

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

5 septembre 2001

VOLUVEN, solution pour perfusion

**500 ml en poche (PVC) de type Perfuflex, suremballée
Boîte de 1 poche.**

FRESENIUS KABI-FRANCE

Hydroxyéthylamidon, Chlorure de Sodium

Date de l'AMM : 4 avril 2001 modifiée le 21 mai 2001

Motif de la demande : inscription Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif : Hydroxyéthylamidon à 6% , chlorure de sodium

Originalité :

- Poids moléculaire de 130 000 daltons
- Taux de Substitution Molaire (TSM) : 0,38 à 0,45

Indication thérapeutique :

Prévention et traitement de l'hypovolémie, notamment quand des apports itératifs sont nécessaires.

Posologie et mode d'administration :

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.

Le traitement est limité à trois jours.

Le premier jour de traitement, la dose d'hydroxyéthylamidon à administrer ne doit pas dépasser 33 ml/kg/24 heures soit 2500 ml de solution pour un patient de 75 kg.

La dose sera ramenée à 20 ml/kg/24 heures les deux jours suivants.

En tout état de cause, la dose cumulée pendant les trois jours de traitement ne doit pas dépasser 80 ml/kg.

Propriétés pharmacocinétiques

Cet hydroxyéthylamidon est d'autant plus dégradé rapidement par les amylases sériques que son taux de substitution molaire est bas. Puis, comme les autres hydroxyéthylamidons, il est éliminé par voie rénale.

La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 12 heures.

Aussi bien après l'administration d'une dose unique que de doses répétées, les concentrations sériques sont inférieures au seuil de détection après 24 heures.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2000)

B	:	Sang et organes hématopoïétiques
05	:	Substituts du plasma et solutions de perfusion
A	:	Sang et dérivés
A	:	Substituts du plasma et fractions protéïques plasmatiques
07	:	Hydroxyéthylamidon

Classement dans la nomenclature ACP

C	:	Système cardiovasculaire
C2	:	Collapsus
P1	:	Substituts volémiques

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus :

Solutions pour perfusion à base d'hydroxyéthylamidon :

- HEAFUSINE 6% (PM 200 000, TSM 0,45-0,55)
- ELOHES 6% (PM 200 000, TSM 0,6-0,66)
- HESTERIL 6% (PM 240 000, TSM 0,43-0,55)

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus :

Les solutions pour perfusion indiquées dans les hypovolémies.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques et données comparatives

- 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.

Les critères secondaires étaient axés sur l'hémostase (pertes sanguines et modification des paramètres de la coagulation)

Efficacité :

Sur le critère principal, l'efficacité des deux hydroxyéthylamidon a été comparable entre les deux groupes pour les deux études.

Sur les critères secondaires :

De multiples paramètres portant notamment sur l'évolution de la concentration de certains facteurs de l'hémostase (facteur VIII, facteur Willebrand), ont été évalués.

Peu de différences ont été observées entre les 2 groupes :

- Les pertes sanguines globales ont été comparables dans les deux groupes dans l'étude 1 ; elles ont été statistiquement plus faibles (dans 1 test sur 2) dans l'étude 2.
- Une moindre influence sur le facteur von Willebrand a été observée dans l'étude 2 (et pas dans l'étude 1) en faveur du VOLUVEN.

- Une moindre influence sur la concentration en facteur VIII a été observée dans l'étude 1 (et pas dans l'étude 2) en faveur du VOLUVEN.

Les autres paramètres de la coagulation étaient comparables entre les deux groupes pour les 2 études.

Effets indésirables :

Dans ces 2 études, aucun effet indésirable n'a été rapporté.

- D'autres études, de méthodologies diverses, portant le plus souvent sur un nombre de patients inférieur à 50, n'étaient pas ces différences sur le facteur VIII et le facteur Willebrand.

- Les données relatives à l'utilisation de VOLUVEN chez des patients ayant une fonction rénale altérée (situation clinique potentielle de sujets hypovolémiques) sont très limitées (1 étude de phase 1 sur 19 patients).

- Une étude de pharmacocinétique non comparative incluant 12 volontaires sains a étudié l'accumulation plasmatique du produit après perfusion quotidienne de 500ml de VOLUVEN 10% pendant 10 jours. Des cinétiques d'élimination superposables à J1 et J10 avec une élimination urinaire du produit de l'ordre de 70% sont en faveur d'une accumulation plasmatique faible du produit.

Service médical rendu

L'hypovolémie constitue une situation clinique pouvant entraîner un risque vital pour le patient.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Le traitement est préventif et curatif.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par la spécialité est important.

Amélioration du service médical rendu

VOLUVEN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à HESTERIL 6%.

Recommandations de la Commission de la Transparence

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