

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

argipressine (arginine vasopressine)

REVERPLEG 40 U.I./2 mL,

solution à diluer pour perfusion

Nouvelle demande d'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 25 septembre 2024

- Hypotension réfractaire dans le choc septique
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement de REVERPLEG (argipressine) dans le traitement de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique chez les patients âgés de plus de 18 ans.

Place dans la stratégie thérapeutique	REVERPLEG (argipressine) est une alternative thérapeutique de deuxième intention dans le traitement de l'hypotension réfractaire chez les adultes présentant un choc septique avec hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat et l'administration de noradrénaline en première intention. Il est à noter que la définition d'un état de choc septique réfractaire n'est, à ce jour, pas consensuelle. L'AMM de REVERPLEG (argipressine) définit une hypotension réfractaire aux catécholamines comme « une pression artérielle moyenne qui ne peut être stabilisée à une valeur cible en dépit d'un remplissage vasculaire adéquat et d'un traitement par les catécholamines ». Néanmoins, il n'existe aucune précision sur la dose seuil de catécholamines ou le délai à partir duquel il est justifié de définir les patients en choc réfractaire et d'administrer la vasopressine.
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 de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique. Compte tenu : – des avis d'experts qui soulignent : • la place de la vasopressine dans les recommandations internationales comme traitement de 2^{ème} intention chez les patients ayant un choc septique avec une pression artérielle moyenne inadéquate malgré un traitement par noradrénaline (recommandation faible, niveau de preuve modéré) ;

- l'intérêt d'une limitation de la dose de catécholamines afin de réduire la stimulation adrénergique dans le contexte d'un traitement prolongé par noradrénaline lors d'un choc septique ;
- le bénéfice potentiel d'une approche multimodale par l'utilisation de différents vasopresseurs dans le but de créer une synergie des mécanismes d'action contre la vasoplégie et de diminuer les effets délétères de chaque médicament vasoactif ;

mais au regard :

- de l'absence de données de bon niveau de preuve démontrant une efficacité de la vasopressine sur la réduction de la morbi-mortalité chez des patients atteints d'hypotension artérielle du choc septique réfractaire aux catécholamines ;
- de l'absence d'un avantage supplémentaire démontré en termes de tolérance de l'ajout de vasopressine à faible dose à la noradrénaline par rapport à la noradrénaline seule dans l'indication de l'AMM ;
- des incertitudes sur les posologies de REVERPLEG (argipressine) et de noradrénaline qui seront utilisées en conditions réelles d'utilisation, dans un contexte où des doses élevées de REVERPLEG (argipressine) peuvent induire une nécrose cutanée et intestinale (conformément aux éléments du RCP) ;

la Commission considère que REVERPLEG (argipressine) 40 U.I./2 mL, solution à diluer pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique chez les patients adultes.

Population cible	La population cible est estimée à 2 600 patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 27 février 2019)	10
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	11
3.3 Profil de tolérance	12
3.4 Données d'utilisation	13
3.5 Modification du parcours de soins	13
3.6 Programme d'études	13
4. Discussion	14
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	15
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	15
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	15
5.3 Service Médical Rendu	15
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	16
5.5 Population cible	17
5.6 Demande de données	17
5.7 Autres recommandations de la Commission	18

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 – Septembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Nouvelle demande d'inscription
Précisions	Le laboratoire sollicite une nouvelle demande d'inscription à la suite d'un SMR insuffisant octroyé par la Commission de la Transparence (CT) le 27 février 2019 ¹ .
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « REVERPLEG est indiqué dans le traitement de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique chez les patients âgés de plus de 18 ans. Une hypotension réfractaire aux catécholamines est définie par une pression artérielle moyenne qui ne peut être stabilisée à une valeur cible en dépit d'un remplissage vasculaire adéquat et d'un traitement par les catécholamines. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	argipressine (code ATC : H01BA01) REVERPLEG 40 U.I./2 mL, solution à diluer pour perfusion – 5 ampoules en verre de 2 ml (CIP : 34009 550 556 3 1) – 10 ampoules en verre de 2 ml (CIP : 34009 550 556 4 8)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	AOP Orphan Pharmaceuticals France (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 31/05/2018 Pays-rapporteur : Allemagne REVERPLEG (argipressine) fait l'objet d'un PGR européen
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	L'argipressine doit être administrée par perfusion continue à un débit de 0,01 U.I. par minute en utilisant une pompe à perfusion volumétrique ou un pousse-seringue électrique. En fonction de la réponse clinique, la dose pourra être augmentée toutes les 15 à 20 minutes jusqu'à atteindre 0,03 U.I. par minute. La cible de pression artérielle moyenne pour les patients de réanimation est habituellement de 65 à 75 mm Hg. L'argipressine doit être utilisé uniquement en complément d'une thérapie conventionnelle utilisant des catécholamines comme agent vasopresseur. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une hormone endogène de la post-hypophyse, agoniste des récepteurs vasopressinergiques V1 et V2 possédant des effets vasopresseurs, osmorégulateurs et sur le système nerveux central.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe : REVERPLEG (argipressine) est à ce jour pris en charge dans l'indication de l'AMM uniquement en Espagne et en Autriche, il est

