

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

protéines plasmatiques humaines (groupe AB)

OCTAPLASLG,

poudre et solvant pour solution pour perfusion

Inscription : Primo-inscription

Complément de gamme

Adopté par la Commission de la transparence le 22 novembre 2023

→ Tout âge

→ Secteur : Collectivités

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « les situations d'urgence pour tout patient présentant un choc hémorragique ou dans une situation à risque de transfusion massive conduisant à un déficit complexe en facteurs de coagulation tels que les coagulopathies »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>OCTAPLASLG, poudre (plasma lyophilisé – groupe sanguin AB) est une alternative thérapeutique de 1^{ère} intention aux plasmas déjà disponibles (plasma lyophilisé et PFC), uniquement autorisée dans « les situations d'urgence pour tout patient présentant un choc hémorragique ou dans une situation à risque de transfusion massive conduisant à un déficit complexe en facteurs de coagulation tels que les coagulopathies ».</p> <p>Au même titre que le plasma lyophilisé déjà disponible (statut PSL), ce nouveau plasma lyophilisé (1^{er} sous statut médicament) est adapté aux situations d'urgences vitales transfusionnelles en cas d'indisponibilité de plasma frais décongelé dans un délai compatible avec la qualité de la prise en charge : leurs modalités de conservation et de reconstitution réduisent les contraintes logistiques liées aux PFC, et ils peuvent être administrés sans disponibilité des résultats de phénotypage érythrocytaire du patient.</p> <p>A noter que les études cliniques disponibles menées en milieu civil, notamment en France, ne permettent pas de conclure sur l'impact sur la morbi-mortalité de l'apport pré-hospitalier de plasma.</p>
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

<p>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</p>	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence d'étude clinique ayant évalué ce plasma lyophilisé en comparaison aux autres plasmas déjà disponibles en France (plasma lyophilisé et PFC), - des différentes études cliniques réalisées dans des situations d'urgences transfusionnelles visant à évaluer l'impact de l'apport de plasma sur la morbi-mortalité, qui ne permettent pas de conclure à un bénéfice du plasma (plasma lyophilisé ou PFC) versus sérum physiologique en pré-hospitalier, ni à un bénéfice du plasma lyophilisé versus PFC dans les situations intra-hospitalières, <p>la Commission de la transparence estime qu'OCTAPLASLG, poudre et solvant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique incluant les plasmas actuellement disponibles (plasma lyophilisé et PFC).</p>
<p>Population cible</p>	<p>L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission pour la spécialité OCTAPLASLG, solution pour perfusion (PFC) en 2016.</p> <p>A noter néanmoins que les indications AMM du PFC OCTAPLASLG sont plus larges que celles de ce complément de gamme sous forme lyophilisée dont l'utilisation est uniquement autorisée dans les situations d'urgence chez les patients en choc hémorragique ou dans les situations à risque de transfusion massive. A ce jour on ne dispose d'aucune donnée épidémiologique permettant d'estimer la population cible dans ce périmètre restreint.</p>

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Prise en charge actuelle	5
2.2 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etudes cliniques spécifiques à OCTAPLASLG, poudre	10
3.2.2 Etudes cliniques ayant évalué l'intérêt du plasma dans la prise en charge pré-hospitalière	10
3.2.3 Etudes cliniques françaises ayant évalué l'intérêt du plasma lyophilisé dans la prise en charge intra-hospitalière	16
3.3 Profil de tolérance	16
3.3.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	16
3.3.2 Données issues du PSUR	17
3.4 Données d'utilisation	17
3.5 Modification du parcours de soins	17
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	20
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5 Population cible	22
5.6 Autres recommandations de la Commission	23

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'un complément de gamme
Précisions	<p>Cette nouvelle spécialité OCTAPLASLG poudre et solvant pour solution pour perfusion est un complément de gamme sous forme lyophilisée d'OCTAPLASLG, solution en poches, qui est un plasma frais congelé (PFC) différencié par groupe sanguin ABO, déjà inscrit sur la liste des collectivités. Ces deux spécialités ont obtenu une AMM européenne décentralisée dans des indications strictement identiques.</p> <p>Pour rappel, dans son avis du 20 juillet 2016, la Commission a octroyé à la spécialité OCTAPLASLG, solution en poche (PFC) un SMR important et une ASMR V par rapport aux plasmas sous statut de produit sanguin labile (PSL) actuellement disponibles¹.</p> <p>Il s'agit du 1er plasma lyophilisé à avoir l'AMM en France (on dispose déjà du plasma lyophilisé produit par le CTSA sous statut de PSL).</p> <p>Seule la spécialité de groupe sanguin AB est concernée par cette demande, issue d'un mélange important de dons d'aphérèse (de l'ordre de 600 dons) du même groupe sanguin AB, permettant ainsi une utilisation universelle chez les patients quel que soit leur groupe sanguin.</p> <p>La durée de reconstitution du produit à température ambiante est d'environ 15 minutes. Elle permet d'obtenir avec 190 mL de solvant, une solution contenant 45 à 70 mg/mL de protéines plasmatiques humaines.</p>
DCI (code ATC) Présentation concernée	<p>Protéines plasmatiques humaines (B05AA - Substituts du plasma et fractions protéiques plasmatiques)</p> <p>OCTAPLASLG, poudre et solvant pour solution pour perfusion</p> <p>– 1 flacon en verre - 1 poche de 190 ml avec dispositif de transfert avec 2 tampons alcoolisés. Groupe sanguin AB (CIP : 34009 550 941 9 7)</p>
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	OCTAPHARMA FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	Indications de l'AMM dérogatoire : « Situations d'urgence pour tout patient présentant un choc hémorragique ou dans une situation à risque de transfusion massive conduisant à un déficit complexe en facteurs de coagulation tels que les coagulopathies »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (AMM décentralisée) : 01/02/2023 (indications ² /posologies identiques à la forme congelée évaluée en 2016).

¹ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence du 20 juillet 2016 -OCTAPLASLG, solution pour perfusion [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15085_OCTAPLASLG_PIC_INS_Avis2_CT15085.pdf

² - Déficits complexes en facteurs de coagulation tels que les coagulopathies dues à une insuffisance hépatique sévère ou à une transfusion massive.

- Thérapie substitutive en cas de déficits en facteur de coagulation lorsqu'un concentré de facteur de coagulation spécifique (par exemple, le facteur V ou le facteur XI) n'est pas disponible ou lors de situations d'urgence lorsqu'un diagnostic de laboratoire pertinent n'est pas possible.

- Antagonisation rapide des effets des anticoagulants oraux (de type coumarine ou indanedione) lorsqu'un concentré de complexe prothrombinique n'est pas disponible ou lorsque l'administration de vitamine K est insuffisante en raison d'une altération de la fonction hépatique ou lors de situations d'urgence.

