

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 octobre 2014

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 11 juin 2014
a fait l'objet d'une audition le 29 octobre 2014*

ISOVOL 6 %, solution pour perfusion

**B/20 poches ECOBAG polypropylène polyéthylène polyester de 500 ml
(CIP : 34009 218 429-2 0)**

Laboratoire B BRAUN MEDICAL SAS

DCI	Hydroxyéthylamidon 130/ 0,4 chlorure de sodium, chlorure de potassium, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, acétate de sodium trihydraté, acide malique
Code ATC (2013)	B05AA07 (substitut du sang et fractions protéiques plasmatiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de l'hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls est jugée insuffisante. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM initiale (procédure)	8 novembre 2011 (procédure nationale)
Rectificatifs	Rectificatifs du 30 avril 2014 suite à la réévaluation du rapport bénéfice risque par l'EMA.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription (hydroxyéthylamidon non listé) Médicaments sous surveillance supplémentaire : étude de sécurité post-autorisation demandée par le PRAC.
Classification ATC	2013 B : Sang et organes hématopoïétiques B05 : Substituts du sang et solutions de perfusion B05A : Sang et dérivés B05AA : Substitut du sang et fractions protéiques plasmatiques B05AA07 : Hydroxyéthylamidon

02 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

02.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les hypovolémies dues à des pertes sanguines aiguës sont susceptibles d'engager le pronostic vital.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de l'hypovolémie.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls est jugée insuffisante.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est mal établi compte tenu de la survenue d'insuffisances rénales et de la surmortalité observées chez des patients septiques ou en réanimation et des doutes qui en résultent sur la tolérance des HEA dans les hypovolémies dues à des pertes sanguines aiguës.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques, en particulier l'albumine.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ISOVOL 6% est modéré après échec des cristalloïdes dans la nouvelle indication de l'AMM uniquement dans un contexte post-opératoire ou pour la prise en charge d'une hémorragie aigue.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ISOVOL 6% sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « hypovolémies dues à des pertes sanguines aiguës lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls est jugée insuffisante » et aux posologies de l'AMM.

RAPPORT D'EVALUATION

01 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement de l'hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls est jugée insuffisante. »

02 POSOLOGIE

« L'utilisation des HEA doit être limitée à la phase initiale d'expansion volémique sur une durée maximale de 24h.

La posologie est fonction de l'importance de l'hypovolémie, de l'âge, du poids du malade ainsi que de l'état hémodynamique du patient.

La dose journalière maximale est de 30 ml/kg.

La dose efficace la plus faible doit être administrée. Le traitement devra être mis en place sous surveillance hémodynamique continue, afin d'arrêter la perfusion dès que l'objectif hémodynamique est atteint. La dose maximale recommandée ne doit pas être dépassée.

Population pédiatrique

Les données pédiatriques étant limitées, l'utilisation de l'hydroxyéthylamidon n'est pas recommandée dans cette population.

Mode d'administration

Voie intraveineuse stricte, en perfusion.

La quantité et le débit de perfusion dépendent de l'intensité de la déperdition volumique et doivent être adaptés à l'état clinique et cardiovasculaire du patient.

Les 10-20 premiers ml de solution doivent être perfusés lentement en surveillant étroitement le patient afin de déceler le plus tôt possible toute réaction anaphylactoïde. »

03 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Voir tableau page suivante

