

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

acétate d'angiotensine II

GIAPREZA 2,5 mg/ml,

solution à diluer pour perfusion

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 17 janvier 2024

- Hypotension réfractaire dans les chocs distributifs
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement de GIAPREZA (angiotensine II) dans le 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.

Place dans la stratégie thérapeutique	GIAPREZA (angiotensine II) est une alternative thérapeutique de dernier recours dans le 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.
Service médical rendu (SMR)	MODERE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – de la démonstration de supériorité de l'angiotensine II par rapport au placebo dans une étude de phase III (ATHOS-3) uniquement sur un critère de jugement intermédiaire (augmentation de la pression artérielle moyenne à 75 mmHg minimum ou augmentation par rapport à la mesure basale d'au moins 10 mmHg 3 h après l'instauration du traitement), en ajout des catécholamines et/ou d'autres vasopresseurs, chez 321 patients adultes en choc distributif avec hypotension réfractaire ; – de l'absence de démonstration de l'efficacité de l'angiotensine II sur la mortalité ; – de l'absence de comparateur actif dans l'étude ATHOS-3, ne permettant pas de positionner l'angiotensine II par rapport aux autres vasopresseurs disponibles dans la stratégie thérapeutique ; – d'un profil de tolérance acceptable mais avec des événements indésirables identifiés (événements thromboemboliques et ischémie périphérique) qui

	impliquent une surveillance étroite de la pression artérielle, l'utilisation d'une prophylaxie concomitante des événements thromboemboliques veineux et une administration du produit à la dose la plus faible possible pour atteindre ou maintenir une pression artérielle moyenne et une perfusion tissulaire adéquates ; – d'un besoin médical à bénéficier d'une alternative thérapeutique dans la prise en charge de l'hypotension réfractaire dans les chocs septiques et autres chocs distributifs ; la Commission considère que GIAPREZA 2,5 mg/ml (angiotensine II), solution à diluer pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de dernier recours du traitement de l'hypotension réfractaire chez les adultes présentant un choc septique ou tout autre choc distributif malgré un remplissage vasculaire adéquat et après l'administration de catécholamines et d'autres vasopresseurs disponibles.
Population cible	La population cible est estimée au minimum à 2 600 patients.
Demande de données et recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Étude ATHOS-3	8
3.3 Profil de tolérance	11
3.3.1 Les données de l'étude ATHOS-3	11
3.3.2 Les données du PGR	11
3.3.3 Les données du PSUR	11
3.3.4 Les données du RCP	12
3.4 Données d'utilisation	12
3.5 Modification du parcours de soins	12
3.6 Programme d'études	12
4. Discussion	12
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	14
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	14
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	14
5.3 Service Médical Rendu	14
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	15
5.5 Population cible	15
5.6 Demande de données	16
5.7 Autres recommandations de la Commission	16

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : 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.
DCI (code ATC) Présentations concernées	angiotensine II (C01CX09) GIAPREZA 2,5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 10 flacons en verre de 1 ml (CIP : 34009 550 953 3 0)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	VIATRIS SANTE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 23/08/2019
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de la santé publique)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose initiale recommandée de GIAPREZA est de 20 ng/kg par minute en perfusion intraveineuse continue. GIAPREZA doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) avant utilisation. Il convient de diluer un ou deux millilitres de GIAPREZA dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) afin d'obtenir une concentration finale de 5 000 ng/ml ou de 10 000 ng/ml. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmaco-thérapeutique	Il s'agit d'une angiotensine II.
Mécanisme d'action	L'angiotensine II augmente la tension artérielle par vasoconstriction. La libération accrue d'aldostérone par action directe de l'angiotensine II sur la paroi vasculaire est induite par la liaison aux récepteurs de l'angiotensine II de type 1, couplés aux protéines G au niveau des cellules des muscles lisses vasculaires.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : prise en charge au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas et en Norvège et une demande de prise en charge en cours en Belgique, en Espagne et en Italie. – Pour les Etats-Unis : GIAPREZA (angiotensine II) a une AMM dans la même indication qu'en Europe.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 10 janvier 2024. • Date d'adoption : 17 janvier 2024. – Contributions de parties prenantes : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie et retentissement clinique