	<p>L'AMM décentralisée octroyée le 01/02/2023 a été modifiée par une AMM dérogatoire octroyée par l'ANSM le 14/06/2023.</p> <p>Cette AMM dérogatoire, qui est donc celle en vigueur et dans laquelle doit se prononcer la CT :</p> <ul style="list-style-type: none"> – restreint l'utilisation à l'indication « <i>situations d'urgence pour tout patient présentant un choc hémorragique ou dans une situation à risque de transfusion massive conduisant à un déficit complexe en facteurs de coagulation tels que les coagulopathies</i> », – limite la mise sur le marché à la présentation de groupe sanguin AB. <p>A noter que le RCP d'OCTAPLASLG, poudre (forme lyophilisée) approuvé dans le cadre de l'AMM décentralisée initiale n'a pas été modifié par cette AMM dérogatoire et mentionne donc toujours les 5 indications initialement octroyées identiques à celles de la forme congelée (d'un point de vue réglementaire, ce RCP ne peut être modifié sans l'approbation de l'ensemble des Etats Membres).</p>
<p>Conditions et statuts</p>	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <p>Liste I</p> <p>Médicament à prescription hospitalière (PH)</p> <p>L'administration doit être effectuée dans un établissement de santé ou dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités.</p>
<p>Evaluation par la Commission</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 8 novembre 2023. • Date d'adoption : 22 novembre 2023.

2. Environnement médical

2.1 Prise en charge actuelle

L'utilisation du plasma est bien codifiée par les recommandations de l'ANSM/HAS de 2012³. Parmi les 5 indications d'OCTAPLASLG, les 3 situations suivantes relèvent d'utilisation à des fins thérapeutiques de plasma frais congelé (PFC) :

- la prise en charge des hémorragies graves,
- la réalisation d'échange plasmatique thérapeutique,
- l'apport substitutif d'un facteur ou d'une protéine de coagulation (déficits congénitaux) n'existant pas sous forme purifiée stable (maladies rares).

Les hémorragies graves sont des situations d'urgence. La transfusion de plasma n'est justifiée que si une anomalie sévère de l'hémostase (coagulopathie) est associée à l'hémorragie ; le plus souvent en relation avec un traumatisme sévère, une hémorragie digestive ou obstétricale ou en cas de chirurgie à risque hémorragique particulier.

- Hémorragies potentiellement dangereuses pendant un traitement fibrinolytique utilisant, par exemple, des activateurs tissulaires du plasminogène chez des patients qui ne répondent pas aux mesures conventionnelles.

- Procédures d'échange plasmatique thérapeutique, incluant celles utilisées lors d'un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).

³ ANSM/HAS. Transfusions de plasma thérapeutique. Produits, indications. Actualisation juin 2012.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0d50cc90b74fa77a16ae653db8972811.pdf

Les situations à risque d'hémorragie grave avec coagulopathie/transfusion massive sont rencontrées notamment en neurotraumatologie et neurochirurgie, en obstétrique (accouchement), en chirurgie cardiaque (circulation extra-corporelle prolongée, chirurgie redux, traitement antiplaquettaire préopératoire, anomalie préexistante de l'hémostase, pathologie cardiaque majeure), en cas d'insuffisance hépatique aiguë ou de transplantation hépatique. De même, en cas de traumatisme grave, une proportion importante (25 à 40 %) des patients présentent une coagulopathie lorsqu'ils arrivent à l'hôpital et celle-ci est associée à un risque accru de mortalité. Les tentatives pour corriger la coagulopathie associée à un traumatisme aigu ont conduit à l'élaboration et à la prolifération de protocoles d'hémorragie massive

La prise en charge d'un patient en choc hémorragique ou à risque de transfusion massive repose sur une prise en charge multimodale associant la transfusion en concentrés de globules rouges, de plasma et de plaquettes, l'administration précoce d'acide tranexamique, le traitement des hypofibrinogénémies par des concentrés de fibrinogène, la lutte contre l'hypothermie et le traitement de l'origine du saignement (chirurgie hémostatique, embolisation, tamponnement, endoscopie...).

Recommandations françaises spécifiques aux indications de transfusion de plasmas lyophilisés (PLYO) (SFAR et autres sociétés savantes 2020)⁴

A la demande de la DGS, des recommandations françaises pour la Pratique Professionnelle (RPP) dont l'objectif a été de définir les indications des plasmas lyophilisés dans la prise en charge des patients en choc hémorragique ou à risque de transfusion massive en milieu civil dans le contexte pré et intra hospitalier ont été publiées en 2020 par la SFAR en association avec d'autres sociétés savantes.

Les recommandations sont les suivantes (accord fort) :

- R1 : Hémorragie sans urgence vitale nécessitant une transfusion de plasma : les experts suggèrent d'utiliser des PFC et pas de PLYO
- R2 : Au cours des transports médicalisés, afin de diminuer la morbi-mortalité chez l'adulte, les experts suggèrent de réaliser une transfusion de 2 à 4 PLYO⁵ :
 - R2.1 : Uniquement si activation d'un protocole de transfusion massive et si durée de transport vers le centre hospitalier le plus adapté est > 20 min
 - R2.2 : Seuls ou avec des concentrés de globules rouges (si disponibles immédiatement).

Les experts suggèrent de doter chaque vecteur (véhicule ou hélicoptère) de 4 unités de PLYO, entreposées directement dans le vecteur et conservées à température ambiante. Pour des raisons de stockage à température ambiante et de rapidité et facilité d'administration (reconstitué en 6 minutes et isogroupe), le PLYO se prête facilement au contexte extrahospitalier et présente un avantage logistique net par rapport au PFC.

- R2 (pédiatrie) : Au cours des transports médicalisés, par analogie avec l'adulte, afin de diminuer la morbi-mortalité d'un enfant ou d'un nourrisson, les experts suggèrent de réaliser une transfusion initiale de 10 à 15 mL/kg de PLYO :

⁴ Recommandations pour la Pratique Professionnelle. Indications de transfusion de plasmas lyophilisés (PLYO) chez un patient en choc hémorragique ou à risque de transfusion massive en milieu civil (adulte, enfant et nouveau-né). 2020. RPP de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation en association avec : SFMU, ADARPEF, CARO, CNCRH, CTSA, EFS, GFRUP, GIHP, SSA

⁵ Ces recommandations sont basées sur les études américaines PAMPER et COMBAT, ainsi que sur la méta-analyse de ces 2 études.

- R2.1 (pédiatrie) : En présence d'une hémorragie nécessitant l'activation d'un protocole de transfusion massive, en particulier lorsque le centre hospitalier le plus adapté n'est pas à proximité.
- R2.2 (pédiatrie) : Seuls ou avec des concentrés de globules rouges (si disponibles immédiatement).
- R3 : Usage intra-hospitalier chez l'adulte présentant un choc hémorragique nécessitant l'activation d'un protocole de transfusion massive : les experts suggèrent de débiter, immédiatement, la transfusion de 2 à 4 plasmas lyophilisés dans un ratio plasma : CGR \geq 1:2, dans l'attente de plasma décongelé disponible⁶.
- R3 (pédiatrie) : Usage intra-hospitalier chez les enfants présentant un choc hémorragique nécessitant l'activation d'un protocole de transfusion massive : les experts suggèrent de débiter, immédiatement la transfusion de 10 à 15 ml/kg de plasmas lyophilisés dans un ratio plasma :CGR \geq 1 :2 dans l'attente de plasma décongelé disponible.
- R4 : En cas d'activation d'un protocole de transfusion massive lors d'une hémorragie du peripartum et/ou de catastrophe obstétricale avec coagulopathie, les experts suggèrent de recourir à la transfusion de plasma en complément de concentrés de globules rouges, le choix entre PLYO ou PFC étant guidé par des raisons logistiques, notamment de disponibilité immédiate.