1 Tableau 1 : Spécialités réévaluées, ancien libellé d'AMM et précédentes conclusions de la CT

NOM Laboratoire	DCI	Indication Date AMM inscriptions collectivités	Conclusion des études fournies à la Commission	Conclusions de la commission (SMR, ASMR, Date de l'avis)
PLASMAVOLUME 6% BAXTER	HEA 130/ 0,42 Dans une solution d'acétate de Ringer	Traitement de l'hypovolémie aigue ou évidente et du choc hypovolémique. AMM 4 avril 2001 Inscrit aux collectivités depuis le 8 juillet 2009	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.	SMR important. pas d'ASMR par rapport aux autres médicaments de cette classe (HEA). (13 mai 2009)
RESTORVOL 6% B BRAUN	HEA 130/ 0,42 Dans une solution de chlorure de sodium	Prophylaxie et traitement des hypovolémies notamment quand des apports itératifs sont nécessaires. AMM 15 février 2008 Inscrit aux collectivités depuis le 21 octobre 2008	Dans une étude clinique contrôlée, une équivalence en termes d'efficacité volémique (volumes perfusés et paramètres hémodynamiques) a été mise en évidence entre RESTORVOL 6% (HEA 130/0,42/6:1) et un HEA standard (200/0,5) chez 60 patientes de chirurgie gynécologique. Du fait de ces caractéristiques physico-chimiques (poids moléculaire, taux de substitution molaire et rapport C2/C6), RESTORVOL 6% pourrait théoriquement réduire la toxicité de ces produits, notamment rénale. Néanmoins, aucune différence en termes d'effets indésirables n'a été mise en évidence entre RESTORVOL et les HEA standards (200/0,5) selon les données disponibles. Aucune étude clinique n'a directement comparé l'efficacité volémique et/ou la tolérance de RESTORVOL 6% à celles de VOLUVEN (HEA ayant la composition la plus proche mais un rapport C2/C6 de 9:1). Le profil de tolérance de RESTORVOL 6% semble ne pas différer de celui des autres HEA.	SMR important. n'apporte pas d'ASMR par rapport aux autres médicaments de cette classe (HEA). (25 juin 2008)
VOLUVEN 6% FRESENIUS KABI	HEA 130/ 0,42 Dans une solution de chlorure de sodium	Prophylaxie et traitement des hypovolémies notamment quand des apports itératifs sont nécessaires. AMM 4 avril 2001 Inscrit aux collectivités depuis	Deux essais menés sur 1 jour, comparant VOLUVEN à HESTERIL 6%, ont regroupé respectivement 100 patients en chirurgie orthopédique (étude 1) et 59 patients en chirurgie cardiaque (étude 2). Pour les deux études, le critère de jugement primaire était l'efficacité de remplissage de la solution appréciée par la quantité totale d'hydroxyéthylamidon perfusée. L'efficacité des	SMR important. n'apporte pas d'ASMR par rapport à HESTERIL 6%. (5 mai 2005)

		le 26 octobre 2001 deux hydroxyethylamidon a été comparable entre les deux groupes pour les deux études. Avis 5 septembre 2001 Une étude comparative randomisée ouverte sur 42 patients de chirurgie abdominale a comparé VOLUVEN à GELOFUSINE 4%, lors d'une administration en dose unique sur l'efficacité hémodynamique et la tolérance hématologique. Compte tenu des limites méthodologiques de cette étude (étude ouverte, faible effectif), il n'est pas possible de conclure à la non-infériorité de VOLUVEN par rapport à GELOFUSINE. Avis 5 mai 2005 Dans une étude comparative, randomisée, en double-aveugle, VOLUVEN a été comparé à HESTERIL 6% associé à l'albumine 5%, chez des patients traumatisés crâniens. En termes d'efficacité clinique et en comparaison à HESTERIL, VOLUVEN a entraîné une diminution de la durée de ventilation, de la durée de remplissage et du nombre de patients présentant une hypertension intracrânienne. Cependant, un nombre restreint de patients a fait l'objet de cette évaluation (15 patients par groupe), ce qui conduit à être prudent quant à la portée de ces résultats. Ces résultats ont été observés dans le cadre d'une utilisation en association à l'albumine humaine. De plus, la quantité de colloïdes transfusés, la mortalité, et le recours à une transfusion de produits sanguins ont été comparables entre les deux bras. Avis 5 mai 2005	
ISOVOL 6% B BRAUN	HEA 130/ 0,42 Dans une solution équilibrée d'électrolytes	Prophylaxie et traitement des hypovolémies notamment quand des apports itératifs sont nécessaires, en maintenant l'homéostasie électrolytique et acidobasique. AMM 8 novembre 2011 Demande d'inscription aux collectivités	en cours d'examen

04 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

La Commission de la transparence (CT) de la HAS évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique) ou après saisine.

La CT est une instance scientifique composée de médecins, de pharmaciens et de spécialistes en méthodologie et en épidémiologie.

Elle a pour missions :

- de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, notamment au vu de leur service médical rendu (SMR) ainsi que de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles ;
- de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

Ces missions sont définies dans le code de la sécurité sociale, en particulier aux articles R.163-2 à R.163-21, L.161-37, L. 161-39 et L. 161-41.