L'état de choc se définit comme une insuffisance circulatoire aiguë diminuant profondément la perfusion des organes et altérant leur oxygénation (hypoxie tissulaire). En pratique, quatre grandes catégories d'états de choc sont décrites : le choc distributif ou vasoplégique (66 %), le choc hypovolémique (16 %), le choc cardiogénique (16 %) et le choc obstructif (2 %)¹. Les états de chocs distributifs incluent les états de choc septiques et non septiques (choc anaphylactique, choc neurogénique, choc spinal, choc cytokinique, choc post circulation extra-corporelle, choc par intoxication par médicaments vasodilatateurs...). Dans les chocs distributifs, il existe une vasodilatation marquée avec une perte importante du tonus vasculaire et une pression artérielle diastolique qui chute fortement, le débit cardiaque est sauf exception élevé avec des résistances périphériques abaissées. Non traités, ils évoluent rapidement vers un syndrome de défaillance multi viscérale et le décès des patients.

Selon les recommandations internationales², le sepsis est défini comme un dysfonctionnement aigu d'organes (variation du score SOFA³ ≥ 2 points) menaçant le pronostic vital et secondaire à une réponse dérégulée de l'hôte à une infection (documentée ou suspectée). La présence d'une seule dysfonction d'organe suffit à affirmer le diagnostic de sepsis mais celle-ci ne doit pas être liée au foyer infectieux. Le choc septique est une complication du sepsis dans laquelle les dysfonctions sous-jacentes circulatoires, cellulaires et métaboliques sont suffisamment profondes pour augmenter considérablement la mortalité. Le choc septique est défini par la présence d'un sepsis associée à une hypotension artérielle persistante nécessitant l'administration de vasopresseurs pour maintenir la pression artérielle moyenne (PAM) ≥ 65 mmHg et à un taux sérique de lactate > 2 mmol/L, malgré un remplissage vasculaire adéquat. Il est à noter que la définition d'un état de choc septique réfractaire n'est à ce jour pas consensuelle.

Le choc septique est la forme la plus grave d'une infection, avec une mortalité aux alentours de 40 % et une morbidité associée très importante avec des séquelles à moyen et long terme et notamment une surmortalité dans l'année suivant l'hospitalisation en réanimation.

Épidémiologie

Parmi les chocs distributifs, le choc septique est l'état de choc le plus fréquemment rencontré en réanimation (62 %)⁴. Selon une étude PMSI réalisée entre 2014 et 2018, le taux d'incidence du choc septique ajusté selon l'âge et le sexe est de 6,8 % pour 100 admissions en soins intensifs en France.⁵

¹ Standl et al.: The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock; Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 757–68.

² Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The third international consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). J Am Med Assoc. 2016;315:801-10.

³ Le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) est un système de notation permettant de déterminer le niveau de dysfonction organique. Il est composé de 6 sous-scores évaluant les principaux systèmes d'organes (respiratoire, cardiovasculaire, hépatique, coagulation, rénal et neurologique), mesurés de la fonction normale (0) à un dysfonctionnement sévère (4). Un score SOFA élevé est associé à une probabilité de mortalité accrue.

⁴ N. Nesseler et al. Choc septique : définitions, épidémiologie, monitoring et principes thérapeutiques

⁵ Lakbar et al.: Septic shock: incidence, mortality and hospital readmission rates in French intensive care units from 2014 to 2018; *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, Volume 41, Issue 3, June 2022.

2.2 Prise en charge actuelle

L'état de choc est toujours une urgence vitale et son identification rapide permet d'éviter un retard thérapeutique à l'origine d'une surmortalité importante.

Dans les chocs distributifs, la prise en charge hémodynamique repose en première intention sur le remplissage vasculaire précoce et l'expansion volémique ultérieure⁶ qui visent à rétablir une pression artérielle suffisante et assurer une perfusion adéquate des organes.

Le remplissage vasculaire initial d'une hypoperfusion induite par un sepsis repose sur l'administration de cristalloïdes intraveineux dans les 3 premières heures. Après le remplissage vasculaire initial, il est recommandé que la poursuite de l'expansion volémique soit guidée par une réévaluation fréquente de l'état hémodynamique. Une pression artérielle moyenne (PAM) cible de 65 mmHg est recommandée chez les patients présentant un choc septique nécessitant des vasopresseurs et une normalisation des lactates chez les patients présentant une hyperlactatémie en tant que marqueur de l'hypoperfusion tissulaire. L'albumine est recommandée en association aux cristalloïdes pour le remplissage vasculaire et l'expansion volémique ultérieure lorsque les patients nécessitent des quantités importantes de cristalloïdes. L'expansion volémique doit être poursuivie tant que les facteurs hémodynamiques s'améliorent.