¹ HAS. Avis de la Commission relatif à REVERPLEG (argipressine) en date du 27 février 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2909816/fr/reverpleg-argipressine-acetate-d

	disponible mais non remboursé en Italie (médicament de classe C) et le laboratoire précise que la prise en charge du produit n'a pas été sollicitée au Royaume Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas et en Belgique. – Aux Etats-Unis : la spécialité sous le nom de VASOSTRICT a un libellé d'AMM plus large que l'AMM européenne (« <i>VASOSTRICT is indicated to increase blood pressure in adults with vasodilatory shock [e.g., post cardiectomy or sepsis] who remain hypotensive despite fluids and catecholamines.</i> »)
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué REVERPLEG (argipressine) dans l'indication AMM (traitement de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique chez les patients âgés de plus de 18 ans) et lui a octroyé un SMR insuffisant (avis du 27/02/2019¹). Compte-tenu de : – la démonstration de l'efficacité hémodynamique de REVERPLEG (argipressine) sur le maintien la pression artérielle moyenne cible, avec une réduction des doses de noradrénaline, chez des patients ayant un choc septique déjà stabilisé (PAM $\geq$ 65 mmHg à l'inclusion), et qui n'avaient donc pas d'hypotension artérielle réfractaire aux catécholamines pour justifier d'un traitement additionnel par vasopressine, – l'absence de démonstration d'une différence statistiquement significative sur la réduction de la morbi-mortalité chez des patients atteints d'un choc septique stabilisé (PAM $\geq$ 65 mmHg à l'inclusion), – l'absence d'un avantage supplémentaire démontré de l'ajout de la vasopressine à faible dose en termes de tolérance par rapport à la noradrénaline seule dans l'indication de l'AMM, – l'intérêt clinique non établi de diminuer les doses de noradrénaline en ajoutant un autre vasopresseur, sans avantage supplémentaire démontré en termes d'efficacité et/ou de tolérance, – les incertitudes sur les posologies de REVERPLEG (argipressine) et de noradrénaline qui seront utilisées en conditions réelles d'utilisation, dans un contexte où des doses élevées de REVERPLEG (argipressine) peuvent induire une nécrose cutanée et intestinale, et accroître le risque d'arrêt cardiaque (conformément aux éléments du RCP), – l'absence de donnée de bon niveau de preuve démontrant une efficacité en termes de réduction de la morbi-mortalité chez des patients atteints d'hypotension artérielle du choc septique réfractaire aux catécholamines (population de l'AMM), la CT avait jugé que la place de REVERPLEG (argipressine) dans le traitement de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique ne peut être établie. Par ailleurs, la Commission avait souligné que l'antibiothérapie précoce, en association à une prise en charge hémodynamique optimale précoce, demeure le traitement le plus efficace contre le choc septique et ses complications.
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 11 septembre 2024. • Date d'adoption : 25 septembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

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 %)².

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 internationales³, le sepsis est défini comme un dysfonctionnement aigu d'organes (variation du score SOFA⁴ ≥ 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 %)⁵. Selon une étude sur les données du PMSI réalisée entre 2014 et 2018, le taux d'incidence du choc septique ajusté sur l'âge et le sexe est de 6,8 % pour 100 admissions en soins intensifs en France⁶. Par ailleurs, selon les données de la littérature^{7,8}, 6 à 7% des chocs septiques seraient réfractaires à la noradrénaline.

² Standl et al.: The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock; Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 757–68.

³ 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.

⁴ 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.

⁵ N. Nessler et al. Choc septique : définitions, épidémiologie, monitoring et principes thérapeutiques. Congrès SFAR 2017.

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ C. R. Jenkins, C. D. Gomersall, P. Leung, and G. M. Joynt, "Outcome of patients receiving high dose vaso-pressor therapy: a retrospective cohort study," Anaesthesia and Intensive Care, vol. 37, no. 2, pp. 286–289, 2009.