Selon les articles L. 162-17, L. 161-37, L.161-39, L. 161-41, L. 161-44, R. 163-2 à R. 163-21, R.161-71, R. 161-76, R. 161-85 de la sécurité sociale et L. 5123-2 et L. 5123-3 de la santé publique, les avis de la CT précisent le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu par les médicaments.

Cette évaluation est réalisée sur la base d'une analyse critique des données scientifiques disponibles selon les bases de la médecine fondée sur les preuves (*Evidence Based Medicine*) et l'avis d'experts, conformément aux indications et posologies de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

La réévaluation des HEA porte sur 4 spécialités pour lesquelles les laboratoires ont présenté un dossier. Ces spécialités et les conclusions précédentes de la Commission de la transparence sont présentées dans le tableau ci-après.

Trois autres spécialités ont une AMM et un agrément aux collectivités. A la demande des laboratoires, elles feront l'objet d'un avis de radiation. Il s'agit des spécialités :

- PLASMOHES 6% du laboratoire AGUETTANT (HEA 200/0,5)
- HEAFUSINE 6 % du laboratoire B BRAUN (HEA 200/0,5)
- HYPERHES solution pour perfusion, du laboratoire FRESENIUS KABI France (HEA 200/0,5).

04.1 Historique et contexte de la réévaluation

4.1.1 Réévaluation européenne

En décembre 2012, suite à la publication de 2 essais cliniques^{1,2} qui ont montré un surcroît d'atteinte rénale lié à l'utilisation des HEA et un doute sur une surmortalité, l'EMA a réalisé une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la classe des HEA.

¹ Myburgh J.A. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med 2012;367:1901-11

² Perner A. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus ringer's acetate in severe sepsis N Engl J Med 2012;367:124-34

En juin 2013, le PRAC³ a conclu que les bénéfices ne l'emportaient pas sur les risques et a recommandé la suspension de l'AMM de ces spécialités.

Le 10 octobre 2013, dans le cadre d'une procédure d'appel et après avoir examiné de nouvelles données, le PRAC a conclu que les spécialités à base d'HEA devaient être limitées à une population restreinte de patients. Cette position a été approuvée par le CMDh⁴ qui a proposé des modifications du RCP (en particulier la restriction de l'indication au "traitement de l'hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls est jugée insuffisante"). En France cette information a été publiée sur le site de l'ANSM le 12 novembre 2013 dans un courrier "Informations Sécurité Patients" transmis aux professionnels de santé par les laboratoires sous l'autorité de l'ANSM. Les laboratoires concernés se sont engagés à réaliser des études complémentaires portant sur l'efficacité et la sécurité à long terme de ces médicaments.

Le 30 avril 2014, l'ANSM a publié des rectificatifs d'AMM pour les spécialités à base d'HEA qui fixent de nouvelles indication, posologie, contre-indications et mises en garde. Les rectificatifs d'AMM, précisent également les études complémentaires demandées aux laboratoires (Cf chapitre 11).

Désormais les spécialités à base d'HEA doivent uniquement être utilisées dans le « traitement de l'hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls est jugée insuffisante » et à la dose efficace la plus faible sur une durée la plus courte possible. Le traitement devra être mis en place sous surveillance hémodynamique continue, afin que la perfusion puisse être arrêtée dès que l'objectif hémodynamique est atteint.

Les spécialités à base d'HEA sont désormais contre-indiquées dans les situations suivantes :

- sepsis,
- patients brûlés,
- insuffisance rénale ou thérapie d'épuration extrarénale,
- hémorragie intracrânienne ou cérébrale,
- patients de réanimation (admis en unités de soins intensifs),
- surcharge hydrique,
- œdème pulmonaire,
- déshydratation,
- hypernatrémie sévère ou hyperchlorémie sévère,
- insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance cardiaque congestive,
- coagulopathie sévère,
- transplantation d'organe.

En l'absence de données étayées de sécurité à long terme chez les patients subissant une chirurgie et les patients présentant un traumatisme, le bénéfice attendu de ce traitement doit être soigneusement évalué au regard des incertitudes sur sa sécurité à long terme. Les alternatives thérapeutiques disponibles doivent être envisagées.

