

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis du 8 juin 2005

VOLUVEN, solution pour perfusion

Poche de 500 ml (PVC) de type PERFUFLEX suremballée : CIP : 356 738-0

Laboratoire FRESENIUS KABI FRANCE SA

hydroxyéthylamidon 130 000
sodium (chlorure de)

Médicament non soumis à prescription.

Date de l'AMM : : 4 avril 2001

Date du dernier Rectificatif de l'AMM : 29 octobre 2004 (conditions de conservation)

Cette spécialité est agréée aux Collectivités

(Avis de la Commission du 5 septembre 2001. J.O. du 26 octobre 2001).

Motif de la demande : **Inscription Sécurité Sociale.**

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

hydroxyéthylamidon 130 000¹
sodium (chlorure de)

1.2. Originalité

VOLUVEN (HEA 130/0,4) est un hydroxyéthylamidon (HEA) dont le PM in vivo (70 Kd) est le plus faible des HEA. Mais, cette caractéristique physico-chimique ne se traduit pas par un avantage clinique tangible pour le patient.

1.3. Indications

Les indications de cette solution d'hydroxyéthylamidon (HEA 130/0,4) sont la prévention et le traitement de l'hypovolémie, notamment quand des apports itératifs sont nécessaires.

1.4. Posologie

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 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.
Voluven peut être administré de façon répétée pendant plusieurs jours, en fonction des besoins.

La durée du traitement dépend de la durée et de la sévérité de l'hypovolémie, de l'état hémodynamique et du degré d'hémodilution.

L'expérience clinique à la posologie journalière maximale de 50 ml/kg est à ce jour limitée en cas d'administration pendant des périodes prolongées.

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.

Par sécurité, perfuser lentement les 10-20 premiers ml de solution afin de déceler toute éventuelle réaction anaphylactique.

Une surveillance de la tension artérielle et éventuellement hémodynamique sera effectuée afin d'éviter tout risque de surcharge vasculaire.

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%.

2.1. Classement ATC

B : SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES
B05 : SUBSTITUTS DU SANG ET SOLUTIONS DE PERFUSION
B05A : SANG ET DERIVES
B05AA : SUBSTITUTS DU SANG ET FRACTIONS PROTEIQUES PLASMATIQUES
B05AA07 : Hydroxyéthylamidon.

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Les médicaments de comparaison sont les spécialités à base d'hydroxyéthylamidons (HEA) dont ceux dosés à 6% :

- ELOHES 6% (PM 200 000, TSM = 0,6 - 0,66)
- HEAFUSINE 6% (PM 200 000, TSM = 0,45 - 0,55)
- HEAFUSINE 10%
- HESTERIL 6% (PM 240 000, TSM = 0,43 - 0,55)
- HYPERHES
- LOMOL 10%
- PENTASTARCH 6%
- PLASMOHES 6% et 10%

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les solutions pour perfusion indiquées dans les hypovolémies :

- Les cristalloïdes (CHLORURE DE SODIUM 0,9%, RINGER, RINGER LACTATE)
- Les colloïdes :
 - o Les colloïdes naturels : l'albumine (ALBUMINE HUMAINE BAXTER, OCTALBINE, VIALEBEX).
 - o 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).

Parmi les données cliniques présentées par le laboratoire, seules les études comparatives et randomisées font l'objet d'une présentation dans cet avis.

3.1. Efficacité

3.1.1 Etudes versus gélatine fluide modifiée (GELOFUSINE)

Une étude comparative randomisée ouverte² a porté sur 42 patients de chirurgie abdominale pour lesquels le maintien d'une pression veineuse centrale comprise entre 10 et 14 mm Hg était visé, et ce jusqu'au premier jour post-opératoire.

L'objectif a été d'évaluer l'efficacité hémodynamique et la tolérance hématologique de VOLUVEN en comparaison à GELOFUSINE 4%, lors d'une administration en dose unique.

Résultats

Les patients ont reçu en moyenne 2 430 ml de VOLUVEN ou 2 800 ml de gélatine fluide modifiée, en cours d'intervention et le lendemain de l'intervention (NS).

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement sur les critères évalués.

Conclusion

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.