Un traitement vasoactif doit être instauré en cas d'hypotension réfractaire au remplissage vasculaire approprié afin de maintenir une PAM $\geq$ 65 mmHg au début de la réanimation du choc septique.^{6,7} Le choix du vasopresseur doit notamment tenir compte des comorbidités et de la physiopathologie des patients. **La noradrénaline est le vasopresseur recommandé en première intention pour la prise en charge du choc septique**⁸. Les effets délétères des catécholamines incluent les arythmies, les nécroses digitales ou splanchno-mésentériques, une hypertension artérielle pulmonaire et une immunoparalysie. Par ailleurs, la stimulation de l'inotropisme, bien que souhaitable en cas de dysfonction contractile, peut être délétère car elle augmente la consommation en oxygène du myocarde.

Si l'hypotension persiste, la vasopressine à faible dose (maximum de 0,03 U/min) ou l'adrénaline sont à envisager en seconde intention en association à la noradrénaline pour augmenter la PAM à la valeur cible. Toutefois, il est à noter qu'il y a un très faible recours à l'adrénaline dans le traitement du choc septique dans les pratiques cliniques françaises.

Les recommandations internationales datant de 2021 suggèrent d'ajouter la vasopressine à la noradrénaline en seconde intention dans l'objectif de diminuer les doses de noradrénaline, sans notion d'utilisation dans le cas d'une hypotension réfractaire⁸. Il est à noter qu'il n'existe à ce jour aucune spécialité à base de vasopressine endogène disponible en France : la spécialité REVERPLEG (argipressine) a une AMM dans le traitement de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutives à un choc septique, cependant la Commission de la Transparence lui a octroyé en 2019 un SMR insuffisant. Les deux analogues de la vasopressine disponibles, la terlipressine et la desmopressine, ne sont ni indiqués ni recommandés dans la prise en charge des chocs distributifs tels que le choc septique.

La dopamine n'est recommandée en première intention à la place de la noradrénaline que chez des patients hautement sélectionnés, tels que les patients présentant une bradycardie ou un risque faible de tachyarythmies, en raison du risque accru d'arythmies. La dobutamine peut être utilisée en cas de

⁶ Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304-377.

⁷ Annane D, Ouane-Besbes L, de Backer D et al. A global perspective on vasoactive agents in shock. *Intensive Care Med.* 2018. doi: 10.1007/s00134-018-5242-5.

⁸ Evans L, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 ;47(11):1181-1247 : https://journals.lww.com/ccmjjournal/fulltext/2021/11000/surviving_sepsis_campaign_international.21.aspx

défaillance myocardique septique associée 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.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les traitements considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de GIAPREZA (acétate d'angiotensine II) dans le périmètre de l'évaluation sont les traitements indiqués dans l'hypotension réfractaire chez les adultes présentant un choc septique ou tout autre choc distributif avec hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat et l'administration de catécholamines et d'autres vasopresseurs disponibles.

→ Traitements médicamenteux

À ce jour, en France, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre de l'évaluation.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical dans le traitement de l'hypotension réfractaire chez les adultes présentant un choc septique ou tout autre choc distributif malgré un remplissage vasculaire adéquat et l'administration de catécholamines et d'autres vasopresseurs disponibles est donc actuellement insuffisamment couvert. Il persiste ainsi un besoin médical à disposer de médicaments complémentaires aux catécholamines, dont l'efficacité a été démontrée et bien tolérés, pour le traitement hémodynamique des chocs distributifs réfractaires tels que le choc septique.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de GIAPREZA (angiotensine II) repose sur une étude de phase III (ATHOS-3 ; NCT02338843), comparative *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 48 heures, réalisée chez 321 patients adultes en état de choc septique ou autres chocs distributifs hypotensifs malgré une thérapie volumétrique et l'utilisation de vasopresseurs. L'objectif de cette étude était de démontrer la supériorité de l'angiotensine II par rapport au placebo sur l'augmentation de la pression artérielle moyenne.

Le laboratoire a également fourni des analyses post-hoc en sous-groupes de cette étude qui ne seront pas détaillées compte tenu de leurs faiblesses méthodologiques.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Étude ATHOS-3

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique (75 centres dans 9 pays dont 2 centres en France ayant inclus 6 patients), dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'angiotensine II par rapport au placebo, en add-on des catécholamines et/ou autres vasopresseurs, sur l'augmentation de la pression artérielle moyenne chez 321 patients adultes en choc distributif avec hypotension réfractaire 3 h après l'instauration du traitement. La durée planifiée de l'étude était de 7 à 10 jours (2 à 7 jours de traitement, plus un minimum de 3 jours de suivi après le traitement).