2.2 Prise en charge actuelle⁹

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.

La prise en charge du sepsis et du choc septique de l'adulte repose sur diverses mesures qui doivent être mises en œuvre le plus précocement possible : traitement antimicrobien/antiviral intraveineux et contrôle de la source infectieuse, soutien hémodynamique (remplissage vasculaire, traitement vasoactif par vasopresseurs ou inotropes) et autres thérapies de soutien (telles que contrôle de la glycémie, ventilation mécanique, épuration extrarénale, sédation, thromboprophylaxie).

La prise en charge hémodynamique repose en première intention sur le remplissage vasculaire précoce et l'expansion volémique ultérieure 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 est assuré par 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 du lactate sanguin 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 peut 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 septique¹⁰. 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**¹¹. 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 UI/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 de 2021¹¹ 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 réfractaire. Il est à noter qu'à ce jour en France, 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

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ 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/ccmjournal/fulltext/2021/11000/surviving_sepsis_campaign_international.21.aspx

de tachyarythmies, en raison du risque accru d'arythmies. La dobutamine peut être utilisée en cas de 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 REVERPLEG (argipressine) dans le périmètre de l'évaluation sont les **traitements indiqués en 2^{ème} intention, en complément de la noradrénaline**, dans la prise en charge de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique chez les patients adultes.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Agents adrénergiques				
ADRENALINE AGUETTANT (adrénaline) solution injectable AGUETTANT	Traitement des détresses cardiocirculatoires avec états de choc anaphylactique, hémorragique, traumatique, infectieux ou secondaire à la chirurgie cardiaque.	19/10/2011 (inscription complément de gamme)	Important	-
ADRENALINE RENAUDIN (adrénaline) solution injectable RENAUDIN	Traitement des détresses cardiocirculatoires avec états de choc anaphylactique, hémorragique, traumatique, infectieux ou secondaire à la chirurgie cardiaque.	07/12/2011 (inscription complément de gamme)	Important	-

L'adrénaline est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent étant donné qu'elle a l'AMM dans le traitement du choc septique. Néanmoins, la Commission souligne son usage limité dans la prise en charge du choc septique en France.

Comme indiqué précédemment, les deux analogues de la vasopressine disponibles à ce jour en France, la terlipressine et la desmopressine, ne sont ni indiqués ni recommandés dans le choc septique et ne sont donc pas retenus comme des CCP de REVERPLEG (argipressine).

La dobutamine n'est pas considérée comme un CCP de REVERPLEG (argipressine) étant donné qu'elle peut être utilisée seule ou en association aux autres vasopresseurs en cas de défaillance myocardique septique associée et qu'elle n'est pas un vasoconstricteur mais un vasodilatateur.

Enfin, la spécialité GIAPREZA (acétate d'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 disponibles¹². Par conséquent, cette

¹² HAS. Avis de la Commission relatif à GIAPREZA (acétate d'angiotensine II) en date du 17 janvier 2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3491848/fr/giapreza-acetate-d-angiotensine-ii-hypotension-refractaire-dans-les-chocs-distributifs

spécialité n'a pas la même place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du choc septique que REVERPLEG (argipressine) et ne peut pas être considérée comme un CCP.

➔ 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 malgré un remplissage vasculaire adéquat et l'administration de catécholamines 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 qui sont bien tolérés, pour assurer le traitement hémodynamique des chocs distributifs réfractaires tels que le choc septique.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Pour rappel, l'examen de la première demande d'inscription de REVERPLEG (argipressine) dans le traitement de l'hypotension artérielle du choc septique réfractaire aux catécholamines avait reposé essentiellement sur 2 études cliniques randomisées en double-aveugle ayant évalué l'effet de la vasopressine en complément des catécholamines : l'étude de Russell *et al.* (étude VASST)¹³ et l'étude de Patel *et al.*¹⁴. Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 27/02/2019¹⁵ sont rappelés ci-après.

Le laboratoire avait également fourni 37 études bibliographiques qui n'avaient pas été retenues pour l'évaluation de REVERPLEG (argipressine) car elles avaient notamment été réalisées dans des indications hors-AMM ou plus larges que le choc septique et/ou elles avaient utilisé la vasopressine en première intention. Ainsi, la Commission avait jugé que les résultats de ces études n'étaient pas transposables à la population de l'AMM.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa nouvelle demande d'inscription sont les résultats de 4 études observationnelles (dont 3 rétrospectives) issus de la littérature et qui, compte tenu de leur nature exploratoire, sont présentés succinctement dans cet avis à titre uniquement informatif.

