



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 mai 2013

HYDRAPERF, solution pour perfusion

Boîte de 1 poche de 500 ml (CIP : 34009 222 568 3 2)

Boîte de 20 poches de 500 ml (CIP : 34009 222 571 4 3)

Laboratoire AGUETTANT

DCI	Glucose monohydraté, chlorure de sodium
Code ATC (2012)	B05BB02 (substituts du plasma et solutions pour perfusion)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) pour la boîte de 1 poche Collectivités (CSP L.5123-2) pour les boîtes de 1 et 20 poches
Indications concernées	« - Réhydratation lorsqu'il existe une perte d'eau supérieure à la perte en chlorure de sodium et autres osmoles - prévention des déshydratations intra et extracellulaires - véhicule pour apport thérapeutique lors de compensation de diurèse abondante sans surcharge glucidique. »

SMR	Le SMR est important dans les indications de l'AMM.
ASMR	HYDRAPERF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres solutions pour perfusion à base de glucose et/ou de chlorure de sodium notamment utilisées pour la réhydratation et la prévention de la déshydratation.
Place dans la stratégie thérapeutique	HYDRAPERF est un médicament de première intention.
Recommandations	Avis favorable à l'inscription de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux (B/1) et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (B/1 et B20) dans les indications et aux posologies de l'AMM.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date initiale : 27 février 2006
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet
Classement ATC	2012 B Sang et organes hématopoïétiques B05 Substituts du sang et solution de perfusion B05B Solutions intraveineuses B05BB Solutions modifiant le bilan électrolytique B05BB02 électrolytes avec hydrates de carbone

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription d'HYDRAPERF sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux (B/1) et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (B/1 et B/20). Une AMM nationale a été octroyée à HYDRAPERF depuis plus de 7 ans sous la dénomination GLUCOSE 2,5% CHLORURE DE SODIUM 0,45% AGUETTANT. Ce produit n'a jamais été exploité.

Ce médicament peut être administré par voie intraveineuse pour toutes ses indications. La rubrique "posologie" de l'AMM précise que la perfusion sous-cutanée peut être mise en place dans le traitement des déshydratations modérées des personnes âgées. Il s'agit de la seule spécialité ayant dans son AMM cette voie d'administration possible.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« - Réhydratation lorsqu'il existe une perte d'eau supérieure à la perte en chlorure de sodium et autres osmoles
- prévention des déshydratations intra et extracellulaires
- véhicule pour apport thérapeutique lors de compensation de diurèse abondante sans surcharge glucidique. »

04 POSOLOGIE

« Perfusion intraveineuse par voie périphérique ou perfusion sous-cutanée, en fonction du poids, de l'âge, de l'état clinique, des besoins en eau et en glucose.

La posologie de la perfusion intraveineuse chez l'adulte est de 500 à 3000 ml/24 heures.

La perfusion sous-cutanée peut être mise en place dans le traitement des déshydratations modérées des personnes âgées.

En général, elle ne dépasse pas 1500 ml/24 heures sur un site d'injection, ou 3000 ml/24 heures sur deux sites d'injections simultanés.

Un débit de 1 ml/min est recommandé pour diminuer le risque d'œdème local. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les solutions pour perfusion à base de glucose et/ou de chlorure de sodium sont notamment utilisées pour la réhydratation et la prévention de la déshydratation. Il en existe de nombreuses spécialités. Ces solutions sont généralement administrées par voie intraveineuse, notamment en cas de situation d'urgence ou des situations où le pronostic vital peut être engagé (déshydratation sévère, acidocétose, antibiothérapie,...).

La perfusion par voie sous-cutanée (hypodermoclyse) est réservée aux déshydratations légères ou modérées ou à la prévention des déshydratations lorsque la voie orale ne peut être employée¹. Cette présentation est la seule ayant l'AMM pour cette voie d'administration.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Il s'agit des spécialités à base de glucose à 2,5% ou 5%, ou à base de chlorure de sodium à 0,9%, ainsi que des solutions associant glucose et chlorure de sodium.

Ces spécialités ont un service médical rendu important. Il n'existe pas de différence entre elles en termes d'amélioration du service médical rendu.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

La prévention et le traitement de la réhydratation sont généralement réalisés par voie intraveineuse à l'aide de solutions à base de glucose et/ou de chlorure de sodium. Leur efficacité est bien établie.

L'hypodermoclyse à l'aide de ces solutions est également connue depuis plusieurs dizaines d'années.

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude ayant comparé le « confort de la technique » administrée par voie sous-cutanée (SC) et à celui par voie intraveineuse (IV), dans le traitement des déshydratations modérées de personnes âgées.

7.1.1 Etude Slesak²

Cette étude randomisée monocentrique ouverte en 2 groupes parallèles (2 voies d'administration : SC et IV) a évalué le « confort de la technique » mesuré par le personnel soignant et par les patients. Elle a été réalisée dans un service de gériatrie en Allemagne et a inclus 96 patients âgés en moyenne de 85 ans.