Les critères d'inclusion principaux étaient les suivants :

- sujets ≥ 18 ans ;
- présence d'un choc distributif avec hypotension réfractaire aux catécholamines, défini par l'administration d'une dose équivalente de **noradrénaline $> 0,2 \mu\text{g/kg/min}$ pendant 6 à 48 heures pour maintenir une PAM comprise entre 55 et 70 mmHg** ;
- présence d'un abord veineux central, d'une ligne artérielle et d'une sonde urinaire pour les 48 premières heures de l'étude ;
- remplissage volumétrique adéquat au cours des 24 heures précédentes (au minimum 25mL/kg de cristalloïdes ou de colloïdes) ;
- présence de caractéristiques cliniques du choc distributif avec au moins l'un de ces éléments :
 - saturation en oxygène du sang veineux central (ScvO₂) $> 70 \%$ (mesure par un cathéter d'oxymétrie ou par mesure des gaz dans le sang veineux central) et pression veineuse centrale (PCV) $> 8,5 \%$;
 - ou index cardiaque $> 2,3\text{L/min/1,73m}^2$.

Il est à noter que la définition arbitraire du choc vasodilatateur réfractaire dans cette étude, fondée sur une dose seuil de $0,2 \mu\text{g/kg/min}$ de noradrénaline, semble relativement faible par rapport aux valeurs d'autres études⁹ dans lesquelles des seuils plus élevés ont été choisis.

L'étude a débuté en mai 2015 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu en février 2017.

La taille de l'échantillon pour cette étude a été basée sur une hypothèse d'augmentation du pourcentage de la pression artérielle moyenne de 40 % dans le groupe placebo et de 60 % dans le groupe traité. Un test du χ^2 avec un risque alpha bilatéral de 0,05 avait une puissance supérieure à 90 % pour démontrer la supériorité du traitement actif par rapport au placebo, avec un échantillon de 150 sujets par groupe de traitement. Un total de 315 malades était prévu pour tenir compte d'environ 5 % de sujets non traités.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) en deux groupes de traitement :

- **Groupe placebo (n = 158)** : solution de chlorure de sodium à 0,9 % par voie intraveineuse en injection continue, avec des volumes correspondants à ceux nécessaires dans le groupe angiotensine II afin de maintenir le double aveugle ;

⁹ Bassi E, Park M, Azevedo LC. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. Crit Care Res Pract 2013;2013:654708-654708

- **Groupe angiotensine II (n = 163) :** administration par voie intraveineuse continue, avec une dose initiale de 20 ng/kg /min jusqu'à un maximum de 200 ng/kg/min.

Les médicaments concomitants ont été notamment des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des antagonistes de l'angiotensine II (ARA II) pris dans les 7 jours suivant l'administration du médicament. Par ailleurs, 62,2 % des patients du groupe placebo et 69,9 % du groupe angiotensine II ont reçu au moins un corticoïde.

La randomisation a été stratifiée selon la pression artérielle moyenne (PAM) au dépistage (< 65mmHg et ≥ 65mmHg) et selon le score APACHE II (< 30, 31-40 et ≥ 41).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été le pourcentage de patients avec une augmentation de la pression artérielle moyenne (PAM = $[PAS + 2 \times PAD] / 3$), définie par une valeur ≥ 75 mmHg après 3h OU une augmentation de 10 mmHg par rapport à l'administration du traitement en absence d'augmentation des vasopresseurs. La pression artérielle moyenne a été obtenue par la moyenne de 3 mesures (à 2h45, 3h00 et 3h15) réalisées après le début du traitement (H0) ou par la moyenne des seules mesures disponibles. L'analyse principale de l'efficacité devait être réalisée selon le principe de l'intention de traiter (ITT), toutefois, d'après le rapport de l'étude, celle-ci a finalement porté sur la population en ITT modifiée (ITTm), soit tous les patients randomisés et traités avec le médicament de l'étude.

Le critère principal était analysé selon un modèle logistique ajusté sur les facteurs de stratification de la randomisation et la quantité de catécholamines (définie comme l'administration ou non de vasopressine et la dose équivalente de noradrénaline) utilisée dans les 6 heures avant randomisation.