D'importantes études cliniques randomisées ont montré une augmentation du risque d'atteinte rénale chez des patients de réanimation, incluant des patients présentant un sepsis. Par conséquent, les HEA ne doivent plus être utilisés chez ces patients.

Une surveillance de la fonction rénale est recommandée chez les patients recevant des spécialités à base d'HEA et leur utilisation doit être interrompue dès les premiers signes d'atteinte rénale.

³ Le PRAC « pharmacovigilance risk assessment committee » est une commissions de l'EMA.

⁴ Le CMDh "Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human", représente les États membres de l'Union européenne. C'est un groupe de l'HMA (Head of medicine Agency), réseau des autorités européennes en matière de médicament.

4.1.2 Réévaluation des HEA par la Commission de la transparence

En mai 2013, la Commission de la transparence a eu connaissance d'effets indésirables rénaux, et de doute sur une surmortalité liés à l'utilisation des HEA.

L'objectif de cette réévaluation est de réévaluer l'intérêt des HEA quant à leurs effets indésirables rénaux et des nouvelles données de mortalité, par rapport aux alternatives et aux besoins thérapeutiques dans la prise en charge d'une hypovolémie par pertes sanguines.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les hypovolémies sont habituellement prises en charge dans un contexte d'urgence ou de réanimation.

L'hypovolémie peut être absolue et résulter d'une hémorragie, de la diminution de la masse plasmatique par pertes hydro-sodiques excessives ou par extravasation d'eau et de sodium vers les tissus interstitiels. L'hypovolémie peut également être relative dans le choc septique, le choc anaphylactique, l'anesthésie générale ou locorégionale ou encore dans certaines intoxications, notamment par des dépresseurs du système nerveux central. Seule l'hypovolémie de cause hémorragique peut être prise en charge par un HEA.

Dans le cas d'une hémorragie importante, une transfusion rapide est souvent indispensable. Cependant dans l'attente de celle-ci ou dans le cas où elle n'est pas indiquée le remplissage vasculaire est nécessaire.

Il existe deux grandes catégories de produits de remplissage : les cristalloïdes dont l'effet est lié à leur osmolalité (solutés salés isotoniques ou hypertoniques, solution Ringer, etc) et les colloïdes, incluant les colloïdes synthétiques (HEA, dextrans, gélatines) et un colloïde naturel, l'albumine. Les colloïdes ont un effet lié essentiellement à leur pouvoir oncotique.

Les colloïdes qui ont l'avantage de nécessiter moins de volume, sont plus rapidement efficaces que les cristalloïdes. Ils ont l'inconvénient de leurs nombreux effets indésirables⁵.

- « Tous les colloïdes exposent au risque allergique mais avec une incidence d'accidents graves ne dépassant pas un pour mille malade. Les gélatines ont le risque allergique le plus élevé, l'albumine et les HEA le moins élevé.
- Les dextrans peuvent être responsables de troubles de l'hémostase.
- La responsabilité de l'albumine n'a jamais été prouvée à ce jour dans un accident de transmission de virus pathogènes actuellement connus, ou d'autre agent transmissible non conventionnel ; cependant, l'albumine étant un dérivé d'origine humaine, le risque biologique ne peut être considéré comme nul.
- La responsabilité des gélatines n'a jamais été prouvée à ce jour dans la survenue d'affections imputables à des agents transmissibles non conventionnels, comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob ; cependant, le risque biologique de ces gélatines qui sont toutes d'origine bovine ne peut être considéré comme nul. »

Les recommandations de la SFAR actualisées en avril 2013 (avant la modification de l'AMM des HEA), étaient les suivantes :

- « L'utilisation de l'albumine n'est justifiée qu'en cas de contre-indication à l'utilisation des colloïdes de synthèse ou en cas d'hypoprotidémie < 35 g/l (non liée à la dilution des protéines plasmatiques par la perfusion préalable de colloïdes artificiels).