Les patients ont été randomisés en 2 groupes : 48 ont été traités par voie sous-cutanée et les 48 autres par voie intraveineuse. La solution perfusée a été composée de sérum glucosé à 5% et d'électrolytes à une concentration semi-isotonique (Iono-K[®]). La durée médiane de

¹ Les bonnes pratiques de soins en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. Direction Générale de la Santé, Société Française de Gériatrie et Gérontologie. Octobre 2007, 46-47

² Slesak G et al, Comparison of subcutaneous and intravenous rehydration in geriatric patients: a randomised trial. J Am Geriatr Soc 2003; 51:155-60.

la réhydratation a été de 6 jours, quelle que soit la technique utilisée. Chaque jour 1 000 ml ont été perfusés par voie veineuse et 750 ml par voie sous-cutanée.

Le confort de la technique a été évalué séparément par le personnel soignant et par les patients sur une échelle de 1 (très mauvais) à 6 (très bon). La publication ne fournit pas de précision ni d'argumentation concernant la pertinence de cette échelle.

Aucune différence significative de « confort » entre les 2 techniques n'a été observée pour les patients. Le confort de la perfusion sous-cutanée a été plus élevé pour le personnel soignant. (Les valeurs moyennes des groupes traités par voie SC ou IV ne sont pas disponibles).

Treize patients du groupe réhydraté par voie sous-cutanée ont été traités dans un second temps par une perfusion veineuse, pour pouvoir injecter des médicaments (11 cas) ou du fait d'une trop faible résorption de la solution perfusée par voie sous-cutanée (2 cas).

Dans le groupe réhydratation par voie IV, chez 17 patients, la perfusion a été remplacée par une perfusion sous-cutanée, du fait de l'impossibilité de maintenir l'accès veineux (8 cas), des déplacements répétés du cathéter intraveineux (5 cas) ou du refus de patients ou des soignants (4 cas).

Conclusion

Cette étude a évalué le confort de la technique de la voie sous-cutanée par rapport à celui de la voie intraveineuse pour l'administration de glucose associé à du chlorure de sodium chez des patients âgés. Elle n'a pas reposé sur des critères cliniques.

Il n'y a pas eu de différence entre les 2 techniques selon l'échelle de confort évaluée par le patient mais une différence a été observée par le personnel soignant sur cette même échelle. La pertinence de cette différence est difficilement appréciable compte tenu de l'absence de validation de l'échelle employée.

Il n'y a donc pas de données sur l'effet de ces modalités de réhydratation sur des critères de morbidité ou de mortalité.

07.2 Tolérance

Selon le RCP en vigueur, les effets indésirables suivants peuvent être rencontrés : « hyperglycémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypophosphatémie, hyperlactatémie, polyurie.

Des effets indésirables peuvent être associés à la technique d'administration elle-même, comprenant : fièvre, douleur, réaction locale ou infection au niveau du site d'injection, irritation veineuse, thrombose veineuse ou phlébite s'étendant à partir du site d'injection, extravasation et hypervolémie. »

Une mise en garde précise que « la compatibilité du médicament avec la voie sous-cutanée doit être vérifiée :

- si un traitement prolongé est nécessaire, rechercher un œdème résiduel après chaque perfusion et, s'il existe, changer le lieu d'administration
- chez les insuffisants cardiaques, la perfusion doit être prudente et réalisée à débit lent
- en cas de douleur, toujours ralentir la perfusion, s'assurer que l'aiguille n'est pas au contact du muscle (elle ne peut alors être mobilisée) et vérifier la qualité du liquide injecté. »

07.3 Résumé & discussion

Il n'y a pas eu de données fournies sur la réhydratation par voie IV avec HYDRAPERF, cependant, les solutions de glucose, de chlorure de sodium ou celles associant ces composants ont démontré leur efficacité pour la prise en charge des déshydratations et leur prévention.

La perfusion par voie sous-cutanée (hypodermoclyse) est utilisée (hors AMM), en particulier chez les personnes âgées, depuis de nombreuses années pour prévenir ou traiter la déshydratation légère à modérée.

Les données d'une étude clinique n'ont démontré que le confort de la méthode appréciée par les soignants. Elle n'a pas été conçue pour mettre en évidence un avantage clinique (sur des critères de morbidité ou de mortalité) de la voie sous-cutanée par rapport à la voie intraveineuse, en particulier chez la personne âgée.

Des effets indésirables spécifiques de la voie d'administration sous-cutanée peuvent être observés, tels que douleur dans la zone d'injection, œdème, hématome.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les médicaments à base de glucose et/ou de chlorure ont une efficacité bien établie dans le traitement et la prévention des déshydratations³. Leur administration s'effectue par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée (jusqu'à présent non validée par une AMM excepté pour HYDRAPERF).