¹³ Russell JA, Walley KR, Singer J et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med.2008;358: 877–87.

¹⁴ Patel BM, Chittock DR, Russell JA et al. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. Anesthesiology.2002;96:576–82.

¹⁵ HAS. Avis de la Commission relatif à REVERPLEG (argipressine) en date du 27 février 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2909816/fr/reverpleg-argipressine-acetate-d

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 27 février 2019)

« Dans l'étude VASST¹³, un total de 779 patients en choc septique et prétraités par noradrénaline a été randomisé pour recevoir soit une faible dose de vasopressine (0,01 à 0,03 UI/min) en complément d'une perfusion initiale de noradrénaline soit de la noradrénaline seule (5 à 15 µg/min). Ces deux traitements étaient en complément des vasopresseurs administrés en ouvert. La pression artérielle moyenne (PAM) cible initiale était comprise entre 65 et 75 mmHg ou à la discrétion du médecin.

Les vasopresseurs en ouvert pouvaient être ajustés pendant l'étude pour maintenir une PAM constante. Les patients âgés de plus de 16 ans et présentant un choc septique résistant au remplissage vasculaire (absence de réponse à 500 ml de solution saline ou besoin de vasopresseurs) et à de faibles doses de noradrénaline (dose $\geq$ 5 µg/min) ont été considérés éligibles pour inclusion. Le critère de jugement principal était la mortalité toutes causes évaluée à 28 jours.

À l'inclusion, la PAM était en moyenne d'environ 73 mmHg, le taux de lactate sérique moyen de 3,5 mmol/L et la dose moyenne de noradrénaline de 0,27 µg/kg/min. Le délai moyen avant la perfusion du médicament à l'étude a été d'environ 12 heures. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement sur la mortalité toutes causes à 28 jours : 39,3% (n=150/382) dans le groupe noradrénaline versus 35,4% (n=140/396) dans le groupe vasopressine, soit une différence absolue de 3,9% (IC95% [-2,9% ; 10,7%] ; NS). De même, aucune différence n'a été suggérée entre les deux groupes de traitement sur la mortalité toutes causes à 90 jours (respectivement 49,6% versus 43,9%, NS) (critère secondaire exploratoire).

Des différences ont été suggérées sur les résultats du critère de jugement principal dans certains sous-groupes stratifiés selon la gravité du choc septique :

- strate avec choc moins sévère (besoin de 5 à 14 µg/min de NAD) : 35,7 % dans le groupe noradrénaline versus 26,5 % dans le groupe vasopressine, soit une différence absolue de 9,2 % (IC95% [-0,1 ; 18,5], p=0,05) ?
- strate avec choc plus sévère (besoin de $\geq$ 15 µg/min de NAD) : 42,5 % versus 44,0 %, soit une différence absolue de -1,5 % (IC95% [-11,2 ; 8,2], p=0,76).

Néanmoins, aucune interaction n'a été observée entre le traitement et les différentes strates de gravité du choc septique (NS).

Les principales limites de cette étude étaient liées à l'inclusion de patients qui n'avaient pas d'hypotension réfractaire aux catécholamines (PAM à l'inclusion $\geq$ 65 mmHg) et au délai de perfusion des traitements (moyenne de 12 heures) qui a été supérieur au délai recommandé.

L'étude de Patel et al.¹⁴, randomisée, en double-aveugle, avait pour objectif d'évaluer l'effet épargneur en catécholamines tout en maintenant la stabilité hémodynamique et la perfusion adéquate des organes cibles de l'ajout de la vasopressine par rapport à la noradrénaline à court terme chez des patients en choc septique sévère et prétraités par catécholamines.

Les 24 patients inclus dans l'étude ont été randomisés pour recevoir soit de la vasopressine (0,01 à 0,08 UI/min) soit de la noradrénaline (2 à 16 µg/min) pendant 4 heures en complément des vasopresseurs en ouvert. La totalité des patients inclus a été prétraitée par noradrénaline. La perfusion de noradrénaline a été maintenue et ajustée dans les deux groupes de traitement afin de maintenir la PAM constante à un niveau déterminé par l'investigateur.