⁵ SFAR. Remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues. RPC 1997 Mis en ligne le 16 Décembre 2002 et modifié le 11 Avril 2013. www.sfar.org

- Parmi les colloïdes, il est recommandé d'utiliser les hydroxyéthylamidons qui ont des effets secondaires inférieurs à ceux des gélatines et qui sont d'origine végétale.
- Parmi les cristalloïdes, il est recommandé d'utiliser les cristalloïdes isotoniques et, de préférence, le Ringer lactate, sauf en cas d'insuffisance hépatique patente, de traumatisme crânien sévère ou d'hyperkaliémie. »

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Aux Etats-Unis les HEA sont pris en charge avec des restrictions. Le 25 novembre 2013, la FDA a publié sur son site les conclusions de sa réévaluation des HEA sur la base d'une revue de la littérature⁶. Ses conclusions ont été les suivantes :

Les études indiquent une augmentation de la mortalité et du recours à un traitement substitutif rénal (dialyse ou greffe) chez des patients sévères traités par HEA, y compris des patients en sepsis. Il s'agit d'un effet de classe. La FDA a conclu que les HEA ne doivent pas être utilisés chez ces patients et qu'une alerte (boxed warning) doit informer les patients et les professionnels de santé sur ce risque :

- Ne pas utiliser les HEA chez des patients en état critique, en particulier en cas de sepsis ou d'hospitalisation en unité de soins intensifs.
- Eviter d'utiliser les HEA chez les patients ayant une dysfonction rénale préalable.
- Interrompre le traitement par HEA aux premiers signes d'atteinte rénale.
- Surveiller la fonction rénale pendant au moins 90 jours chez tous les patients, car le recours à une substitution rénale a été observée jusqu'à 90 jours après l'administration d'HEA.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs des HEA sont les autres solutés colloïdes de synthèse : dextran, gélatines, les colloïdes naturels (l'albumine), ainsi que les solutés de la classe des cristalloïdes.

DCI ou CPT	Dénomination	Indication concernée	SMR (ASMR)	Prise en charge
Colloïdes				
dextran	RESCUEFLOW	Traitement initial de l'hypovolémie avec hypotension en rapport avec un état de choc traumatique	important	Collectivités
gélatine	GELASPAN GELOFUSINE	Prophylaxie et traitement d'une hypovolémie relative ou absolue et d'un choc imminent ou avéré	important	Collectivités
	PLASMION	Traitement d'urgence des états de choc		
albumine	ALBUNORM VIALEBEX VIALEBEX YDRALBUM	Restauration et maintien du volume sanguin circulant lorsque la perte de volume a été démontrée et que l'utilisation colloïde est appropriée	important	Collectivités
Cristalloïdes				
Ringer et Ringer lactate	nombreuses spécialités	Hypovolémie	important (ASMR V)	Sécurité sociale et collectivités
solutés de chlorure de sodium isotoniques et hypertoniques	nombreuses spécialités	Hypovolémie	important (ASMR V)	Sécurité sociale et collectivités

⁶ FDA Safety Communication: Boxed Warning on increased mortality and severe renal injury, and additional warning on risk of bleeding, for use of hydroxyethyl starch solutions in some settings. November 25, 2013
<http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/ucm358271.htm>

► Conclusion

Tous les comparateurs cités sont cliniquement pertinents.

08 RECHERCHE DES DONNEES

Cette réévaluation de la classe des HEA s'est appuyée sur les données et les conclusions du PRAC dont les premières conclusions ont été émises en novembre 2013. De plus, la HAS a effectué une recherche bibliographique via PubMed jusqu'à avril 2014.

Par ailleurs, les laboratoires exploitants ont été sollicités pour fournir à la HAS l'ensemble des données cliniques existantes permettant de procéder à la réévaluation du SMR de la classe des HEA et une synthèse présentant les données existantes.

09 DONNEES CLINIQUES

09.1 Données initiales d'efficacité

Les conclusions des données initiales qui ont permis l'inscription des HEA faisant l'objet de la réévaluation en cours, sont présentées dans le tableau 1.

Ces études sont en majorité comparatives par rapport aux premiers HEA inscrits aux collectivités et maintenant radiés. Il s'agit d'études dont la méthodologie est de mauvaise qualité méthodologique, ouverte pour certaine et réalisées sur de petits effectifs. Les critères de jugement étaient des critères intermédiaires ; en particulier, aucune de ces études ne porte sur la mortalité à court terme ou à moyen terme.

09.2 Données de mortalité et de tolérance rénale issues de la littérature

Le point de départ de la réévaluation de la classe des HEA a été la publication de 3 essais en 2008 puis 2012, qui ont montré un surrisque d'atteinte rénale et des doutes sur une surmortalité avec les HEA.