3.1.2 Etudes versus un autre HEA (HESTERIL)

Lors de l'administration d'une dose unique de VOLUVEN (50 ml/kg)

Deux études cliniques, réalisées en double aveugle, ont comparé l'efficacité de remplissage et la tolérance de VOLUVEN à celles d'HESTERIL 6% chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque (1)³ ou orthopédique (dont le risque hémorragique est important) (2)⁴.

L'efficacité a été évaluée en termes de quantité de colloïd des perfusés (1 et 2), d'évolution des paramètres hémodynamiques et de pression osmotique du colloïd de (2).

Ces deux études ont inclus 59 patients (1) et 100 patients (2).

Aucune différence entre les deux traitements n'a été mise en évidence pour la correction de l'hypovolémie, en termes de quantité totale d'HEA perfusés, de quantité totale d'autres colloïd des perfusés, d'évolution des paramètres hémodynamiques, de pression osmotique du colloïd de, d'apports complémentaires de produits de remplissage, de signes cliniques).

² Haisch G., Boldt J., Krebs C., Kumle B., Suttner S., Schulz A. "The influence of intravascular volume therapy with a new hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0.4) on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery". Anesth. Analg., 2001 ; 565-571

³ Huet R.C.G., Siemons A.W., Baus D., Van Rooyen-Butijn W.T., Haagaars J.A.M., Van Oeveren W., Bepperling F. "A novel hydroxyethyl starch (Voluven®) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery". Can. J. Anesth. 2000 ; 47 (12) : 1207-1215

⁴ Langeron O., Doelberg M., Ang E.T., Bonnet F., Capdevila X., Coriat P. "Voluven®, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5". Anesth. Analg. 2001 ; 92: 855-862

Ont été observé sur les paramètres de coagulation dans le groupe recevant VOLUVEN :

- une moindre augmentation physiologique post-opératoire du facteur von Willebrand dans le groupe recevant VOLUVEN ($p < 0,01$) (1),
- une augmentation plus importante du facteur VIII ($p = 0,04$) dans le bras recevant VOLUVEN (2),
- des transfusions de globules rouges comparables dans une étude (2), ou moins importantes pour l'autre étude (1) dans le bras recevant VOLUVEN,
- des pertes sanguines plus faibles (1,2) dans le bras recevant VOLUVEN,
- une valeur de TCA diminuée dans le bras recevant VOLUVEN (2).

Globalement, ces deux études n'ont pas mis en évidence de différence d'efficacité entre les deux solutions de remplissage VOLUVEN et HESTERIL 6%, après administration d'une dose unique et pendant 24 heures.

Un effet sur la réduction des pertes sanguines dans le groupe recevant VOLUVEN a été observé dans les deux études, mais les transfusions de globules rouges concentrés ont été moins importantes uniquement dans le cadre de la chirurgie cardiaque ($n = 59$). Cet effet inconstant, ne peut pas de plus être quantifié compte tenu des données présentées.

Le compte-rendu de cette étude n'apporte pas d'information sur la taille de l'effet observé sur les paramètres de la coagulation.

Lors de l'administration de doses répétées de VOLUVEN (70 ml/kg)

Dans une étude⁵ (6) comparative, randomisée et en double-aveugle, VOLUVEN a été comparé à HESTERIL 6% associé à l'albumine 5%, la posologie maximale ayant été fixée à $70 \text{ ml kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ dans les deux groupes chez des patients traumatisés crâniens. Cette étude a évalué l'influence de doses répétées de VOLUVEN sur l'hémostase, mais aussi sur la fonction rénale (6) et le prurit (7, 8). L'efficacité clinique faisait aussi partie des critères évalués.

Les critères d'évaluation ont été :

Efficacité :

- Durée de ventilation
- Durée de remplissage
- Nombre de patients avec hypertension intracrânienne
- Quantité de colloïdes administrés
- Hémostase

Tolérance :

- Hémostase
- Fonction rénale
- Recours aux produits sanguins

L'analyse a concerné 31 patients traumatisés crâniens admis en soins intensifs, ayant reçu en moyenne pendant 16 jours (1 à 28) une dose moyenne cumulée de 19 litres (6 à 66) de VOLUVEN ou de 22 litres (6 à 47) d'HESTERIL 6% associé à 7 litres (1 à 15) d'albumine. Dans les 2 groupes, la posologie maximale a été de $70 \text{ ml kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$.