Les patients inclus dans l'étude devaient avoir un diagnostic de sepsis associé à un dysfonctionnement des organes terminaux non lié au foyer infectieux principal, avoir une hypotension réfractaire nécessitant des vasopresseurs malgré un remplissage vasculaire adéquat (500 ml de bolus cristalloïde ou 250

ml d'albumine à 5% + pression artérielle pulmonaire moyenne > 12 mmHg), être traité par de fortes doses de vasopresseurs, définies comme la dose de noradrénaline (µg/min) + la dose d'épinéphrine (µg/min) + la dose de dopamine divisée par 4 (µg/kg/min) supérieure à 5 pendant au moins une heure, avoir un cathéter de l'artère pulmonaire en place et avoir un index cardiaque > 2 L/min/m².

Les doses médianes de noradrénaline et de dopamine à l'inclusion étaient respectivement de 20,0 µg/min et 2,5 µg/kg/min dans le groupe noradrénaline et de 25,0 µg/min et 2,7 µg/kg/min dans le groupe vasopressine. La PAM médiane à l'inclusion était environ de 69 mmHg.

Après 4 heures de traitement, l'ajout de la vasopressine a permis de réduire les doses médianes initiales de la noradrénaline associées (-19,7 µg/min par rapport à -3 µg/min dans le groupe noradrénaline seule) tout en maintenant les valeurs des variables hémodynamiques. La perfusion médiane de vasopressine a été de 0,06 UI/min. Aucune variation n'a été suggérée entre l'inclusion et 4 heures post-perfusion sur les variables évaluant la perfusion des organes cibles (gradient de PCO₂ gastrique-artériel et les segments ST) dans les deux groupes de traitement, exceptés sur le débit urinaire médian qui a été augmenté sous vasopressine (+32,5 ml/h à 4 heures). La multiplicité des critères d'efficacité et des analyses effectuées sans ajustement du risque alpha limitent l'interprétation de ces résultats et sont donc à considérer à titre exploratoire.

Les limites de cette étude étaient principalement liées à la courte durée de suivi (4 heures), au faible effectif (24 patients) et à l'absence de données de morbi-mortalité. À noter que la perfusion médiane de vasopressine dans l'étude a été de 0,06 UI/min (posologie non recommandée) et que les patients inclus devaient avoir une hypotension réfractaire au remplissage vasculaire sans nécessairement avoir une hypotension artérielle réfractaire aux catécholamines. »

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Etude Kalimouttou *et al.* (2022)

Cette étude de cohorte observationnelle rétrospective conduite en 2022 aux Etats-Unis avait pour objectif d'évaluer le taux de mortalité à 28 jours chez 1 817 patients adultes ayant un sepsis et admis en soins intensifs, en fonction du niveau de compliance aux recommandations de bonne pratique de la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC)¹⁶ comprenant la gestion des traitements par anti-infectieux, cristalloïdes, insuline, corticoïdes, vasopressine et bicarbonate de sodium.

Compte tenu de l'objectif très large de cette étude (détermination des recommandations optimales de prise en charge du sepsis), les résultats ne seront pas présentés puisqu'ils ne permettent pas d'évaluer l'efficacité clinique spécifique de l'argipressine (arginine vasopressine) dans l'indication de l'AMM.

3.2.2.2 Etude Xu *et al.* (2023)

Cette étude observationnelle rétrospective a évalué l'impact du moment de l'initiation de la vasopressine sur la mortalité des patients en choc septique à 28 jours, en analysant les bases de données américaines *Medical Information Mart for Intensive Care* MIMIC-III et MIMIC-IV. Les résultats de cette étude ont suggéré que l'administration précoce de vasopressine en association à la noradrénaline à faible dose était associée à une réduction significative de la mortalité à 28 jours par rapport à une administration plus tardive en association avec la noradrénaline à forte dose.

¹⁶ Les principales sociétés savantes internationales impliquées dans le domaine du sepsis mettent à jour au plus tard tous les 4 ans des recommandations pour la prise en charge hospitalière des patients atteints de sepsis (*Surviving Sepsis Campaign* [SSC]).

Toutefois, compte tenu du faible niveau de preuve et du fait que la vasopressine ait été administrée en association à la noradrénaline que les patients aient ou non une hypotension réfractaire aux catécholamines dans cette étude, ces résultats ne sont pas retenus dans cette évaluation car ils ne permettent pas d'évaluer l'efficacité de l'argipressine (arginine vasopressine) dans le traitement de l'hypotension artérielle du choc septique réfractaire aux catécholamines (population de l'AMM).

