



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

25 juin 2008

RESTORVOL 6%, solution pour perfusion
500 ml en poche ECOBAG (polypropylène/PE/ polyester) suremballée, boîte de 20
(CIP : 383 844-2)

Laboratoire B BRAUN MEDICAL SAS

Hydroxyéthylamidon
Chlorure de sodium

Date de l'A.M.M. : 15 février 2008 (procédure d'enregistrement nationale)

Motif de la demande : inscription Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Hydroxyéthylamidon (HEA 130/0,42)

Chlorure de sodium

Sodium 154 mmol/l

Chlorures 154 mmol/l

Osmolarité théorique : 309 mOsm/l

Taux de substitution molaire (TSM) : 0,42

Poids moléculaire moyen 130 000 Da

Titration acide : <1,0 mmol/l

pH : 4,0-6,5

1.2. Indications

« Prophylaxie et traitement des hypovolémies, notamment quand des apports itératifs sont nécessaires ».

1.3. Posologie

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.

Posologie journalière maximale :

Le premier jour de traitement, la dose de Restorvol 6% à administrer ne doit pas dépasser 33 ml/kg/24 heures soit 2 500 ml de solution pour un patient de 75 kg. La dose sera ramenée à 20 ml/kg/24 heures les deux jours suivants.

Restorvol 6 % 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 sur des périodes prolongées.

L'efficacité et la sécurité de Restorvol 6 % n'ont pas été étudiées chez l'enfant.

Mode d'administration

Voie intraveineuse stricte, en perfusion.

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

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) :

- 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 gélatines 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

Une étude clinique a comparé RESTORVOL 6% à un HEA 200/0,5 en chirurgie gynécologique². Aucune étude clinique n'a comparé RESTORVOL à VOLUVEN, HEA de composition la plus proche.

Notes :

- Une étude contrôlée randomisée en double-aveugle réalisée chez 40 patients en chirurgie coronarienne³ a comparé les paramètres hémodynamiques entre RESTORVOL et un HEA 200/0,5. Les données sont publiées sous forme d'un abstract et ne fournissent pas de résultat quantitatif. Les résultats de cette étude ne sont donc pas commentés.

- Une étude a comparé l'efficacité volémique et la tolérance d'un HEA 130/0,42 (RESTORVOL 6%) à celles d'un HEA 200/0,5 chez des patients bénéficiant d'une chirurgie urologique majeure. Il n'a pas été observé de différence entre les volumes administrés de RESTORVOL et de l'HEA 200/0,5. Les résultats de cette étude ayant été communiqués sous forme d'abstract⁴, ils ne sont pas commentés.

Résumé de l'étude ayant comparé RESTORVOL 6% 130/0,4 à une HEA 6% 200/0,5 en chirurgie gynécologique²

Objectif : comparer les effets de RESTORVOL 6% (130/0,4) et d'un HEA 6% 200/0,5 sur le maintien des paramètres hémodynamiques chez des patientes bénéficiant d'une chirurgie gynécologique majeure.

Méthode : il s'agit d'une étude comparative versus HEA 200/0,5, randomisée en double aveugle chez 60 patientes bénéficiant d'une chirurgie gynécologique et susceptibles de recevoir une solution de remplissage vasculaire (HEA) en péri-opératoire.

Le critère de jugement a été le volume d'HEA nécessaire au maintien des paramètres hémodynamiques entre l'induction de l'anesthésie et les 6 heures suivant l'intervention.

L'équivalence entre les volumes moyens administrés des deux HEA a été testée. Elle était admise si la différence des volumes moyens $Vol_{RESTORVOL} - Vol_{HEA STANDARD}$ était inférieure à 500 ml.

Les critères secondaires ont été des paramètres hémodynamiques, hématologiques, de coagulation, les besoins en sang ou substituts sanguins et les volumes de pertes sanguines et de fluides.

Résultats :

Entre l'induction de l'anesthésie et les 6 heures post-opératoire, le volume moyen d'HEA administré a été de $1\ 224 \pm 544$ ml dans le groupe RESTORVOL et de $1\ 389 \pm 610$ ml dans le groupe HEA 200/0,5. D'après la marge d'équivalence fixée dans cette étude, l'équivalence entre les deux solutions d'HEA pour le critère « volume de la solution de remplissage vasculaire administrée » est établie.

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux HEA pour les paramètres hémodynamiques, qui ont été maintenus au cours de l'étude, et pour les besoins en transfusion sanguine ou substituts sanguins.

Il n'a pas été observé de différence sur les autres critères.

² Sander O. and al ; Equivalence of hydroxyethyl starch HES 130/0,4 and HES 200/0,5 for perioperative volume replacement in major gynaecological surgery. Acta Anaesthesiologica Scand 2003 ; 47 : 1151-1158.

³ Pscheidl E. Priming solutions for cardiopulmonary bypass : effects of two different hydroxyethyl starches on fluid balance and hemostasis. European Journal of Anaesthesiology ; 2002 ; 19 (Suppl 24, abstract) : 77.

⁴ Heinze H and al. Comparison of perioperative volume requirements of HES 130/0,42 and HES 200/0,5 in major urological surgery. European Journal of Anaesthesiology ; 2005 ; 22 (Suppl 34, Abstract) : 78.

3.2. Tolérance

D'après les données du RCP et celles présentées par le laboratoire, le profil de tolérance de RESTORVOL 6% semble ne pas différer 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, des troubles hépatobiliaires ; plus rarement, un prurit lors d'administration répétée de doses élevées d'HEA.

A noter que, selon le RCP, l'utilisation d'un HEA de poids moléculaire (> 200 000 Da) et de taux de substitution molaire (> 0,62) plus élevés a montré une toxicité rénale chez les malades septiques sévères.

3.3. Conclusion

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.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les situations cliniques justifiant le recours à RESTORVOL 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 RESTORVOL par rapport aux autres solutés de remplissage.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de RESTORVOL 6% est important.

Le service médical rendu par RESTORVOL 6% est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

RESTORVOL 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) »⁵.

« 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.

Parmi les HEA, RESTORVOL représente un moyen thérapeutique supplémentaire pour le prescripteur.

⁵ 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.

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.

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.