⁵ Neff T.A., Doelberg M., Jungheinrich C., Sauerland A., Spahn D.R., Stocker R. "Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury". Anesth. Analg. 2003 ; 96 : 1453-1459

Résultats :

Aucune différence entre les deux bras n'a été mise en évidence en termes de :

- volumes moyens perfusés (19 litres d'HEA 130/0.4 dans le groupe traité par VOLUVEN versus 22 litres d'HEA 200/0.5 et 7 litres d'albumine dans le groupe traité par HESTERIL,
- de taux de mortalité (25% versus 20%).
- de recours aux produits sanguins (transfusions de globules rouges, plaquettes, plasma frais congelé, fibrinogène) ;
- de clairance de la créatinine : aucune altération de la fonction rénale n'a été observée au cours de l'étude.

- VOLUVEN a été supérieure à HESTERIL pour :

- le nombre de jours de ventilation : 9,6 jours versus 15,7 jours ($p < 0,01$),
- le nombre de jours de traitement : 6,3 jours versus 11,3 jours ($p < 0,01$),
- le nombre de patients avec hypertension intracrânienne > 35 mmHg : 3/16 versus 12/15 ($p < 0,01$)
- les paramètres de la coagulation (facteur VIII, facteur von Willebrand, cofacteur de la Ristocétine) (les données présentées ne permettent pas d'apprécier ce résultat)
- le nombre de jours en unités de soins intensifs : 12.7 jours versus 19.5 jours ($p < 0,05$)

Conclusion

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 colloïd des transfusés, la mortalité, et le recours à une transfusions de produits sanguins ont été comparables entre les deux bras.

L'évolution des paramètres de la coagulation chez les 30 patients a été en faveur de VOLUVEN. Aucune altération de la fonction rénale n'a été observée.

Globalement, il n'a pas été observé de différence clinique en termes de tolérance entre les deux groupes de traitement (cependant la taille des effectifs est limitée à 30 patients).

3.2. Effets indésirables

Trois études ont comparé la tolérance (critère principal) de VOLUVEN à celles d'un autre médicament destiné à traiter l'hypovolémie :

- Deux études comparatives randomisées ouvertes portant sur 101 patients de chirurgie cardiaque⁶ (3) et de chirurgie urologique majeure⁷ (5) ont évalué la tolérance d'une administration unique à dose élevée de VOLUVEN (jusqu'à 45 ml/kg chez 61 patients (3) et de 50 ml/kg chez 40 patients (5)) comparé à HESTERIL (jusqu'à 33 ml/kg (3) ou 30 ml/kg (5)) sur : paramètres de la coagulation, pertes sanguines péri-opératoires, paramètres hémato-biochimiques et tolérance clinique (prurit).

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux traitements.

⁶ Frey L. "Safety of high dose volume substitution with 6% hydroxyethyl starch HES 130/0.4 in cardiac surgery", Rapport clinique (2001)

⁷ Ellger B., Freyhoff J., Vogt M., Van Aken H., Marcus M.A.E., Booke M. "High dose volume replacement using HES 130/0.4 during major surgery does not alter coagulation". Eur. J. Anesthesiol. 2002 ; 19 (supp.24) : 77

- Une étude⁸ comparant VOLUVEN à un cristalloïde a été réalisée avec des doses cumulées importantes. 40 patients ayant eu un accident vasculaire cérébral ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit VOLUVEN soit un cristalloïde (Jonosteril) à la posologie de 500 ml la 1^{ère} heure puis 1500 ml/j pendant 4 jours.

L'objectif de cette étude a été l'exploration de l'hémostase ainsi que l'étude de la tolérance biologique et clinique (prurit).

Les résultats ont été les suivants :

- tolérance clinique et biologique comparable dans les deux groupes,
- évolution comparable des paramètres de l'hémostase (plaquettes, TCA, TP, fibronectine, facteur VIII, vWF : Ag et vWF : RcoF) mesurés jusqu'à J5.