3.2.2.3 Étude rétrospective Sacha *et al.* (2021)

Cette étude observationnelle rétrospective a évalué l'impact des 3 critères suivants sur la mortalité hospitalière chez 1 610 patients ayant un choc septique et traités par vasopressine : concentration des lactates au moment de l'initiation de la vasopressine, dose de catécholamine au moment de l'initiation de la vasopressine et délai entre le choc septique et l'initiation de la vasopressine. Les résultats de cette étude ont suggéré qu'un niveau de concentration élevé de lactates, une dose élevée de catécholamines et un délai prolongé avant l'initiation de la vasopressine étaient des facteurs associés à une mortalité plus élevée.

Toutefois, compte tenu de l'objectif et de la méthodologie de l'étude de faible niveau de preuve, ces résultats ne seront pas retenus dans cette évaluation car ils ne permettent pas d'évaluer l'efficacité clinique spécifique de l'argipressine (arginine vasopressine) dans l'indication de l'AMM.

3.2.2.4 Etude Hammond *et al.* (2021)

Cette étude de cohorte prospective, en ouvert et monocentrique a évalué l'hypothèse selon laquelle un traitement précoce par vasopressine en association à la noradrénaline réduirait le temps nécessaire pour atteindre et maintenir la pression artérielle moyenne (PAM) cible par rapport à un traitement initial par noradrénaline seule chez patients adultes ayant un choc septique.

Les résultats de cette étude n'ont pas suggéré d'amélioration significative de l'administration précoce de la vasopressine en association à la noradrénaline par rapport à la noradrénaline seule sur la réduction et le maintien de la PAM. Par ailleurs, ces données ne permettent pas d'évaluer l'efficacité de l'argipressine (arginine vasopressine) dans l'indication de l'AMM, à savoir le traitement de l'hypotension artérielle du choc septique réfractaire aux catécholamines.

3.3 Profil de tolérance

Aucune nouvelle donnée de tolérance n'a été fournie par le laboratoire depuis le précédent avis. Les données du dernier PSUR couvrant la période du 1^{er} avril 2018 au 31 mai 2021 ne rapportent aucun nouveau signal de pharmacovigilance.

Pour rappel, dans l'étude VASST¹⁷, l'incidence des événements indésirables graves a été comparable dans le groupe vasopressine (10,3 %) et dans le groupe noradrénaline (10,5 %). Les ischémies digitales ont été plus fréquemment rapportées sous vasopressine que sous noradrénaline (2 % contre 0,5 %). A l'inverse, les arrêts cardiaques (0,8% contre 2,1%) et les ischémies mésentériques aiguës (2,3 % contre 3,4 %) ont été moins fréquentes sous vasopressine. À noter que les patients présentant des syndromes coronariens aigus ou dysfonction cardiaque sévère ont été exclus de l'étude VASST.

¹⁷ Russell JA, Walley KR, Singer J et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med.2008;358: 877–87.

D'après le RCP de REVERPLEG (argipressine), les effets indésirables graves les plus fréquents (incidence inférieure à 10 %) ont été : les arythmies menaçant le pronostic vital, les ischémies mésentériques, les ischémies digitales et les ischémies coronariennes aiguës. Ces effets indésirables considérés comme potentiellement ou probablement liés à l'administration d'argipressine ont été rapportés chez 1 588 patients ayant présenté une hypotension consécutive à un choc septique, parmi lesquels 909 ont été inclus dans des essais cliniques contrôlés. Il est rappelé que l'argipressine doit être utilisée avec une précaution particulière chez les patients coronariens ou atteints de pathologies vasculaires car l'utilisation de fortes doses pour d'autres indications a provoqué des ischémies myocardiques ou mésentériques, des infarctus du myocarde ou de l'intestin, et une diminution sévère de la perfusion pouvant aboutir à une nécrose des extrémités des membres. Par ailleurs, l'argipressine peut provoquer dans de rares cas une intoxication par l'eau, par rétention d'eau. Les signes de somnolence, d'atonie, de maux de tête doivent être identifiés précocement afin de prévenir la survenue de coma ou de convulsions. Ainsi, l'argipressine devrait être utilisée avec précaution en cas d'épilepsie, de migraine, d'asthme, d'insuffisance cardiaque ou toute condition pour laquelle un apport rapide d'eau extracellulaire peut produire un danger pour un organisme déjà saturé.