Ces recommandations mentionnent également :

- Dans des conditions d'urgence vitale transfusionnelle, sans disponibilité des résultats de phénotypage érythrocytaire du patient, seuls les plasmas de groupe AB ou le PLYO peuvent être utilisés. Aucun argument clinique ou biologique ne permet de différencier ces plasmas en termes d'efficacité hémostatique une fois ces derniers reconstitués et prêts à être transfusés
- En pratique clinique, le délai d'obtention de PFC est de 40 minutes à 1h30 lié aux temps de décongélation, délivrance et délai d'acheminement. Il est possible de décongeler le PFC à l'avance et de le conserver entre 24 heures et 5 jours pour le plasma SD (OCTAPLASLG, solution) afin qu'il soit immédiatement disponible en cas d'urgence transfusionnelle mais l'impact sur le stock de plasma de groupe AB fait que cette pratique reste anecdotique en France et réservée aux centres à gros volumes transfusionnels.
- **Usage pré-hospitalier du plasma :**
 - La stratégie de « damage control resuscitation » (DCR) impliquant la transfusion de plasma de manière concomitante à celle des CGR, après être devenue un standard de soin en médecine de guerre, fait maintenant partie des standards de soins aux Etats Unis comme en Europe et notamment en France pour les hémorragies massives d'origine traumatique. La cinétique de survenue des décès dans ce contexte suggère que cette stratégie doit débiter le plus tôt possible dans la prise en charge du traumatisé hémorragique et de nombreuses armées ont introduit cette pratique dès la phase préhospitalière.
 - Les études relatives à la transfusion préhospitalière de plasma ne permettent pas de conclure à la supériorité du PLYO sur les PFC car le groupe contrôle comparé au groupe PLYO n'intégrait pas de plasma dans les thérapeutiques perfusées (NaCl 0,9% le plus souvent).
- **Usage hospitalier du plasma :**
 - La rapidité d'obtention des plasmas est un critère nécessaire à un protocole de transfusion massive. L'accès à un protocole de transfusion massive est recommandé dans la prise en charge des chocs hémorragiques. L'activation d'un protocole de transfusion massive

⁶ Ces recommandations s'appuient essentiellement sur les données issues des études françaises de Garrigue et al. (2018) et Nguyen et al. (2018).

notamment en préhospitalier sous-entend une anticipation des besoins transfusionnels entraînant une décongélation en urgence de PFC et la disponibilité de CGR à l'arrivée du patient.

- La littérature existante ne permet pas d'affirmer la supériorité du PLYO sur le PFC en situation intra-hospitalière en termes de mortalité, de morbidité ou d'épargne transfusionnelle.

Code de la Santé publique et ministère des Armées

Conformément à un décret au Code de la santé publique⁷, l'utilisation du plasma lyophilisé du CTSA ayant un statut de PSL est actuellement restreinte aux situations pour lesquelles le délai de disponibilité du plasma décongelé au sein de l'établissement de santé n'est pas compatible avec la qualité et la sécurité des soins.

D'après le site du ministère des Armées⁸, « le PLYO n'est pas appelé à remplacer le plasma frais congelé, il complète simplement l'arsenal thérapeutique en mettant à disposition un plasma thérapeutique spécifique du traitement de l'urgence hémorragique grave, en attendant que le plasma frais soit décongelé et disponible »⁸. L'agrément donné par l'ANSM à la production de PLYO s'applique aux opérations extérieures et aux structures de soins civiles nationales mais dans ce dernier cas, le PLYO doit être distribué par l'EFS au travers d'une convention passée avec le CTSA.

2.2 Couverture du besoin médical

On dispose actuellement de différents types de plasma :

- **Un plasma ayant le statut de médicament dérivé du sang (MDS) :**
 - OCTAPLASLG (Octapharma), plasma frais congelé issu d'un mélange important de dons de même groupe sanguin, inactivé par solvant-détergent avec des étapes supplémentaires visant à minimiser le risque allergique, immunologique et infectieux.
- **Des plasmas ayant le statut de produit sanguin labile (PSL) :**
 - **Le plasma lyophilisé (PLYO) préparé par le CTSA :**
 - Le centre de transfusion sanguine des armées est le seul établissement en France à fabriquer le plasma lyophilisé (PLYO).
 - Le plasma lyophilisé du CTSA est un plasma issu d'un mélange de plasmas de plusieurs groupes sanguins A, B et AB tandis que OCTAPLASLG poudre provient du mélange d'un grand nombre de dons de plasma uniquement de groupe AB.
 - Le plasma lyophilisé du CTSA est sécurisé par atténuation des agents pathogènes par amotosalen issu d'aphérèse ou par quarantaine issu de sang total ou d'aphérèse.
 - **Les plasmas frais congelés (PFC), préparés par l'EFS et le CTSA**⁹ :
 - Le plasma frais congelé sécurisé par quarantaine issu de sang total ou d'aphérèse (PFC-Se) différencié selon les groupes ABO,
 - Le plasma frais congelé sécurisé par atténuation des agents pathogènes par amotosalen issu de sang total ou d'aphérèse (PFCM-IA et PFC-IA), différenciés selon les groupes ABO,

⁷ Décret n° 2020-1019 du 7 août 2020 relatif à la mise à disposition du plasma lyophilisé.

⁸ CTSA site internet PLYO.pdf (defense.gouv.fr)

⁹ EFS : Établissement français du sang ; CTSA : Centre de transfusion sanguine des armées.

A noter que le plasma lyophilisé fabriqué par le CTSA⁸ :

- se reconstitue à température ambiante en 3 à 6 minutes (environ 15 minutes pour OCTAPLASLG, poudre ; le PFC nécessite une décongélation qui ne peut être réalisée que par le site de délivrance du plasma, établissement de transfusion sanguine, dépôt de sang ou pharmacie) et se conserve 6h une fois reconstitué ;
- se conserve entre +2 et +25° C et sa péremption est de deux ans (identique pur OCTAPLASLG, poudre ; température inférieure à -18°C pour le PFC).
- son circuit de dispensation suit celui des PSL (OCTAPLASLG, solution est un médicament qui est dispensé par la PUI).