Les données manquantes sur le critère de jugement principal devaient être considérées comme des échecs uniquement s'il s'agissait de décès ; sinon, une méthode de LOCF (*last observation carried forward*) de la PAM devait être appliquée.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha ont été la variation entre l'inclusion et H 48 :

- **du sous-score cardio-vasculaire SOFA (variant de 0 à 4, les scores les plus élevés indiquant un dysfonctionnement plus grave),**
- **du score SOFA total (variant de 0 à 24).**

Les critères secondaires ont été analysés par un test de rang de Wilcoxon stratifié sur les seuls facteurs de stratification de la randomisation.

D'autres critères secondaires ont été évalués, dont la mortalité à J7 et J28, mais en l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ils ne sont considérés comme exploratoires et ne sont pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Un total de 344 patients a été randomisé dans l'étude (172 dans le groupe angiotensine II et 172 dans le groupe placebo), toutefois, l'analyse principale a été faite sur la population en ITTm soit 321 patients traités (158 groupe placebo et 163 groupe angiotensine II). Il est à noter que 23 malades n'ont pas été traités (13 dans le groupe placebo et 10 dans le groupe angiotensine II) du fait d'une amélioration rapide, d'une aggravation, d'un retrait du consentement ou d'autres déviations, et qu'un malade du groupe placebo a été randomisé deux fois et a été analysé dans le groupe angiotensine II.

Près de la moitié des sujets inclus avaient 65 ans ou plus, et plus d'un quart étaient âgés de plus de 75 ans. Il s'agissait pour la majorité de sujets de sexe masculin (65,7 %). Une différence en termes de

SOFA a été observée puisque les malades du groupe contrôle avaient un état plus sévère (+1 point). La cause principale du choc a été le sepsis pour environ 80 % des inclus et ils avaient reçu un apport volumétrique initial moyen de 25 ml par kilo. À l'exception d'un patient, tous les sujets inclus avaient déjà reçu de la noradrénaline, 72,0 % avaient déjà reçu de la vasopressine, 35,8 % de la phényléphrine et 24,6 % de l'adrénaline.

Sur la population ITTm, la valeur maximale observée de la PAM à l'inclusion était supérieure à 75 mmHg (80 mmHg dans le groupe placebo et 92.3 mmHg chez les traités par angiotensine II). La PAM médiane était 66,3 mmHg et environ 32 % des patients avaient une PAM < 65 mmHg. La dose de vasopresseurs médiane était 0,33 µg/kg/min. La dose moyenne d'équivalent noradrénaline à l'inclusion était de 0,46 µg/kg/min ; environ 41 % des patients avaient une dose ≥ 0,2 µg/kg/min.

Résultats sur le critère de jugement principal (population ITTm)

L'angiotensine II a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur le critère de jugement principal (critère de jugement intermédiaire) avec une augmentation de la pression artérielle moyenne à 75 mmHg minimum ou une augmentation par rapport à la mesure basale d'au moins 10 mmHg 3 h après l'instauration du traitement pour 69,9 % des patients (114/163) versus 23,4 % des patients (37/158) dans le groupe placebo ; OR = 7,95 (IC95% = [4,76 ; 13,3] ; p < 0,001).

On peut néanmoins noter que le taux de réponse dans le groupe contrôle est inférieur à celui estimé lors du calcul de la population de l'étude (23,4 % versus 40 % attendus).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

La supériorité de l'angiotensine II par rapport au placebo a été démontrée uniquement sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, soit sur la réduction de la moyenne de variation du score cardiovasculaire SOFA à 48 h par rapport à l'inclusion (voir Tableau 1).

Tableau 1: résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude ATHOS-3

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Groupe Angiotensine II (N = 163)	Groupe Placebo (N = 158)
Critère n°1 : Moyenne de variation du score cardiovasculaire SOFA à 48h		
Moyenne du score CV SOFA à 48h	2,25 (1,771)	2,72 (1,654)
Moyenne de variation du score CV SOFA à 48h ; p	-1,75 (1,65) vs -1,28 (1,77) ; p < 0,013 (Wilcoxon stratifié)	
Critère n°2 : Moyenne de variation du score SOFA à 48h		
Moyenne du score total SOFA à 48h	12,69 (6,033)	13,76 (6,700)
Moyenne de variation du score total SOFA à 48h ; p	1,05 (5,3) vs 1,04 (5,5) ; p = 0,49 (Wilcoxon stratifié)	