Le résumé des risques du PGR de REVERPLEG (argipressine) (version 1.3, 13/07/2018) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Ischémie : ischémie myocardique et infarctus, ischémie périphérique, ischémie mésentérique. – Arythmie cardiaque – Hyponatrémie, rétention d'eau et intoxication – Réactions d'hypersensibilité (incluant œdème de Quincke et anaphylaxie)
Risques importants potentiels	-
Informations manquantes	-

REVERPLEG (argipressine) ne fait pas l'objet de mesures additionnelles de réduction du risque.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
PHRCI-2022-62 : SAV-Septic Shock Trial : Systematic Adjunction of Vasopressine in Septic Shock – A Multicentric RCT	Étude de phase 3 prospective randomisée pour démontrer qu'un traitement associant noradrénaline et vasopressine modifie le nombre et la gravité des défaillances d'organe défini par une différence du score SOFA à 48 heures ≥ 2 par rapport au traitement par noradrénaline seule chez les patients en choc septique en phase hyperkinétique.	2027

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
PHRC-19-0327 : HYdrocortisone and VASopressin in Post-RESuscitation Syndrome (HYVAPRESS)	Étude de phase 3 prospective randomisée pour évaluer la supériorité de la vasopressine et de l'hydrocortisone par rapport à la noradrénaline en sur la survie à 30 jours ainsi que la récupération neurologique chez les patients en post-arrêt cardiaque présentant une défaillance hémodynamique.	2025
PHRCI-19-093: Evaluation of the Superiority of VASopressin Versus NORadrenaline in the Management of Patients at Risk of Kidney Failure Undergoing Cardiac Surgery With Extracorporeal Circulation (NOVACC) Guinot et al. Am Heart J. 2024 Mar 14:S0002-8703(24)00068-1.	Étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, multicentrique comparant 2 stratégies d'optimisation de la pression artérielle -vasopressine comparativement à la noradrénaline – sur la survenue d'un critère composite associant complications rénales et décès à J7 de l'apparition du syndrome vasoplégique chez des patients opérés d'une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle.	2026
PHRC-21-0275 : Effet d'une supplémentation à faible dose d'arginine-vasopressine sur les insuffisances rénales aiguës post-transplantation hépatique (AVENIR)	Étude prospective multicentrique randomisée ayant pour objectif de démontrer que la supplémentation de faibles doses de vasopressine en intra-opératoire réduit la survenue de dysfonction rénale après une greffe hépatique.	2026

4. Discussion

Pour rappel, l'examen de la première demande d'inscription de REVERPLEG (argipressine)¹⁸ dans le traitement de l'hypotension artérielle du choc septique réfractaire aux catécholamines avait reposé essentiellement sur 2 études cliniques randomisées en double-aveugle ayant évalué l'effet de la vasopressine en complément des catécholamines : l'étude de Russell *et al.* (étude VASST)¹⁹ et l'étude de Patel *et al.*²⁰. D'après ces données, l'efficacité de l'argipressine, utilisée aux posologies recommandées (0,01 à 0,03 UI/min) et en complément des catécholamines, a été démontrée en termes de réduction des doses initiales de noradrénaline, avec maintien de la pression artérielle moyenne cible, chez des patients prétraités par catécholamines pour choc septique. Néanmoins, aucune différence n'a été démontrée sur la mortalité toutes causes entre la vasopressine et la noradrénaline. De plus, dans l'étude VASST, l'ajout à la noradrénaline de vasopressine à faible dose n'a démontré aucun avantage supplémentaire en termes de tolérance par rapport à la noradrénaline seule. Ainsi, la Commission s'était interrogée sur l'intérêt clinique de diminuer les doses de noradrénaline en ajoutant un autre vasopresseur, sans avantage supplémentaire démontré ni sur l'efficacité ni sur la tolérance. Par ailleurs, dans les deux études, la vasopressine avait été administrée en association aux catécholamines que les patients aient ou non une hypotension réfractaire aux catécholamines. En effet, la pression artérielle moyenne à l'inclusion était déjà dans la plage cible recommandée dans le choc septique (≥ 65 mmHg), ainsi il n'y avait donc pas de données cliniques pour l'évaluation de REVERPLEG (argipressine) dans le traitement de l'hypotension artérielle du choc septique réfractaire aux catécholamines (population de l'AMM).

¹⁸ HAS. Avis de la Commission relatif à REVERPLEG (argipressine) en date du 27 février 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2909816/fr/reverpleg-argipressine-acetate-d

¹⁹ Russell JA, Walley KR, Singer J et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med.2008;358: 877–87.

²⁰ Patel BM, Chittock DR, Russell JA et al. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. Anesthesiology.2002;96:576–82.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire dans le cadre de cette nouvelle demande d'inscription n'ont pas été retenues car elles ne permettent pas d'évaluer l'efficacité clinique spécifique de l'argipressine (arginine vasopressine) dans l'indication de l'AMM, à savoir le traitement de l'hypotension artérielle du choc septique réfractaire aux catécholamines.