Le besoin médical est partiellement couvert par les alternatives disponibles (plasma lyophilisé du CTSA et plasmas frais congelés). Il persiste un besoin en raison des possibles tensions d'approvisionnement des alternatives pouvant être administrées dans un contexte d'urgence transfusionnelle.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a présenté **les résultats d'études cliniques issues d'une recherche bibliographique**, ayant évalué différents plasmas, lyophilisé ou congelé (plasma lyophilisé du CTSA en France, plasma lyophilisé fabriqué en Allemagne, ou PFC décongelé aux Etats Unis). **Aucune étude clinique n'a évalué spécifiquement le plasma lyophilisé OCTAPLASLG, poudre et solvant.**

Ont notamment été déposées :

- **4 études randomisées visant à évaluer l'intérêt d'introduire du plasma dans la prise en charge pré-hospitalière**, toutes dans un contexte de traumatologie :
 - 2 études ayant évalué un PLYO : 1 étude française¹³ et 1 étude conduite au Royaume-Uni,
 - 2 études américaines ayant évalué un PFC, ainsi qu'une méta-analyse de ces 2 études.
- **1 étude française randomisée visant à évaluer l'intérêt du plasma lyophilisé dans la prise en charge intra-hospitalière.**

Le laboratoire a par ailleurs présenté les résultats de deux études françaises non retenues dans le cadre de cette évaluation :

- Une étude¹⁰ française dont l'objectif principal était d'évaluer l'impact du temps pré-hospitalier sur le taux de mortalité hospitalière, lors de la prise en charge des patients traumatisés par les unités mobiles d'urgence pré-hospitalières. Cette étude ne permettant pas d'évaluer spécifiquement l'intérêt de l'administration de plasma en pré-hospitalier, les résultats ne seront pas présentés.
- Une étude observationnelle française rétrospective¹¹, monocentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer si l'utilisation de plasma lyophilisé avait permis de réduire le délai de transfusion

¹⁰ Gauss T, Ageron FX, Devaud ML, Debaty G, Travers S, Garrigue D, et al. Association of Prehospital Time to In-Hospital Trauma Mortality in a Physician-Staffed Emergency Medicine System. JAMA Surg. 1 déc 2019;154(12):1117-24

¹¹ Nguyen C, Bordes J, Cungi PJ, Esnault P, Cardinale M, Mathais Q, et al. Use of French lyophilized plasma transfusion in severe trauma patients is associated with an early plasma transfusion and early transfusion ratio improvement. J Trauma Acute Care Surg. mai 2018;84(5):780-5.

des unités de produits sanguins au ratio 1:1. Du fait des limites méthodologiques de cette étude, à savoir son caractère rétrospectif, monocentrique, les résultats ne seront pas présentés dans le cadre de cette évaluation.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etudes cliniques spécifiques à OCTAPLASLG, poudre

Aucune étude clinique n'a évalué spécifiquement ce plasma lyophilisé.

D'un point de vue réglementaire OCTAPLASLG poudre (PLYO) est une extension de gamme d'OCTAPLASLG solution (PFC). L'AMM de ce complément de gamme repose donc essentiellement sur :

- La démonstration de taux et activités de l'ensemble des facteurs de coagulation comparables à ceux d'OCTAPLASLG solution (PFC). Aucune nouvelle étude de pharmacocinétique ou de pharmacodynamie n'a été jugée nécessaire lors de l'examen du dossier d'AMM¹².
- Les analyses biochimiques qui ont montré que le procédé de lyophilisation n'avait pas d'effet significatif sur la qualité et les constantes biologiques du produit fini et donc un profil biochimique comparable pour les deux formes d'OCTAPLASLG solution et poudre.

Pour rappel, l'inscription d'OCTAPLASLG, solution (PFC) en 2016 reposait notamment sur les études cliniques ou cohortes observationnelles ayant évalué l'efficacité de la spécialité OCTAPLAS solution (version antérieure d'OCTAPLASLG solution) et les études de bioéquivalence pharmacodynamique entre OCTAPLAS solution et OCTAPLASLG solution.

3.2.2 Etudes cliniques ayant évalué l'intérêt du plasma dans la prise en charge pré-hospitalière

3.2.2.1 Etude française PREHO-PLYO¹³ (2022 – plasma lyophilisé)

L'étude PREHO-PLYO est une étude **multicentrique française, randomisée, contrôlée versus solution saline, en ouvert**, menée avec des équipes mobiles de réanimation dotées d'un médecin (SAMU /SMUR). Cette étude a été conduite entre avril 2016 et septembre 2019, avec un suivi de 28 jours). Le promoteur de cette étude était le Service de Santé des Armées.

L'objectif de l'étude était de déterminer si la transfusion de plasma lyophilisé fabriqué par le CTSA pouvait réduire l'incidence de la coagulopathie induite par un traumatisme par rapport aux soins standard consistant en une perfusion de sérum physiologique.

Les patients inclus étaient des adultes qui avaient subi un traumatisme grave à risque élevé de choc hémorragique et de coagulopathie associée (pression artérielle systolique < 70 mm Hg ou indice de choc > 1,1), dont les soins initiaux étaient pris en charge par des équipes de réanimation pendant le transport terrestre vers un centre de traumatologie de niveau 1.¹⁴

¹² Heger A, Gruber G. Frozen and freeze-dried solvent/detergent treated plasma: Two different pharmaceutical formulations with comparable quality. *Transfusion* (Paris). déc 2022;62(12):2621-30.

¹³ Jost D, Lemoine S, Lemoine F, Derkenne C, Beaume S, Lanoë V, et al. Prehospital Lyophilized Plasma Transfusion for Trauma-Induced Coagulopathy in Patients at Risk for Hemorrhagic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 1 juill 2022;5(7):e2223619.

¹⁴ Les niveaux de soins hospitaliers et les centres de traumatologie sont classifiés en trois niveaux :

Le critère principal d'évaluation était la valeur d'INR (International Normalised Ratio) à l'admission à l'hôpital, test de coagulation le plus courant et le plus facile à réaliser pour évaluer les coagulopathies induites par traumatisme en France. Le seuil INR utilisé pour diagnostiquer une coagulopathie induite par un traumatisme était de 1,2 dans cette étude.

Au total 150 patients ont été randomisés¹⁵ (1:1), 76 dans le groupe plasma et 74 dans le groupe contrôle solution saline. Parmi eux, 16 ne répondaient pas aux critères de sélection. Ainsi, 134 patients constituaient la population ITT modifiée : âge médian 34 [IQR,26-49] ans, 82,1% d'hommes dont 68 dans le groupe plasma et 66 dans le groupe témoin, 59,7% des patients avaient subi un traumatisme contondant.

La transfusion de plasma a commencé en moyenne 26 (IQR, 16-37) minutes après l'arrivée de l'équipe médicale sur le lieu de l'accident.

Le temps médian entre l'arrivée de l'équipe médicale et l'admission à l'hôpital était de 62 (IQR, 50-72) minutes dans le groupe plasma et de 61 (IQR, 50-75) minutes dans le groupe témoin.

Les principaux résultats ont été les suivants :

- Il n'a pas été rapporté de différence statistiquement significative entre les 2 groupes sur les valeurs médianes de l'INR à l'admission à l'hôpital ¹⁶: 1,21 (Q1-Q3 : 1,12 ; 1,49) dans le groupe plasma et 1,20 (Q1-Q3 : 1,10 ; 1,39) dans le groupe témoin (différence médiane de -0,01 [Q1-Q3 ; -0,09 à 0,08] ; p = NS).
- Les résultats exploratoires (absence de méthode de gestion du risque alpha) suggèrent l'absence de supériorité du plasma sur les critères secondaires suivants :
 - Nécessité d'une transfusion massive : 7 [10,3 %] dans le groupe plasma versus 4 [6,1 %] dans le groupe contrôle, RR=1,78 IC95% [0,42 ; 8,68],
 - Survie à 30 jours : probabilité de 0,83 (IQR, 0,72-0,90) dans le groupe plasma versus 0,85 (0,73-0,91 dans le groupe contrôle, HR (après ajustement sur l'âge et le score de gravité de la blessure ISS) =1,07 IC95% [0,44 ; 2,61] ;
- Les résultats portant sur la population ITT (n=150) ont été similaires pour ces différents critères.