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude ATHOS-3.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Les données de l'étude ATHOS-3

La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 47,0 heures dans le groupe angiotensine II et de 40,4 heures dans le groupe placebo. Au total, 36,1 % des patients du groupe placebo (57/158) et 36,8 % des patients du groupe angiotensine II (60/163) ont arrêté le traitement dans les premières 48h. Les principales raisons de l'arrêt du traitement ont été le décès (18,4 % dans le groupe placebo et 12,9 % dans le groupe angiotensine II) ou l'atteinte de l'objectif de la PAM (10,1 % dans le groupe placebo et 19,6 % dans le groupe angiotensine II).

Des événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 60,7 % des patients du groupe angiotensine II et chez 67,1 % des patients du groupe placebo avec respectivement 46,6 % et 53,8 % des EIG ayant entraîné la mort. Les EIG les plus fréquents ont été une défaillance multiviscérale (15,3% dans le groupe angiotensine II et 15,2 % dans le groupe placebo), un choc septique (9,8 % dans le groupe angiotensine II et 6,3 % dans le groupe placebo) et une insuffisance respiratoire (4,9 % dans le groupe angiotensine II et 7,0 % dans le groupe placebo).

Dans les deux groupes de traitement, les troubles cardiaques ont été les EI les plus fréquemment rapportés : 41,8 % des patients du groupe placebo et 35,0 % des patients du groupe angiotensine II ont présenté au moins 1 EI cardiaque (fibrillation atriale, bradycardie, tachycardie ventriculaire ou arrêt cardiaque).

Les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt définitif du médicament de l'étude ont été signalés chez 21,5 % des patients du groupe placebo et 14,1 % des patients du groupe angiotensine II (les EI les plus fréquents liés à l'arrêt de l'angiotensine II ayant été le choc septique, la défaillance multiviscérale ou le choc cardiogénique).

Au 28^{ème} jour, 46 % des patients (75/163) du groupe angiotensine II et 54 % des patients (85/158) du groupe placebo étaient décédés. Les fréquences de la plupart des EIG mortels ont été similaires entre les groupes de l'étude à l'exception du choc septique qui a entraîné le décès de 5,7 % des patients sous placebo et de 9,2 % des patients du groupe angiotensine II. D'après les investigateurs, un seul cas d'EI fatal a été considéré comme lié au traitement par angiotensine II (choc cardiogénique).

3.3.2 Les données du PGR

Le résumé des risques du PGR de GIAPREZA (angiotensine II) (version 2.0, 26/08/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Événements thromboemboliques – Hypertension transitoire – Ischémie périphérique
Risques importants potentiels	/
Informations manquantes	/

3.3.3 Les données du PSUR

Selon le dernier PSUR disponible couvrant la période 21/12/2021 au 20/12/2022, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. Les risques thromboemboliques et d'ischémie périphérique détectés lors des études cliniques sont clairement identifiés et suivis dans le cadre du PGR.

3.3.4 Les données du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés dans l'étude clinique pivot (N = 163 patients traités par GIAPREZA). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans le groupe traité par GIAPREZA sont les événements thromboemboliques (12,9 % contre 5,1 %) et l'hypertension transitoire.

L'expérience clinique avec GIAPREZA se limite au choc septique ou à tout autre choc distributif. L'utilisation de GIAPREZA n'est pas recommandée dans d'autres types de choc (par exemple, un choc cardiogénique, etc.), car les patients présentant des chocs non distributifs ont été exclus des essais cliniques.

Événements thromboemboliques

Des événements thromboemboliques ont été signalés avec l'utilisation de l'angiotensine II dans des essais cliniques. La principale différence par rapport au placebo portait sur la survenue d'événements thromboemboliques veineux (6,1 % contre 0 %). Une prophylaxie concomitante des événements thromboemboliques veineux (ETEV) doit être utilisée à moins qu'elle ne soit contre-indiquée pendant le traitement par GIAPREZA. Une prophylaxie non pharmacologique des ETEV peut être envisagée lorsque la prophylaxie médicamenteuse est contre-indiquée.