- Une étude allemande (VISEP) publiée en 2008 par Brunkhorst⁷, randomisée ouverte chez des patients hospitalisés en réanimation pour sepsis sévère, a comparé deux à deux d'une part l'insulinothérapie intensive versus l'insulinothérapie conventionnelle et d'autre part un HEA 200/0,5 versus Ringer lactate. Les critères principaux d'évaluation étaient la mortalité à 28 jours et la moyenne du score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). L'essai a été interrompu avant la fin pour des raisons de sécurité. Sur les 537 patients évalués, aucune différence significative entre les 2 groupes n'a porté sur la mortalité à 28 jours ou le score de défaillance d'organe, en revanche, le taux d'insuffisance rénale et de recours à la dialyse a été plus important dans le groupe HEA (10,9%) que dans le groupe Ringer lactate (5,2%) ($p=0,01$).
- En juillet 2012, Perner² a publié une étude scandinave (6S), randomisée en simple aveugle incluant 804 patients hospitalisés en réanimation pour un sepsis sévère, qui a comparé les effets de la perfusion d'HEA ou de Ringer. Le critère principal était le décès ou l'insuffisance

⁷ Brunkhorst FM. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008, 358:125-139

rénale encore dialysée à 90 jours. A 90 jours, 51% des patients traités par HEA et 43% des patients traités par Ringer étaient décédés (RR=1,17, IC95% [1,01-1,36] p=0,03). Les patients encore traités par dialyse pour insuffisance rénale étaient de 22% dans groupe HEA et de 16% dans le groupe Ringer acétate (RR=1,52 IC95% [0,94-2,48] ; p=0,09).

- Une étude australienne CHEST¹, publiée en novembre 2012, randomisée, en aveugle, a inclus 7 000 patients en unités de soins intensifs (inclusion de tous les patients nécessitant un remplissage pour hypovolémie, pendant une période donnée) et comparé le traitement par HEA 130/0,4 à une solution saline. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes sur la mortalité à 90 jours (18% dans le groupe HEA et 17% dans le groupe solution saline, (RR=1,06 IC95% [0,96-1,18] p=0,26). Parmi les critères secondaires, la suppléance rénale a été utilisée chez 7,0% des patients dans le groupe HEA et chez 5,8% des patients dans le groupe solution saline (RR = 1,21 IC95% [1,00-1,45] p = 0,04). Les patients ont présenté une insuffisance rénale (diminution $\geq$ 75% du débit de filtration glomérulaire) dans 10,4% des cas sous HEA et dans 9,2% des cas avec la solution saline (p=0,12).

Pour répondre à la question de la surmortalité chez des patients dans des situations autres que le sepsis, plusieurs méta-analyses ont été publiées en 2013 :

- La méta-analyse canadienne de Zarychanski⁸ a comparé la mortalité et la tolérance rénale des HEA par rapport aux autres solutés de remplissage chez 10 290 patients dans le cadre des urgences ou d'un service de réanimation, incluant sepsis et traumatismes. Les résultats ont montré qu'avec les HEA il y avait une majoration du risque de décès (RR=1,09 IC95% [1,02 – 1,17] I²=0%), une majoration du risque d'insuffisance rénale (RR=1,27 IC95% [1,09 – 1,47] I²=26%), une majoration du risque de suppléance rénale (RR=1,32 IC95% [1,15 – 1,50] I²=0%).
- La méta-analyse de Perel⁹ publiée dans la revue Cochrane a comparé la mortalité lors de l'utilisation des colloïdes par rapport à celle des cristalloïdes chez des patients nécessitant l'administration de soluté de remplissage, en état sévère (traumatisme, brûlure, post opératoire, choc septique), les patients en préopératoire étant exclus. Dans le sous-groupe des études ayant comparé les HEA à un cristalloïde (25 études/9 147 patients) les résultats ont montré un surrisque de décès (RR=1,10 IC95%: [1,02-1,19]).
- Dans la méta-analyse australienne de Gattas¹⁰, les études incluses avaient comparé au moins un groupe recevant un HEA130/0,4 à un autre groupe recevant soit un cristalloïde, soit un autre colloïde, soit un autre HEA de caractéristique différente. Les études retenues avaient inclus des situations péri ou per opératoires et des patients hospitalisés en unité de soins intensifs quel qu'en soit le motif. Les critères de jugement étaient la mortalité et la suppléance rénale.
Dans le sous-groupe des 11 études ayant comparé un HEA 130/0,4 à un cristalloïde, il n'y a pas eu de différence sur la mortalité (RR=1,08 IC95% [0,97-1,21] I²=12,1%) et le recours à la suppléance rénale était plus fréquent dans le groupe traité par HEA 130/0,4 que dans le groupe traité par un cristalloïde (RR=1,27 IC95% [1,10-1,46] I²=0,0%).

