cœur et on augmente sa consommation « sans intérêt ».

On peut donc s'attendre théoriquement à des effets secondaires. Notamment, il y a beaucoup plus de fibrillations auriculaires avec la noradrénaline qu'avec les autres vasopresseurs, encore plus avec la dopamine que la noradrénaline, et c'est pour cette raison que la dopamine a été abandonnée. Oui, il y a des effets myocardiques y compris cliniques et pas uniquement théoriques et expérimentaux avec la noradrénaline versus angiotensine II ou la vasopressine.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** Cela a-t-il été montré dans ATHOS ?

**M. le Pr FAVORY, membre de la CT.-** Dans ATHOS, il n'y a pas plus de FA dans le groupe angiotensine II que dans le groupe placebo, mais encore une fois, dans les deux groupes il y a la noradrénaline.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Ils donnent des chiffres de fibrillation auriculaire qui sont pareils dans les deux groupes. Il y a plus de troubles du rythme ventriculaire avec l'angiotensine.

**M. le Pr FAVORY, membre de la CT.-** Mais il y a de la noradrénaline dans les deux groupes, donc il est compliqué de comparer.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** Oui, mais on se serait attendu à ce que l'économie de noradrénaline diminue la iatrogénie.

**M. le Pr FAVORY, membre de la CT.-** Encore une fois, la dose d'angiotensine II n'est pas forcément laissée très longtemps.

**M. le Pr BONNET, membre de la CT.-** D'une part, et puis l'essai n'est pas désigné pour cela, il aurait fallu une incidence de fibrillation atriale beaucoup plus importante pour montrer un effet.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Je suis désolé pour les trois autres qui voulaient poser des questions, nous allons nous arrêter là. Le Bureau proposait un SMR important et pas d'ISP, parce qu'il y a une demande d'ISP à discuter, donc vous vous exprimez là-dessus aussi, et une ASMR V. Comme vous l'avez vu, nos experts proposent un SMR modéré et une ASMR V versus noradrénaline. J'avoue qu'au fil de la discussion, j'aurais plus basculé du SMR important à modéré, mais je vous laisse discuter.

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.-** Ne faut-il pas réduire le champ, Pierre ? Là, ils se positionnent dans tous les chocs distributifs. Or, on ne parle que du choc septique. Des chocs distributifs il y en a beaucoup. Si on prend l'exemple caricatural du choc anaphylactique, il n'y a bien évidemment pas la place pour ce médicament dans le choc anaphylactique. Ne faudrait-il pas faire un SMR en miroir pour toutes les autres indications de chocs distributifs qui ne sont pas le choc septique ?

**M. le Pr BONNET, membre de la CT.-** Dans l'étude ATHOS, il y a en majorité des chocs septiques, mais pas que des chocs septiques.

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.-** 80 %

**M. le Pr FAVORY, membre de la CT.-** Tu peux être content de l'avoir au bloc sur un choc cytokinique post-CAC.

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.-** J'entends bien. On sait bien que l'effet pharmacologique est évident, mais par rapport aux données que nous avons à notre disposition, dire qu'on peut le proposer largement pour tous les chocs distributifs me paraît excessif.

**M. le Pr FAVORY, membre de la CT.-** Il faut faire confiance aux prescripteurs, je pense. Effectivement, dans le choc anaphylactique on fera de l'adrénaline et c'est tout, et on ne fera pas d'angiotensine II dans ce contexte-là, sauf si c'est réfractaire, ce qui peut arriver même si c'est rarissime. Je pense qu'il faut faire confiance aux prescripteurs.

**M. le Pr BONNET, membre de la CT.-** Je suis complètement d'accord.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Je suis de ton avis, je pense qu'il faut laisser l'indication de l'AMM telle qu'elle est proposée et se fier à la prescription.

Je propose que nous passions au vote incluant l'ISP

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Mme LUZIO, pour la HAS.-** Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix pour une absence d'ISP. C'est un SMR modéré à 14 voix, et il y avait 7 voix pour un SMR faible et 1 voix pour un SMR insuffisant. Concernant le niveau de l'ASMR, il y a 22 voix pour une ASMR V. C'est donc une absence d'ISP, un SMR modéré, une ASMR V.

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