VOLUVEN administré à une dose cumulée de 6 500 ml s'est révélé comparable aux cristalloïdes en termes d'influence sur l'hémostase et d'incidence du prurit.

Sur la base du PSUR du médicament (Periodic Safety Update Report de juin 1999 à janvier 2004), si l'on considère qu'un patient a reçu une dose moyenne de 2 litres de VOLUVEN par jour et ceci pendant un jour, on peut considérer qu'environ 3.046.762 patients ont été traités avec ce médicament. En rapportant le nombre de notifications de pharmacovigilance au nombre de patients traités, le nombre des effets secondaires notifiés a été très faible (0.0033%).

L'évaluation globale des données de Pharmacovigilance (cas de la littérature scientifique et notifications auprès des Autorités de santé) n'a pas mis en évidence de nouveaux effets indésirables en relation avec l'administration de VOLUVEN.

Il a été observé dans quelques études, portant sur des effectifs de taille limitée, une moindre influence sur les paramètres de la coagulation, en comparaison aux autres HEA.

Conclusion

Au vu des données présentées, VOLUVEN présente un profil de tolérance clinique qui ne diffère pas de celui d'HESTERIL.

3.3. Conclusion

Dans plusieurs études cliniques dont la taille de l'effectif était limitée, VOLUVEN a montré une efficacité de remplissage en termes de quantité de colloïdes perfusés comparable à celle d'HESTERIL.

Les données présentées ne permettent pas de se prononcer sur la comparaison à un traitement par gélatine modifiée fluide.

Il est à noter que l'effet de ces médicaments sur la volémie est conditionné par la substitution molaire, le poids moléculaire moyen et la concentration, mais aussi la posologie et la vitesse de perfusion (cf. RCP).

Compte tenu du recul dont on dispose sur l'utilisation de ce médicament, le profil de tolérance d'HESTERIL semble comparable à celui des autres hydroxyéthylamidons.

Les caractéristiques physico-chimiques et pharmacocinétiques de VOLUVEN ne semblent pas se traduire par un avantage clinique tangible pour la majorité des patients.

Le prurit est un effet indésirable occasionnel connu après administration prolongée de doses élevées d'hydroxyéthylamidons et des réactions anaphylactiques peuvent survenir.

Des troubles de l'hémostase à type de maladie de Willebrand (se traduisant par un allongement du TCA, du temps de saignement et une diminution des taux du complexe VIIIc/vWF) ont été observées avec d'autres hydroxyéthylamidons (cf. RCP).

⁸ Grauer M.T., Baus D., Woessner R., Bepperling F., Kahles T., Georgi S., Bianchi O, Treib J.

"Effects on general safety and coagulation after long-term, high-dose volume therapy with 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with acute ischemic stroke. Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study". Critical Care 2001 ; 5 (suppl.1) : P 115

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu / réévaluation du service médical rendu

- Les situations d'hypovolémie engagent le pronostic vital à court terme.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de l'hydroxyéthylamidon est important.
- Cette spécialité est un médicament de première ou deuxième intention.
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le service médical rendu par *VOLUVEN, solution pour perfusion* est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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

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).

(Réf : 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).

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 secondaires moindres que ceux des gélatines et qui sont d'origine végétale. 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.

Les HEA ont un fort pouvoir d'expansion volémique et une efficacité prolongée.

Parmi les HEA, VOLUVEN représente une alternative supplémentaire pour le prescripteur, sans avantage clinique démontré par rapport aux autres médicaments de cette classe.

En médecine de ville, la prescription d'un produit de remplissage (d'un cristalloïde ou d'un colloïde) est envisageable dans un contexte d'urgence (patient traumatisé, grands brûlés, ...). Les médecins prescripteurs sont les médecins de brigades de sapeurs pompiers, les médecins urgentistes (SAMU, SMUR) et les médecins généralistes (principalement ceux exerçant en milieu rural). Ces médicaments peuvent donc faire partie de la trousse

d'urgence du médecin généraliste (il ne nécessite pas pour autant d'être inscrit sur la liste de médicaments remboursables aux assurés sociaux).

4.4. Population cible

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

En ville, la Commission ne dispose pas de donnée permettant d'évaluer la population cible relevant d'un traitement par VOLUVEN.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.