La réhydratation par voie parentérale est une alternative à la voie orale quand la coopération du patient ne peut être assurée. Elle est notamment employée pour réhydrater sans urgence les patients confus à condition qu'ils ne soient ni sévèrement déshydratés ni en état de choc. L'hypodermoclyse est notamment employée chez la personne âgée⁴. Cette administration sous-cutanée est réalisée en prévention ou en traitement de la déshydratation lorsque la voie orale n'est pas possible et lorsque l'accès à la voie veineuse est difficile. HYDRAPERF est la seule solution pour perfusion à disposer d'une mention dans son AMM qui indique que l'administration sous-cutanée est possible.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission conclut :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les situations cliniques associées à une déshydratation sont, le plus souvent, des pathologies complexes et graves, menaçant le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités sont utilisées à titre préventif ou curatif.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables dans les indications de l'AMM est important.

³ Les bonnes pratiques de soins en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. Direction Générale de la Santé, Société Française de Gériatrie et Gérontologie. Octobre 2007, 46-47

⁴ Evaluation des dispositifs médicaux pour la perfusion à domicile. Haute Autorité de Santé. Septembre 2010.

► Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses lorsque le médicament est administré par voie intraveineuse. HYDRAPERF est la seule solution pour perfusion qui a la possibilité d'être administré par voie sous-cutanée dans le traitement des déshydratations modérées des personnes âgées dans son AMM.

► C'est un médicament de première intention.

► Intérêt de santé publique :

La déshydratation est la perturbation métabolique la plus fréquente chez la personne âgée tant à domicile qu'en institution. Il est estimé que 25% des personnes âgées fébriles en institution présentent une déshydratation souvent à l'origine d'un transfert en milieu hospitalier⁵. Le vieillissement physiologique rend la personne âgée particulièrement sensible aux variations hydroélectriques (réduction de l'eau totale, hypodypsie, altération de la fonction rénale,...). Elle est de mauvais pronostic en l'absence d'une prise en charge précoce. Les troubles hydro-électrolytiques peuvent en effet être à l'origine de complications parfois graves et pluri-viscérales (confusion, troubles neurologiques, chute, accidents vasculaires artériels, thromboses veineuses, infections, ...).

Le fardeau associé aux déshydratations peut donc être considéré comme modéré en France. Celui des patients relevant de l'indication d'HYDRAPERF, notamment par voie sous cutanée, est faible en raison de l'indication restreinte à la réhydratation des sujets âgés légèrement ou modérément déshydratés, ou en prévention d'une déshydratation chez des patients à risque.

La prévention et le traitement de la déshydratation notamment chez la personne âgée constitue un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le cadre de mesures sanitaires de protection des personnes à risque établies après l'épisode caniculaire de 2003 et ses conséquences sanitaires (Plan canicule).

Au vu des données disponibles issues de la littérature comparant la voie sous-cutanée - moins invasive et intéressante chez les sujets âgés dont le capital veineux est souvent altéré - à la voie intraveineuse, il n'est pas démontré d'impact supplémentaire de la spécialité HYDRAPERF en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie. Toutefois, un bénéfice en termes de confort pour le patient légèrement ou modérément déshydraté est vraisemblable.

La spécialité HYDRAPERF utilisée dans le cadre de la technique d'administration dite hyperdermoclyse pourrait théoriquement avoir un impact positif sur l'organisation des soins. Son utilisation en milieu non hospitalier (domicile ou maison de retraite) permettrait parfois de réduire le recours à l'hospitalisation et les risques associés chez les personnes âgées (perte d'autonomie, escarre, dénutrition, trouble du comportement, surinfection, régression...). Toutefois, cet impact est aujourd'hui très limité compte tenu d'un usage médical établi de solutions glucosales disponibles depuis de nombreuses années.

En conséquence, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité HYDRAPERF.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par HYDRAPERF est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux (B/1) et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (B/1 et B20) dans les indications et aux posologies de l'AMM.

⁵ WeinbergAD et al. Dehydration and death during febrile episodes in the nursing home. J Am Geriatr Soc 1994; 42: 968-71.

► Taux de remboursement proposé : 65%

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

HYDRAPERF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres solutions pour perfusion à base de glucose et/ou de chlorure de sodium notamment utilisées pour la réhydratation et la prévention de la déshydratation.

09.3 Population cible

La population cible d'HYDRAPERF est celle des patients devant bénéficier d'une prévention ou d'un traitement de déshydratation lorsque la voie orale n'est pas possible et qu'un médicament doit donc être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

A cette population s'ajoute celle des patients qui ont besoin d'un véhicule pour l'apport d'un médicament par voie intraveineuse lors de compensation de diurèse abondante sans surcharge glucidique.

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible pour quantifier ces populations.

010 **Recommandations de la Commission**

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.