Deux des 3 méta-analyses portant sur des situations cliniques variées, ont montré que la mortalité à 90 jours était plus élevée chez les patients traités par HEA que chez des patients traités par cristalloïdes. L'amplitude du risque relatif de surmortalité a été homogène, de l'ordre de 1,1 dans les 3 méta-analyses, quel que soit le contexte clinique.

⁸ Zarychanski R. association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation. JAMA 2013, 309:678-88.

⁹ Perel P. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. 2013 The Cochrane collaboration. www.thecochranelibrary.com

¹⁰ Gattas J. Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0,4 and 130/0,42) in acutely ill patients : systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. Intensive Care Med 2013; 39:558-68

L'étude CRISTAL¹¹ est une étude randomisée ouverte sur 2 857 patients qui a comparé différents colloïdes (gélatine, dextran, HEA ou albumine) à des cristalloïdes (Ringer, solution saline isotonique ou hypertonique). Les patients inclus avaient soit un sepsis, soit un polytraumatisme soit une autre cause de choc hypovolémique. Le critère de jugement primaire était la mortalité à 28 jours et le critère secondaire, la mortalité à 90 jours. A 28 jours, il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes sur la mortalité avec 27% de décès dans le groupe cristalloïde et 25,4% dans le groupe colloïde (RR=0,96 IC95% [0,88-1,04]). A 90 jours, la mortalité a été de 30,7% dans le groupe colloïde et de 34,2% dans le groupe cristalloïde (RR=0,92 IC95% [0,86-0,99]). Cette étude présente cependant des biais (étude ouverte, non comparabilité des groupes en ce qui concerne la prise en charge de l'hypovolémie avant inclusion) et ne permet donc pas à elle seule de contredire les résultats précédents.

Les autres études présentées dans les dossiers des laboratoires et les études plus récentes ne sont pas suffisamment de bonne qualité méthodologique pour être présentées ici ou ne répondent pas aux questions posées par cette réévaluation, à savoir la tolérance rénale et la mortalité. Les principales limites méthodologiques observées sont l'absence de randomisation, un suivi trop court (quelques jours) pour évaluer la mortalité ou un nombre insuffisant de patients pour pouvoir conclure.

09.3 Données d'utilisation des HEA

D'après les données du GERS de 2014, le nombre de poches de VOLUVEN vendues à l'hôpital en 2013 a diminué progressivement, passant de 100 000 poches par mois en janvier 2013 à 34 000 par mois en mars 2014.

PLASMAVOLUME et HYPERHES qui étaient encore commercialisés début 2012, ont cessé leur vente de façon progressive au cours des années 2012-2013.

Les données de vente de RESTORVOL (encore commercialisée à ce jour) à l'hôpital ne sont pas disponibles

010 RESUME & DISCUSSION

Après la réévaluation du rapport bénéfice risque effectué par l'EMA, l'objectif de la réévaluation des HEA par la Commission de la transparence est de réévaluer l'intérêt clinique des HEA au regard de leurs effets indésirables rénaux et des nouvelles données de mortalité par rapport aux besoins thérapeutiques dans la prise en charge d'une hypovolémie par pertes sanguines.

Les données d'efficacité initiales sont de mauvaise qualité méthodologique : faible effectifs, étude ouverte pour certaines et portant sur des critères intermédiaires.

Depuis quelques années de nombreuses études ont été publiées portant sur la tolérance rénale et la mortalité à moyen terme (1 à 3 mois). Tout d'abord, les études VISEP, 6S et CHEST ont permis de conclure que les HEA entraînent un effet rénal délétère dans le cadre du sepsis et chez des patients de réanimation ainsi qu'une surmortalité à 90 jours dans le cadre du sepsis. Sans permettre de conclure, elles ont cependant soulevé un doute quant à l'existence d'une surmortalité liée aux HEA dans toutes les causes d'hypovolémies.

