



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

13 mai 2009

PLASMAVOLUME 6%, solution pour perfusion
500 mL en poche (polypropylène), boîte de 10 - code CIP : 390 526-2

Laboratoire BAXTER SAS

Hydroxyéthylamidon 130/0,42
dans une solution d'acétate de Ringer

Date de l'AMM : 10 décembre 2008

Procédure d'enregistrement par reconnaissance mutuelle (Pays rapporteur : Allemagne)

Motif de la demande : inscription Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Hydroxyéthylamidon colloïdal	(HEA 130/0,42)
Taux de substitution molaire	(TSM) : 0,42
Poids moléculaire moyen	130 000 Daltons

Solution d'acétate de Ringer

(composant électrolytique acide base équilibré, soluté cristalloïde polyionique)

Sodium	130,0	mmol/L
Chlorures	112,0	mmol/L
Acétate	27,2	mmol/L
Potassium	5,36	mmol/L
Calcium	0,912	mmol/L
Magnésium	0,984	mmol/L

Excipient : Eau Pour Préparations Injectables ; HCl (pour ajustement du pH)

pH : 5,0-7,0

Osmolarité théorique : 277 mOsm/l

Solution iso-oncotique

1.2. Originalité

PLASMAVOLUME 6% associe une solution acide-base équilibré d'acétate de Ringer et un HEA colloïdal.

1.3. Indications

« Traitement de l'hypovolémie aiguë ou évidente et du choc hypovolémique »

1.4. Posologie

La dose quotidienne et le débit de perfusion varient selon la quantité de sang perdue, le maintien ou le rétablissement des paramètres hémodynamiques et le taux d'hémodilution. Les premiers 10 à 20 mL doivent être perfusés lentement et sous surveillance étroite du patient afin de détecter les éventuelles réactions anaphylactoïdes aussi rapidement que possible. Le débit de perfusion maximal varie selon la situation clinique. Les patients en état de choc hypovolémique aigu peuvent recevoir jusqu'à 20 mL par kg par heure (soit 0,33 mL/kg/min ou 1,2 g d'HEA/kg/h). Dans des situations pouvant menacer le pronostic vital, 500 mL peuvent être administrés par perfusion sous pression.

La dose quotidienne maximale est de 50 ml de PLASMAVOLUME 6% par kg (soit 3,0 g d'HEA, 6,5 mmol de sodium et 0,268 mmol de potassium par kg), soit 3 500 mL de PLASMAVOLUME 6% pour un patient de 70 kg.

Méthode d'administration et durée du traitement : perfusion I.V.

Dans des situations pouvant menacer le pronostic vital, 500 mL peuvent être administrés en perfusion rapide (sous pression). Le débit de perfusion sera généralement plus lent pour certaines indications péri-opératoires, en cas de brûlures et de choc septique.

La durée de traitement dépendra du niveau de l'hypovolémie et de la réponse hémodynamique.

Traitement des enfants

Chez l'enfant : il n'y a pas d'étude clinique réalisée avec PLASMAVOLUME 6% et l'expérience de traitement avec une HEA 130/0,42 est limitée. Cependant quelques études cliniques ont été réalisées avec des solutions contenant de l'HEA. Cf. RCP.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

B	: sang et organes hématopoïétiques
B05	: substituts du sang et solutions de perfusion
B05A	: sang et dérivés
B05AA	: substituts du sang et fractions protéiques plasmatiques
B05AA07	: hydroxyéthylamidon.

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autres hydroxyéthylamidons (HEA) :

- RESTORVOL 6% (HEA 130/0,42)
- VOLUVEN 6%¹ (HEA 130/0,4)

- HEAFUSINE 6% et 10% (HEA 200/0,5)
- HYPERHES (HEA 200/0,5)
- PENTASTARCH 6% (HEA 200/0,5)
- PLASMOHES 6% et 10% (HEA 200/0,5)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres solutions de remplissage vasculaire :

- Les cristalloïdes (CHLORURE DE SODIUM 0,9%, RINGER, RINGER LACTATE)
- Les colloïdes :
 - Les colloïdes naturels, l'albumine : ALBUMINE HUMAINE BAXTER, OCTALBINE, VIALEBEX.
 - Les colloïdes de synthèse, qui comprennent, outre les autres hydroxyéthylamidons :
 - les gélamines fluides modifiées : GELOFUSINE, HAEMACCEL, PLASMION
 - les dextrans : DEXTRAN SORBITOL, HEMODEX, PLASMACAIR, RESCUEFLOW, RHEOMACRODEX.