3.2.2.2 Etudes américaines COMBAT et PAMPER (2018 – plasma frais congelé)

Etude COMBAT¹⁷ (2018 - plasma frais congelé)

Il s'agit d'une étude clinique pragmatique, randomisée, contrôlée versus placebo, monocentrique dont l'objectif était d'évaluer l'impact sur la coagulopathie induite par un traumatisme de l'administration de plasma en préhospitalier chez des patients présumés en état de choc

- Niveau I: Le centre hospitalier doit disposer d'un plateau technique, d'un lieu d'accueil, d'un déchocage/SAUV dédié, de soins critiques, d'une réanimation polyvalente ou spécialisée, d'une chirurgie viscérale, orthopédique, neurochirurgie, cardiaque et vasculaire-thoracique, d'un radiologue, d'un bilan imagerie H24 et d'une radiologie interventionnelle H24.
- Niveau II: Le centre hospitalier doit disposer d'un plateau technique, d'un lieu d'accueil, d'un déchocage/SAUV dédié, de soins critiques, d'une réanimation polyvalente, d'une chirurgie viscérale et orthopédique, d'un radiologue et d'un bilan imagerie H24.
- Niveau III: Le centre hospitalier doit disposer d'un plateau technique, d'un lieu d'accueil, d'un SAUV et de soins critiques.

¹⁵ Une taille d'échantillon de 30 patients atteints de coagulopathie par groupe était suffisante pour détecter une différence moyenne de 0,3 dans l'INR à l'admission à l'hôpital, en supposant un écart-type de 0,4, avec une erreur de type I bilatérale de 0,05 et une puissance de 80 %. Cette exigence se traduit par 60 patients par groupe avec une incidence supposée de 50 % pour la coagulopathie. Compte tenu de la perte a priori de 10 % due à l'absence de consentement éclairé, l'échantillon cible a été fixé à 70 patients par groupe.

¹⁶ Les données pour le critère de jugement principal étaient disponibles pour 128 patients (données manquantes imputées par la méthode de l'imputation multiple).

¹⁷ Moore HB, Moore EE, Chapman MP, McVane K, Bryskiewicz G, Blechar R, et al. Plasma-first resuscitation to treat haemorrhagic shock during emergency ground transportation in an urban area: a randomised trial. Lancet Lond Engl. 28 juill 2018;392(10144):283-91.

hémorragique, avant leur arrivée au Denver Health Medical Center aux Etats-Unis (centre de traumatologie de niveau 1). Cette étude, dont le promoteur était le Département américain de la Défense, a été conduite entre avril 2014 et mars 2017.

Cette étude devait inclure 150 patients adultes consécutifs en état de choc hémorragique défini par une pression artérielle systolique (PAS) ≤ 70 mm Hg ou une PAS entre 71-90 mm Hg associée à une fréquence cardiaque ≥ 108 battements par minute.

Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir du plasma (donneur universel AB) ou une solution saline (groupe contrôle).

Toutes les ambulances (33) ont été préchargées avec des glacières scellées, attribuées au hasard. Si elles contenaient deux unités de plasma congelé, celles-ci étaient décongelées dans l'ambulance et la perfusion commençait. Si elles contenaient une charge factice d'eau congelée, cela indiquait l'affectation au groupe de contrôle et une solution saline était perfusée.

Le critère d'évaluation principal était la mortalité dans les 28 jours suivant la prise en charge. Les critères secondaires incluaient un score composite regroupant la défaillance multi-organes (MOF, selon le score de Denver) ou le décès ou les deux au cours des 28 jours suivant la prise en charge, des indicateurs de coagulopathie induite par le traumatisme (indice G de la thromboélastographie et rapport international normalisé [INR]), et de choc (déficit de base et concentration de lactate). Des analyses intermédiaires étaient prévues au protocole, avec une méthode de gestion du risque alpha (O'Brien-Fleming) afin de d'assurer un p global $< 0,05$ (seuil de significativité pour l'analyse finale : $p < 0,0379$).

Au total, 144/150 patients ont été randomisés parmi lesquels 125¹⁸ ont été analysés (65 ont reçu du plasma et 60 ont reçu une solution saline) dont l'âge médian était de 33 ans (IQR 25-47). 62 (50 %) patients ont subi des lésions contondantes.

Les temps d'arrivée de secours sur place ont été similaires dans les deux groupes (médiane du groupe plasma 28 min [IQR 22-34] vs contrôle 24 min [19-31]), de même que les temps de transport vers le centre (médiane du groupe plasma 19 min [IQR 16-23] vs contrôle 16 min [14-22]).

Plus de la moitié (56% ; $n=70$) des patients ont eu besoin d'une transfusion sanguine dans les 6 heures suivant la prise en charge. Le temps écoulé entre la blessure et la transfusion de la première unité de plasma était de 59 minutes dans le groupe témoin (IQR 40-115) et de 24 minutes (20-31) dans le groupe plasma.

Il n'a pas été mis en évidence de différence sur le critère principal, avec un taux de mortalité à J28 de 15% dans le groupe plasma versus 10% dans le groupe témoin ($p=NS$) lors de la 3^{ème} analyse intermédiaire (population traitée, $n=125$). Ces résultats ont été confortés par ceux de l'analyse sur la population ITT ($n=144$).

Les facteurs de coagulation, les besoins en transfusion et les résultats en matière de tolérance (notamment lésions pulmonaires aiguës, MOF, événements thrombotiques) étaient similaires dans les deux groupes, de même que les nombres médians de jours sans ventilation et sans soins intensifs. 21 (39%) patients du groupe contrôle et 20 (27%) du groupe plasma ont développé une lésion pulmonaire aiguë dans les 6 heures suivant l'administration d'un produit sanguin, mais aucune n'a été considérée comme attribuable aux transfusions par l'équipe médicale.

En raison de l'absence de différences entre les groupes mises en évidence sur le critère de jugement principal dans les différentes analyses intermédiaires, l'étude a été interrompue pour cause de futilité après 144 des 150 inclusions prévues.

¹⁸ Les principales raisons de non inclusion dans la « population traitée » ont été l'âge < 18 ans et l'absence de consentement.

Etude américaine PAMPER¹⁹ (2018 – plasma décongelé)

Il s'agit d'un essai clinique **pragmatique de phase 3 de supériorité, multicentrique, randomisé en cluster, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'administration pré-hospitalière de plasma chez les patients blessés présentant un risque de choc hémorragique par rapport à la prise en charge avec une réanimation standard (groupe contrôle), lors d'un transport médical aérien vers un centre de traumatologie aux Etats-Unis de niveau 1.** Cette étude, dont le promoteur était le Service de Santé des Armées américain, a été conduite entre mai 2014 et octobre 2017.

Pour être éligible les patients devaient être adultes (≥ 18 ans et < 90 ans), avoir été transportés du lieu de leur blessure vers un centre de traumatologie participant à l'étude ou être transférés d'un service d'urgence externe vers un centre de traumatologie participant à l'étude, avoir au moins eu un épisode d'hypotension (pression artérielle systolique < 90 mm Hg) et de tachycardie (définie comme une fréquence cardiaque >108 battements par minute) ou une hypotension sévère (pression artérielle systolique <70 mm Hg), soit avant l'arrivée du transport médical aérien, soit à tout moment avant l'arrivée au centre de traumatologie.