Ischémie périphérique

Une ischémie périphérique a été signalée avec l'utilisation de l'angiotensine II. Il est important d'administrer GIAPREZA à la dose la plus faible possible pour atteindre ou maintenir une pression artérielle moyenne et une perfusion tissulaire adéquates. »

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Au total, la spécialité GIAPREZA (angiotensine II) a démontré sa supériorité par rapport au placebo en ajout des catécholamines et/ou autres vasopresseurs (72,0 % des patients avaient déjà reçu de la vasopressine à l'inclusion) dans une étude de phase III randomisée, en double aveugle (ATHOS-3), menée chez 321 patients adultes en choc distributif avec hypotension réfractaire 3 heures après l'instauration du traitement :

- **sur l'augmentation de la pression artérielle moyenne à 75 mmHg minimum ou sur une augmentation par rapport à la mesure basale d'au moins 10 mmHg 3 h après**

l'instauration du traitement (critère de jugement principal) : 69,9 % des patients (114/163) versus 23,4 % des patients (37/158) ; OR= 7,95 (IC95% = [4,76 ; 13,3] ; p < 0,001) ;

- **sur la réduction de la moyenne de variation du score cardiovasculaire SOFA à 48 h par rapport à l'inclusion (critère secondaire hiérarchisé n°1) : -1,75 versus -1,28 ; p < 0,013 (Wilcoxon stratifié).**

La supériorité de l'angiotensine II par rapport au placebo n'a pas été démontrée sur la variation moyenne du score total SOFA à 48 h par rapport à l'inclusion (critère secondaire hiérarchisé n°2).

En ce qui concerne la tolérance de l'angiotensine II, parmi les EI d'intérêt, la survenue d'événements thromboemboliques et d'une ischémie périphérique ont été identifiés comme risques importants et sont suivis dans le cadre du PGR.

Par ailleurs, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence de comparateur actif dans l'étude ATHOS-3 ne permet pas de positionner l'angiotensine II par rapport aux autres vasopresseurs dans la stratégie thérapeutique ;
- l'efficacité de l'angiotensine II a été démontrée sur un critère de jugement intermédiaire et non sur la mortalité dans cette étude du fait de l'absence de la gestion des risques alpha sur ces analyses. Il est toutefois à noter qu'aucun vasopresseur n'a démontré à ce jour une réduction de la morbi-mortalité dans les états de choc vasoplégiques ;
- le critère de jugement principal intermédiaire était fondé sur la variation post-inclusion d'une mesure de la pression artérielle obtenue par la moyenne d'un nombre variable de mesures (non détaillées) qui était au-delà du seuil défini dans le protocole (deux tiers des patients avaient déjà une pression artérielle moyenne d'au moins 65 mmHg à l'inclusion, une valeur supérieure à l'objectif pour les patients en choc septique recevant des vasopresseurs), ce d'autant qu'aucun des patients inclus ne recevait de traitement vasopresseur à haute dose) ;
- la taille d'effet sur le critère principal est à confronter au taux de réponse observé dans le groupe contrôle qui est inférieur à celui estimé lors du calcul de la population de l'étude (23,4 % versus 40 % attendu) ;
- l'effet de l'angiotensine II sur le sous-score SOFA-CV est modeste (diminution moyenne supplémentaire de 0,47 points) et sa pertinence clinique est discutable, d'autant que la liste des vasopresseurs inclus dans la définition du SOFA-CV excluait l'angiotensine II ;
- les analyses en sous-groupes de cette étude réalisées sans test d'interaction ne sont pas interprétables ;
- les EI identifiés (événements thromboemboliques et ischémie périphérique) impliquent une surveillance étroite de la pression artérielle, l'utilisation d'une prophylaxie concomitante des événements thromboemboliques veineux et une administration du produit à la dose la plus faible possible pour atteindre ou maintenir une pression artérielle moyenne et une perfusion tissulaire adéquates.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire de GIAPREZA (angiotensine II) sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

GIAPREZA (angiotensine II) est une alternative thérapeutique de dernier recours dans le 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.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à ce jour, en France, dans le périmètre de l'évaluation.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le choc septique réfractaire est une maladie grave engageant le pronostic vital du patient.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de l'angiotensine II est mal établi à ce jour compte tenu d'une démonstration d'efficacité portant uniquement sur un critère intermédiaire *versus* placebo (augmentation de la pression artérielle moyenne) chez des patients dont la majorité avaient une pression artérielle moyenne d'au moins 65 mmHg (supérieure à l'objectif pour les patients en choc septique recevant des vasopresseurs).
- ➔ Il s'agit d'un traitement de dernière intention au regard des thérapies disponibles (Cf. 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence élevée ;
- du besoin médical insuffisamment couvert chez les adultes présentant un choc septique ou tout autre choc distributif avec hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat et l'administration de catécholamines et d'autres vasopresseurs disponibles ;
- de la réponse partielle au besoin identifié :
 - avec un impact supplémentaire non démontré à ce jour sur la morbi-mortalité,
 - et une absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins ;