¹ Hydroxyéthylamidon de poids moléculaire 130 000 daltons avec un taux de substitution molaire compris entre 0,38 et 0,45. Sa concentration est de 6%.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

PLASMAVOLUME 6% se caractérise par la présence d'acétate et d'électrolytes dans la solution de perfusion qui, en reconstituant la perte potentielle en bicarbonate, préviendrait l'acidose secondaire à l'administration d'une HEA 6% (130/0,42) en solution isotonique de NaCl.

Deux études cliniques comparatives ont cherché à évaluer l'intérêt d'une telle stratégie :

- les résultats de la 1^{ère} étude ne sont pas commentés du fait de sa méthodologie non comparative ;
- la seconde étude (phase III), randomisée, a comparé l'efficacité et la tolérance d'une perfusion d'HEA 130/0,42 en solution électrolytique et avec acétate de Ringer (PLASMAVOLUME 6%) à celles d'une perfusion d'HEA 130/0,42 dans une solution de NaCl 9%.

Résultats de l'étude randomisée et comparative²

Cette étude a concerné 62 patients devant subir une intervention chirurgicale abdominale ou urologique. Les paramètres suivants ont été suivis : gaz sanguins incluant le statut acide-base, paramètres de la coagulation, NFS, pertes sanguines, paramètres hémodynamiques, diurèse. A l'inclusion, aucune différence significative entre les deux groupes n'a été observée sur ces paramètres. Les données ont été recueillies à différents temps opératoires.

Aucune différence entre les deux groupes n'a été observée sur les paramètres suivants :

	Ringer + HEA 130/0,42 PLASMAVOLUME 6% 29 patients	HEA 130/0,42 32 patients
Pertes sanguines (ml)	1 156 ± 917	1 227 ± 691
Substituts plasmatiques (ml)	6 038 ± 1 863	6 317 ± 1 325
Diurèse (ml)	3 286 ± 1 232	3 450 ± 1 337

L'excès de base a diminué après le début de l'intervention dans les deux groupes mais cette diminution a été plus marquée dans le groupe témoin que dans le groupe avec tampon ($p < 0,001$). Le pH sanguin n'a pas différencié entre les deux groupes. Une hémodilution importante (16 à 18%) appréciée par la mesure de l'hémoglobémie et de l'hématocrite a été observée dans les deux groupes. Les paramètres hématologiques ont évolué de façon similaire au cours de la période considérée. Les paramètres de la coagulation sont restés proches des valeurs usuelles dans les deux groupes (à l'exception d'une diminution du TP dans le groupe témoin pendant et après l'intervention, $p < 0,001$).

Commentaires : l'objectif de cette étude n'a pas été clairement défini. La multiplicité des critères d'évaluation, la répétition des évaluations sur chacun de ces paramètres pendant la durée de l'étude et la taille limitée des effectifs ne permettent pas de conclure à une différence entre les résultats des deux groupes.

3.2. Effets indésirables

D'après les données du RCP et celles présentées par le laboratoire, le profil de tolérance de PLASMAVOLUME 6% n'apparaît pas différent de celui des autres HEA.

Les effets indésirables attendus avec les HEA sont notamment : une diminution de l'hématocrite par hémodilution, des troubles de l'hémostase à type de maladie de Willebrand,

² Kulla M., Weidhase R. et Lampl L. Hydroxyethyl starch 6% 130/0.42 in Ringer's acetate as part of a balanced volume replacement regimen in abdominal surgery. *Anästhesiologie* 2008 ;49 :7-18.

des troubles hépatobiliaires ; plus rarement, un prurit lors d'administration répétée de doses élevées d'HEA.