Le critère principal était la mortalité à 30 jours. Les critères secondaires comprenaient la mortalité à 24 heures et la mortalité hospitalière, l'incidence d'une défaillance multi-organes (MOF), d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, de lésion pulmonaire aiguë liée à la transfusion, la présence d'une coagulopathie évaluée par la mesure du temps de Quick et des résultats de la thromboélastographie.

Au total, 501 patients ont été évalués :

- 230 patients ont reçu du plasma (groupe plasma : soit de groupe sanguin AB, soit de groupe sanguin A avec un faible titre d'anticorps anti-B),
- et 271 ont reçu une réanimation standard (groupe contrôle).

La plupart des patients (72,7 %) étaient des hommes et (82,4 %) avaient subi une blessure causée par un traumatisme contondant, avec un score médian de gravité de la blessure de 22 (intervalle interquartile, 13 à 30 ; les scores vont de 0 à 75, un score >15 indiquant un traumatisme majeur) et un taux de mortalité global à 30 jours de 29,6 %. Les chirurgiens ont pratiqué des interventions chirurgicales urgentes chez 58,4 % des patients au cours des premières 24 heures suivant l'inclusion.

Le temps médian de transport préhospitalier était de 40 minutes (IQR 33-51) dans le groupe plasma et de 41 minutes (IQR 34-53) dans le groupe contrôle.

Les 111 patients qui ont été transférés à partir de services d'urgences externes présentaient des caractéristiques démographiques et des blessures similaires à celles des 390 patients qui ont été inclus lors d'un transfert directement à partir du lieu de leur blessure, mais les temps de transport préhospitalier étaient plus longs entre le moment de la mesure des signes vitaux qualifiants et l'arrivée au centre de traumatologie (52 minutes [intervalle interquartile, 40 à 70] contre 39 minutes [intervalle interquartile, 31 à 49]). Le pourcentage de patients ayant subi une intubation préhospitalière était plus faible parmi ceux qui ont été transférés que parmi ceux qui ont été inclus sur place (37,3 % contre 51,9 %), et le pourcentage de patients ayant reçu une transfusion préhospitalière de culots globulaires était plus élevé parmi ceux qui ont été transférés (45,9 % contre 30,8 %). Le pourcentage de patients transférés depuis des services d'urgence non référencés était similaire dans les deux groupes (21,8 % dans le groupe de soins standard et 22,6 % dans le groupe plasma).

¹⁹ Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, Yazer MH, Triulzi DJ, Early-Young BJ, et al. Prehospital Plasma during Air Medical Transport in Trauma Patients at Risk for Hemorrhagic Shock. N Engl J Med. 26 juill 2018;379(4):315-26.

La mortalité à 30 jours est apparue significativement plus faible dans le groupe plasma que dans le groupe contrôle (soins standards) : 23,2% versus 33,0%, soit une différence de -9,8% en faveur du groupe plasma (IC95%[-18,6 ; -1,0%] ; p = 0,03 (imputation multiple pour les données manquantes). Ces résultats ont été confortés par une analyse de sensibilité utilisant la régression pour ajuster sur le volume de solution cristalloïde préhospitalière et le pourcentage de patients ayant reçu une transfusion préhospitalière de globules rouges (OR ajusté 0,61 ; IC 95 %, 0,40 à 0,91).

Les différentes analyses en sous-groupes n'ont pas mis en évidence d'interaction pour les différentes variables testées.

Les courbes de Kaplan-Meier ont montré une séparation précoce des deux groupes de traitement dès 3 heures après la randomisation. Elle a persisté jusqu'à 30 jours après la randomisation (test du chi-deux log-rank, 5,70 ; p = 0,02).

A titre exploratoire, après ajustement il n'a pas été rapporté de différences entre les 2 groupes en termes de mortalité dans les 24 heures, de défaillances multi-organes, de lésions pulmonaires aiguës et de syndrome de détresse respiratoire aiguë, d'infections nosocomiales, de réactions allergiques liées à la transfusion, de résultats de la thromboélastographie à l'admission.

Méta-analyse des études COMBAT et PAMPER²⁰ (2020)

Une analyse post-hoc a été réalisée à partir des études COMBAT et PAMPER, **afin d'évaluer si le temps de transport pré-hospitalier avait un impact sur l'efficacité du plasma transfusé durant le temps pré-hospitalier en termes de mortalité à 28 jours (critère principal).** Pour rappel, les études différaient en particulier par le moyen de transport vers l'hôpital : l'étude PAMPer se déroulait avec transport hélicoptéré (durée médiane de transport pré-hospitalier de 41 minutes) tandis que l'étude COMBAT se déroulait dans un milieu urbain avec des transports terrestres (durée médiane de transport pré-hospitalier de 18 minutes). L'analyse des données a été réalisée entre septembre 2018 et janvier 2019.

Un total de 626 patients issus des deux essais cliniques a été analysé (467 hommes [74,6 %] et 159 femmes [25,4%] ; âge médian [intervalle interquartile], 42 [27-57] ans), 125 issus de l'étude COMBAT et 501 de l'étude PAMPER. Les patients présentant un traumatisme et un choc hémorragique ont été randomisés soit dans le groupe plasma (2 unités), soit dans le groupe contrôle (ayant reçu des soins standard).

Sur l'ensemble de ces patients, le temps de transport médian était de 39 minutes (IQR 27-49), et le temps médian jusqu'à l'arrivée des équipes médicales de 17 min (IQR 8-45). La durée médiane entre le moment du traumatisme et l'arrivée des secours sur place, disponible que pour 270 patients (138 dans le groupe contrôle et 132 dans le groupe plasma), était de 17 min. Le temps jusqu'à administration du plasma ou l'hémostase chirurgicale n'était pas disponible.

L'analyse (régression de Cox) a mis en évidence un bénéfice en termes de survie globale à J28 pour les patients ayant reçu le plasma (HR 0,65 ; IC95%[0,47 ; 0,90] ; p = 0,01), après ajustement sur la gravité des blessures, l'âge et la cohorte d'essais cliniques (COMBAT ou PAMPer). La plupart des décès dans les 2 groupes sont survenus dans les 6h après le traumatisme.

Une corrélation significative entre la durée du temps de transport pré-hospitalier (de l'arrivée sur les lieux de l'accident à l'arrivée au centre de traumatologie) et le taux de décès à l'hôpital a été mise en

²⁰ Pusateri AE, Moore EE, Moore HB, Le TD, Guyette FX, Chapman MP, et al. Association of Prehospital Plasma Transfusion With Survival in Trauma Patients With Hemorrhagic Shock When Transport Times Are Longer Than 20 Minutes: A Post Hoc Analysis of the PAMPer and COMBAT Clinical Trials. JAMA Surg. 1 févr 2020;155(2):e195085.