GIAPREZA (angiotensine II) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GIAPREZA 2,5 mg/ml (angiotensine II), solution à diluer pour perfusion, est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de GIAPREZA 2,5 mg/ml (angiotensine II), solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de supériorité de l'angiotensine II par rapport au placebo dans une étude de phase III (ATHOS-3) uniquement sur un critère de jugement intermédiaire (augmentation de la pression artérielle moyenne à 75 mmHg minimum ou augmentation par rapport à la mesure basale d'au moins 10 mmHg 3 h après l'instauration du traitement), en ajout des catécholamines et/ou d'autres vasopresseurs, chez 321 patients adultes en choc distributif avec hypotension réfractaire ;
- de l'absence de démonstration de l'efficacité de l'angiotensine II sur la mortalité ;
- de l'absence de comparateur actif dans l'étude ATHOS-3, ne permettant pas de positionner l'angiotensine II par rapport aux autres vasopresseurs disponibles dans la stratégie thérapeutique ;
- d'un profil de tolérance acceptable mais avec des événements indésirables identifiés (événements thromboemboliques et ischémie périphérique) qui impliquent une surveillance étroite de la pression artérielle, l'utilisation d'une prophylaxie concomitante des événements thromboemboliques veineux et une administration du produit à la dose la plus faible possible pour atteindre ou maintenir une pression artérielle moyenne et une perfusion tissulaire adéquates ;
- d'un besoin médical à bénéficier d'une alternative thérapeutique dans la prise en charge de l'hypotension réfractaire dans les chocs septiques et autres chocs distributifs ;

la Commission considère que GIAPREZA 2,5 mg/ml (angiotensine II), solution à diluer pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de dernier recours du traitement de l'hypotension réfractaire chez les adultes présentant un choc septique ou tout autre choc distributif malgré un remplissage vasculaire adéquat et après l'administration de catécholamines et d'autres vasopresseurs disponibles.

5.5 Population cible

La population cible de GIAPREZA (angiotensine II) correspond aux patients ayant un choc septique ou tout autre choc distributif avec une hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat et l'administration de catécholamines ou de tous autres vasopresseurs disponibles.

Une analyse de la base nationale des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) réalisée entre 2014 et 2018 en MCO (médecine, chirurgie, obstétrique)¹⁰ a permis

¹⁰ Lakbar I, Munoz M, Pauly V et al. Septic shock: incidence, mortality and hospital readmission rates in French intensive care units from 2014 to 2018. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2022 Jun;41(3):101082. doi: 10.1016/j.accpm.2022.101082. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35472583.

d'estimer l'incidence des hospitalisations pour choc septique par an en France (via le code CIM-10 « choc septique » ou indirectement via une combinaison de codes correspondant à une infection sévère associée à l'utilisation de vasopresseurs). Ainsi, les données les plus récentes de cette analyse du PMSI ont montré que 39 650 patients ont été admis en réanimation pour un choc septique en France en 2018.

Par ailleurs, les données de la littérature^{11,12} rapportent qu'environ 6 à 7 % des chocs septiques sont réfractaires à la noradrénaline.

Ainsi, le nombre de patients ayant un choc septique réfractaire à la noradrénaline peut être estimé à 2 578 patients par an en France. Il est à noter que cette estimation n'inclut pas les autres types de chocs distributifs pouvant être traités par angiotensine II, il s'agit donc d'une estimation minimale de la population cible de GIAPREZA (angiotensine II).

La population cible de GIAPREZA (angiotensine II) est estimée au minimum à 2 600 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹¹ Bassi E, Park M, Azevedo LC. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. Crit Care Res Pract. 2013;2013:654708. doi: 10.1155/2013/654708. Epub 2013 Sep 15. PMID: 24151551; PMCID: PMC3787628.

¹² C. R. Jenkins, C. D. Gomersall, P. Leung, and G. M. Joynt, "Outcome of patients receiving high dose vasopressor therapy: a retrospective cohort study," Anaesthesia and Intensive Care, vol. 37, no. 2, pp. 286–289, 2009.