Les avis d'experts soulignent néanmoins la place de la vasopressine dans les recommandations internationales comme traitement de 2^{ème} intention chez les patients ayant un choc septique avec une pression artérielle moyenne inadéquate malgré un traitement par noradrénaline (recommandation faible, niveau de preuve modéré). Par ailleurs, ils évoquent l'intérêt d'une limitation de la dose de catécholamines afin de réduire la stimulation adrénergique dans le contexte d'un traitement prolongé par noradrénaline lors d'un choc septique, ainsi que le bénéfice potentiel d'une approche multimodale par l'utilisation de différents vasopresseurs dans le but de créer une synergie des mécanismes d'action contre la vasoplégie et de diminuer les effets délétères de chaque médicament vasoactif.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire de REVERPLEG (argipressine) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie 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

REVERPLEG (argipressine) est une alternative thérapeutique de deuxième intention dans le traitement de l'hypotension réfractaire chez les adultes présentant un choc septique avec hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat et l'administration de noradrénaline en première intention.

Il est à noter que la définition d'un état de choc septique réfractaire n'est, à ce jour, pas consensuelle. L'AMM de REVERPLEG (argipressine) définit une hypotension réfractaire aux catécholamines comme « une pression artérielle moyenne qui ne peut être stabilisée à une valeur cible en dépit d'un remplissage vasculaire adéquat et d'un traitement par les catécholamines ». Néanmoins, il n'existe aucune précision sur la dose seuil de catécholamines ou le délai à partir duquel il est justifié de définir les patients en choc réfractaire et d'administrer la vasopressine.

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), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

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 est mal établi à ce jour compte tenu de l'absence de données de bon niveau de preuve démontrant une efficacité de la vasopressine sur la réduction

de la morbi-mortalité chez des patients atteints d'hypotension artérielle du choc septique réfractaire aux catécholamines.

- Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention dans le traitement de l'hypotension réfractaire chez les adultes présentant un choc septique avec hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat et l'administration de catécholamines de première intention.

→ 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 avec hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat et l'administration de catécholamines ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'un impact supplémentaire démontré à ce jour sur la morbi-mortalité ;
 - de l'absence d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins ;

REVERPLEG (argipressine) 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 REVERPLEG (argipressine) 40 U.I./2 mL, solution à diluer pour perfusion, est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de REVERPLEG (argipressine) 40 U.I./2 mL, 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 :

- des avis d'experts qui soulignent :
 - la place de la vasopressine dans les recommandations internationales comme traitement de 2^{ème} intention chez les patients ayant un choc septique avec une pression artérielle moyenne inadéquate malgré un traitement par noradrénaline (recommandation faible, niveau de preuve modéré) ;
 - l'intérêt d'une limitation de la dose de catécholamines afin de réduire la stimulation adrénergique dans le contexte d'un traitement prolongé par noradrénaline lors d'un choc septique ;
 - le bénéfice potentiel d'une approche multimodale par l'utilisation de différents vasopresseurs dans le but de créer une synergie des mécanismes d'action contre la vasoplégie et de diminuer les effets délétères de chaque médicament vasoactif ;

mais au regard :

- de l'absence de données de bon niveau de preuve démontrant une efficacité de la vasopressine sur la réduction de la morbi-mortalité chez des patients atteints d'hypotension artérielle du choc septique réfractaire aux catécholamines ;

- de l'absence d'un avantage supplémentaire démontré en termes de tolérance de l'ajout de vasopressine à faible dose à la noradrénaline par rapport à la noradrénaline seule dans l'indication de l'AMM ;
- des incertitudes sur les posologies de REVERPLEG (argipressine) et de noradrénaline qui seront utilisées en conditions réelles d'utilisation, dans un contexte où des doses élevées de REVERPLEG peuvent induire une nécrose cutanée et intestinale (conformément aux éléments du RCP) ;

la Commission considère que REVERPLEG (argipressine) 40 U.I./2 mL, solution à diluer pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique chez les patients adultes.

5.5 Population cible

La population cible de REVERPLEG (argipressine) correspond aux patients ayant un choc septique avec une hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat et l'administration de catécholamines de première intention.

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)²¹ a permis 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^{22,23} 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.

La population cible de REVERPLEG (argipressine) est estimée à 2 600 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

²¹ 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.

²² 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.

²³ 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.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.