évidence. **Les analyses de sensibilité suggèrent une augmentation de la mortalité chez les patients du groupe contrôle (soins standards) lorsque le transport pré-hospitalier était > 20 minutes en comparaison à un temps < 20 minutes (HR 2,12 ; IC95%[1,05 ; 4,30]), mais pas dans le groupe plasma pré-hospitalier (HR 0,78 ; IC95%[0,40 ; 1,51]).**

3.2.2.3 Etude au Royaume-Uni REPHILL²¹ (2022 – plasma lyophilisé)

L'étude REPHILL est une **étude de phase 3 multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert**, réalisée dans quatre services civils de soins intensifs préhospitaliers au Royaume-Uni entre novembre 2016 et janvier 2021. L'étude avait pour **objectif d'évaluer si l'administration de culots de globules rouges (CGR) associés à du plasma lyophilisé²² (groupe plasma), en comparaison à l'administration de chlorure de sodium à 0,9% (groupe contrôle) permettait d'améliorer la perfusion des tissus et de réduire la mortalité en situation de choc hémorragique lié à un traumatisme.**

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 16 ans et présenter un choc hémorragique lié à un traumatisme et une hypotension (définie par une pression artérielle systolique <90 mm Hg ou l'absence de pouls radial palpable).

Le critère principal était un critère composite associant la mortalité (définie par la survenue du décès à tout moment entre la prise en charge et la sortie de l'établissement de soins primaires vers des soins non aigus) et une clairance du lactate altérée (< 20 % par heure au cours des 2 premières heures suivant la randomisation).

Les critères secondaires incluaient notamment les composantes individuelles du critère principal.

Au total **432 patients ont été randomisés** (1:1, stratification sur le site) pour recevoir des CGR et du plasma lyophilisé²³ (ratio 1:1) (groupe plasma ; n=209) ou de NaCl 0,9% (groupe contrôle ; n=223). Le recrutement de l'essai a été interrompu avant d'atteindre la taille de l'échantillon prévue de 490 participants en raison de la pandémie de COVID-19.

Le suivi médian a été de 9 jours (Q1-Q3 : 1 ; 34) pour les patients du groupe CGR/plasma et de 7 jours (Q1-Q3 : 0 ; 31) pour les patients du groupe contrôle. Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (82%). Ils avaient un âge médian de 38 ans (Q1-Q3 : 26 ; 58) et avaient pour la plupart été impliqués dans un accident de la route (62%) avec des blessures graves (score médian de gravité des blessures 36, Q1-Q3 : 25 ; 50). Avant la randomisation, les patients avaient reçu en moyenne 430 ml de soluté cristalloïdes et de l'acide tranexamique (90 %).

Les analyses n'ont pas mis en évidence de différence entre les 2 groupes sur le critère principal de jugement (64% versus 65%, soit une différence de risque ajustée de -0,025% IC95% [-9,0 ; 9,0], p=NS). Ces résultats ont été confortés par les différentes analyses de sensibilité. Les analyses des composantes individuelles du critère principal ne mettent pas en évidence de différence entre les groupes (Différences plasma vs contrôle : mortalité -3 % [IC95% -12 à 7] et clairance du lactate altérée -5 % [IC95% -14 à 5]).

L'incidence des complications liées à la transfusion dans les 24 heures suivant l'arrivée aux urgences ont été globalement similaires dans les 2 groupes de traitement (7%). Un événement thrombotique est

²¹ Crombie N, Doughty HA, Bishop JRB, Desai A, Dixon EF, Hancox JM, et al. Resuscitation with blood products in patients with trauma-related haemorrhagic shock receiving prehospital care (RePHILL): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* avr 2022;9(4):e250-61.

²² Spécialité LYOPLAS fabriquée en Allemagne.

²³ Au maximum 2 unités de chaque. Plasma groupe O-.

survenu chez 12% des patients du groupe CGR/plasma versus 8% dans le groupe contrôle, et un syndrome de détresse respiratoire chez respectivement 6% et 2%.

3.2.3 Etudes cliniques françaises ayant évalué l'intérêt du plasma lyophilisé dans la prise en charge intra-hospitalière

3.2.3.1 Etude Garrigue et al. (2018)²⁴

Il s'agit d'une étude clinique française (TRAUCC), **monocentrique de phase 3, randomisée (1 :1), en ouvert, contrôlée, qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'une transfusion précoce de plasma lyophilisé versus plasma frais congelé dans la prise en charge initiale de la coagulopathie induite par le traumatisme.**

L'étude a inclus des patients adultes ayant subi un traumatisme et nécessitant un pack d'urgence de 4 unités de plasma dans les 6 heures suivant le traumatisme.

Les patients ont été randomisés soit dans le groupe du plasma lyophilisé du CTSA, soit dans le groupe du plasma frais congelé. Quel que soit le groupe de randomisation, les patients ont reçu 4 unités de CGR.

Le critère principal d'évaluation était la concentration de fibrinogène 45 minutes après la randomisation.

Au total 48 patients ont été randomisés (plasma lyophilisé, n = 24 ; plasma frais congelé, n = 24). Les patients étaient comparables entre eux excepté sur le paramètre de l'âge moyen (groupe plasma lyophilisé : 48,0±16,5 ans ; plasma frais congelé : 38,0±15,6 ans).

Le délai médian entre la randomisation et l'administration de plasma était réduite dans le groupe plasma lyophilisé avec un délai de 14 minutes (IQR 5-30) versus 77 minutes (IQR 64-90) dans le groupe PFC.

L'augmentation de la concentration en fibrinogène 45 minutes après la randomisation par rapport à l'inclusion a été plus élevée dans le groupe plasma lyophilisé (1,44 versus 1,57 g/L) que dans le groupe plasma frais congelé (1,14 versus 1,05 g/L), soit une différence moyenne ajustée entre les groupes de 0,29 g/L ; IC95% [0,08 ; 0,49] ; p<0,006). A noter qu'à ce temps de mesure, une majorité de patients du groupe PFC n'avaient pas encore reçu le PFC (délai médian d'administration 77 minutes). Les résultats suggèrent néanmoins un bénéfice sur critère à 6h, ainsi qu'un bénéfice sur le TP.

Le taux de mortalité hospitalière à 30 jours a été de 22% dans le groupe plasma lyophilisé versus 29% dans le groupe PFC.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

La spécialité OCTAPLASLG fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) (Annexe 2). Les risques identifiés, potentiels et informations manquantes sont détaillées dans le Tableau 1.

²⁴ Garrigue D, Godier A, Glacet A, Labreuche J, Kipnis E, Paris C, et al. French lyophilized plasma versus fresh frozen plasma for the initial management of trauma-induced coagulopathy: a randomized open-label trial. J Thromb Haemost. mars 2018;16(3):481-9. Numéro clinical trial : NCT02750150

Tableau 1. Résumé de risques de tolérance identifiés, potentiels ou pour lesquels des données restent manquantes présentés dans le Plan de Gestion des Risques de OCTAPLASLG (version 02)

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions d'hypersensibilité dont les réactions anaphylactiques - Evènements thromboemboliques - Perfusions d'Octaplas incompatibles avec les systèmes ABO - Lésion pulmonaire aiguë post-transfusionnelle (TRALI) - Hyperfibrinolyse - Toxicité du citrate - Erreurs médicamenteuses - Surcharge liquidienne et œdème pulmonaire
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Suspicion de transmission d'une infection pathogène
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Femmes enceintes et allaitantes

3.3.2 Données issues du PSUR

OCTAPLAS a été autorisé pour la première fois en Allemagne le 27 octobre 1989 et OCTAPLASLG en juin 2009. Actuellement, OCTAPLAS est autorisé dans 8 pays et OCTAPLASLG est autorisé dans 50 pays du monde. Le PSUR des spécialités OCTAPLAS connu sous les noms de marque OCTAPLAS et OCTAPLASLG couvre la période du 1er mars 2021 au 28 février 2022. Le PSUR est disponible en Annexe 2.