3.3. Conclusion

Dans une étude clinique contrôlée, aucune différence en termes d'efficacité volémique (volumes perfusés et paramètres hémodynamiques) n'a été mise en évidence entre PLASMAVOLUME 6% (HEA 130/0,42/6:1) et une solution d'HEA standard (130/0,42) chez 62 patients de chirurgie abdominale ou urologique.

Il n'est pas établi que PLASMAVOLUME 6% apporte un bénéfice clinique supplémentaire par rapport aux autres solutions de remplissage vasculaire.

Le profil de tolérance de PLASMAVOLUME 6% semble ne pas différer de celui des autres HEA.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les situations cliniques justifiant le recours à PLASMAVOLUME 6% sont susceptibles d'engager le pronostic vital (choc hypovolémique). Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif. Il s'agit d'un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques : autres HEA, autres médicaments de remplissage vasculaire.

Intérêt en termes de santé publique :

Les situations cliniques nécessitant le recours à un soluté de remplissage sont multiples et difficilement quantifiables. Aussi, le fardeau de santé publique correspondant à ces situations ne peut être estimé. Le besoin thérapeutique est déjà couvert par les solutés de remplissage existants. Au vu des données disponibles, aucun impact supplémentaire sur la morbi-mortalité n'est attendu de PLASMAVOLUME par rapport aux autres solutés de remplissage.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour PLASMAVOLUME.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'un HEA 130/0,42 dans une solution d'acétate de Ringer est important.

Le service médical rendu par PLASMAVOLUME 6% est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

PLASMAVOLUME 6% n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres médicaments de cette classe (HEA).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif du remplissage vasculaire est la correction du déficit volémique, absolu ou relatif. Il existe deux grandes catégories de produits de remplissage : les cristalloïdes dont l'effet est lié à leur osmolalité et les colloïdes dont l'effet est lié essentiellement à leur pouvoir oncotique.

« Tous les produits de remplissage vasculaire sont d'efficacité équivalente, à condition d'être administrés à des doses qui tiennent compte de leur espace de diffusion (fonction de leur osmolalité et de leur pouvoir oncotique).

Le choix entre un colloïde et un cristalloïde dépend notamment du contexte clinique (choc hémorragique, hypovolémie liée à un état de déshydratation, à un choc septique ou anaphylactique, une intoxication médicamenteuse par exemple) »³.

« Les colloïdes, qui ont l'avantage de nécessiter moins de volume, sont plus rapidement efficaces que les cristalloïdes. Parmi les colloïdes, il est recommandé d'utiliser les HEA qui ont des effets indésirables inférieurs à ceux des gélatines et qui sont d'origine végétale. Les HEA ont un fort pouvoir d'expansion volémique et une efficacité prolongée »⁵.

« Les hydroxyéthylamidons (HEA) de bas poids moléculaire interfèrent moins avec l'hémostase que les HEA de haut poids moléculaire, cependant la dose maximale conseillée est de 33 ml/kg/j le premier jour et de 20 à 33 ml/kg les jours suivants »⁵.

« L'apport de substances tampons ou d'alcalinisants n'est justifiée que dans de rares indications spécifiques : pertes « excessives de bicarbonate, acidose métabolique associée à une hyperkaliémie ou au cours d'une intoxication par des produits à effet stabilisant de membrane ».

³ Conférence de consensus de la Société de Réanimation de Langue Française sur le choix des produits de remplissage vasculaire pour le traitement des hypovolémies chez l'adulte ; Recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation ; ANAES, janvier 1997.

« En dehors de la correction du pH, aucune substance tampon, n'a fait la preuve d'une efficacité clinique dans l'acidose métabolique ».

Parmi les HEA, PLASMAVOLUME 6% représente un moyen thérapeutique supplémentaire pour le prescripteur.

4.4. Population cible

Les situations cliniques pouvant nécessiter la prescription d'un soluté de remplissage sont multiples. Aucune donnée ne permet d'estimer la population cible de cette spécialité à l'hôpital.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologie de l'AMM.