Par la suite en 2013, trois méta-analyses ont étudié la mortalité dans différentes situations d'hypovolémie. Elles confirment toutes les effets des HEA sur un surcroît de recours à la dialyse par rapport à un cristalloïde. Deux d'entre elles montrent une surmortalité (RR=1,09 IC95% [1,02-1,17] et (RR=1,10 IC95% [1,02-1,19], tandis qu'une 3^{ème} méta-analyse retrouve des résultats non

¹¹ Annane D. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. JAMA. 2013 Nov 6;310(17):1809-17

significatifs ($R=1,08$ IC95% [0,97 - 1,21], mais proches du seuil de significativité et peu différents des 2 autres (risque relatif de l'ordre de 1,1).

En octobre 2013, un nouvel essai clinique (CRISTAL), randomisé, ouvert chez 2 857 patients en choc hypovolémique d'origines diverses, est venu contredire les résultats précédents. Les résultats n'ont pas montré de différence sur la mortalité à 28 jours, mais à 90 jours la mortalité était plus élevée avec les cristalloïdes, 30,7% de décès dans le groupe colloïde et 34,2% dans le groupe cristalloïde ($RR = 0,92$ IC95% [0,86-0,99]).

Il n'y a pas de donnée de mortalité ou de tolérance rénale à moyen terme sur l'utilisation des cristalloïdes dans l'indication actuelle des HEA, à savoir l'hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls est jugée insuffisante.

En conclusion, l'ensemble de ces résultats est en faveur d'un surrisque de mortalité à 90 jours associés à l'utilisation des HEA de l'ordre de 1,1 dans le cadre du sepsis et chez des patients de réanimation. Cependant, en l'absence d'étude de mortalité et de tolérance dans l'indication actuelle des hypovolémies dues à des pertes sanguines aiguës, du fait de la publication récente de l'étude CRISTAL, semblant contredire ces résultats, l'extrapolation de la surmortalité démontrée à l'ensemble des situations d'hypovolémie et en particulier à celles de cause hémorragique, pour lesquelles il n'existe aucune étude de tolérance à moyen terme, reste discutable.

011 PROGRAMME D'ETUDES

Des études ont été demandées par l'EMA aux 4 laboratoires qui commercialisent les HEA :

- Deux essais cliniques randomisés de phase IV avec un témoin approprié et des critères d'évaluation cliniquement importants (comme définis à l'annexe IV de la décision de la Commission européenne en date du 19 décembre 2013) pour démontrer l'efficacité et la sécurité dans les périodes périopératoire et post-traumatique.
Le protocole des études doit être soumis à ANSM dans les 6 mois suivant la décision de la Commission Européenne.
Le rapport final de l'étude doit être soumis à l'ANSM avant le 31 décembre 2016.
- Une étude d'utilisation des médicaments dans plusieurs États membres, pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques qui ont été prises.
Le protocole des études doit être soumis aux autorités compétentes dans les 6 mois suivant la décision de la Commission européenne.
Le rapport final de l'étude doit être soumis aux autorités compétentes dans les 24 mois suivant l'acceptation du protocole.

Le titulaire de l'AMM doit soumettre les éléments de base d'un plan de gestion des risques incluant le protocole de l'étude d'utilisation des médicaments et le protocole des essais cliniques randomisés, dans les 6 mois suivant la décision de la Commission Européenne.

La Commission sera attentive aux résultats de ces études.

012 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans les hypovolémies dues à des pertes sanguines aiguës, les cristalloïdes sont utilisés en première intention dans l'attente de la transfusion lorsque celle-ci est nécessaire. Les doses nécessaires à rétablir une volémie satisfaisante sont peu différentes de celles des colloïdes (environ 1,4 fois supérieure).

Il est rare que les cristalloïdes ne permettent pas de rétablir rapidement la volémie. Dans cette situation, il est possible d'utiliser l'albumine ou les HEA. Ces derniers sont réservés à la prise en charge des hémorragies aiguës qui ne relèvent pas de la réanimation et aux hypovolémies secondaires à une intervention chirurgicale particulièrement hémorragique, en l'absence de contre-indication et lorsque le patient ne relève pas d'une réanimation.