A noter que la spécialité OCTAPLAS est la version antérieure d'OCTAPLASLG : elle n'a jamais été commercialisée en France.

Les données d'exposition des patients ont été calculées à partir des quantités totales (poches de 200 mL) vendues par pays et l'estimation du nombre de patients exposés a été déterminée sur la base d'une administration de 3 poches par patient.

Au total, l'exposition à OCTAPLAS et OCTAPLASLG a été estimée à 4 107 066 patients en cumul (de la 1ere commercialisation au 28/02/2022), et à 154 718 patients sur la période couverte par le PSUR (01/03/2021 – 28/02/2022) pour OCTAPLASLG.

Aucun nouveau signal inattendu de tolérance n'a été rapporté au cours de la période de référence.

La synthèse des EI cumulés et sur la période couverte par le PSUR dans le cadre de la post commercialisation de OCTAPLASLG sont présentés dans les tableaux suivants.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

L'impact supplémentaire sur le parcours de soins et de vie des patients, au regard des alternatives disponibles, n'est à ce jour pas démontré.

4. Discussion

D'un point de vue réglementaire, OCTAPLASLG, poudre et solvant (plasma lyophilisé) est une extension de gamme d'OCTAPLASLG solution congelé (PFC) évalué en 2016. Bien qu'ayant obtenu une AMM dans des indications strictement identiques au PFC de la même gamme, celle-ci a ensuite été modifiée par une AMM dérogatoire restreignant d'une part son utilisation à la

sous-indication « situations d'urgence pour tout patient présentant un choc hémorragique ou dans une situation à risque de transfusion massive conduisant à un déficit complexe en facteurs de coagulation tels que les coagulopathies » et d'autre part à la mise à disposition uniquement d'OCTAPLASLG poudre de groupe AB.

L'AMM de ce complément de gamme repose donc sur des études ayant démontré la comparabilité d'OCTAPLASLG, poudre et OCTAPLASLG, solution (PFC) en termes de taux et d'activités des facteurs de coagulation. Pour rappel, l'évaluation d'OCTAPLASLG solution (PFC) en 2016 reposait sur des études cliniques ou cohortes observationnelles ayant évalué l'efficacité de la spécialité OCTAPLAS solution (version antérieure d'OCTAPLASLG solution) et sur des études de bioéquivalence pharmacodynamique entre OCTAPLAS solution et OCTAPLASLG solution.

Du fait de cette nouvelle formulation lyophilisée, le laboratoire a présenté de nouvelles études cliniques dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt clinique de l'administration plus précoce de plasma (plasma lyophilisé ou plasma frais déjà décongelé) dans des situations d'urgences hémorragiques graves, dans un contexte pré- ou intra-hospitalier. A noter qu'aucune étude ayant évalué le plasma administré dans un contexte en pré-hospitalier n'avait été évaluée par la CT en 2016.

Données dans un contexte pré-hospitalier d'urgence

Le laboratoire a présenté 4 études comparatives randomisées ayant évalué l'intérêt d'introduire le plasma dans la prise en charge pré-hospitalière, issues d'une recherche bibliographique, toutes conduites dans un contexte civil de traumatisme grave.

Aucune de ces études n'a été conduite spécifiquement avec OCTAPLASLG, poudre.

Les résultats de ces 4 études randomisées sont contradictoires quant à l'intérêt d'introduire du plasma dans la prise en charge pré-hospitalière :

- Dans l'étude française randomisée multicentrique PREHO-PLYO publiée en 2022, chez des patients gravement blessés présentant un risque de choc hémorragique et d'une coagulopathie associée (n=125), la transfusion pré-hospitalière de plasma lyophilisé (CTSA) n'a pas été associée à un bénéfice en termes d'INR à l'admission à l'hôpital (critère de jugement principal), de mortalité ou de recours aux transfusions par rapport à la prise en charge standard (le groupe contrôle recevait une solution saline).
- Les 2 études conduites aux Etats-Unis, COMBAT et PAMPER publiées en 2018, ont montré des résultats divergents. Toutes deux ont évalué l'intérêt d'administrer du plasma décongelé disponible immédiatement versus une solution saline :
 - Dans la 1^{ère} étude, monocentrique, en milieu urbanisé, par transport terrestre rapide vers un centre de traumatologie de niveau 1, qui a évalué 125 patients adultes en état de choc hémorragique, il n'a pas été mis en évidence de différence sur le taux de mortalité à J28 (critère principal), entre le groupe ayant reçu du plasma et le groupe ayant reçu une solution saline.
 - Dans la seconde étude, multicentrique, par transport aérien vers des centres de traumatologie de niveau 1, ayant inclus 501 patients traumatisés présentant un risque de choc hémorragique, la mortalité à 30 jours est apparue significativement plus faible dans le groupe plasma que dans le groupe contrôle (soins standards) : 23,2% versus 33,0%, soit une différence de -9,8% en faveur du groupe plasma (IC95%[-18,6 ; -1,0%]).
 - Une méta-analyse de ces 2 études a mis en évidence un bénéfice en termes de survie globale à J28 pour les patients ayant reçu le plasma (HR 0,65 ; IC95%[0,47 ; 0,90] ; p = 0.01), après ajustement sur la gravité des blessures, l'âge et la cohorte d'essais cliniques (COMBAT ou PAM-Per). Par ailleurs des analyses de sensibilité suggèrent un bénéfice en

termes de survie dans le groupe plasma uniquement lorsque les temps de transport sont supérieurs à 20 minutes.

- Dans une étude randomisée multicentrique conduite au Royaume-Uni (REPHILL) publiée en 2022, il n'a pas été mis en évidence de différence sur le critère principal composite associant la mortalité et le défaut de clairance du lactate entre le groupe plasma lyophilisé et le groupe chlorure de sodium à 0,9% (groupe contrôle), tous deux administrés en association à des culots de globules rouges (64% versus 65%, soit une différence de risque ajustée de -0,025% IC95% [-9,0 ; 9,0], p=NS). Les résultats sur les critères individuels étaient également similaires entre les 2 groupes.

Concernant ces études, on peut néanmoins noter que :

- Des différences en termes de méthodologie et notamment de critères d'évaluation de l'efficacité ou d'évaluation de la coagulopathie,
- Des différences en termes de prise en charge, sur des facteurs qui pourraient impacter les résultats observés, tels que les délais de prises en charge et de transfert jusqu'à l'établissement hospitalier, le type de traumatisme (contondant ou autre), les traitements concomitants administrés (acide tranexamique, quantité de cristaalloïdes administrés), les délais jusqu'à l'hémostase chirurgicale le cas échéant, ...
- Les études conduites en dehors de la France soulèvent des incertitudes importantes quant à la transposabilité de leurs résultats au contexte français. A noter que dans cette étude, dont les résultats ne mettent pas en évidence de bénéfice du PLYO, le temps de transfert minimum était de 30 minutes et donc supérieur au seuil de 20 minutes suggéré comme celui à partir duquel il pourrait y avoir une réduction de la mortalité (étude COMBAT).
- Les études ont eu lieu majoritairement dans des zones urbanisées, ce qui limite la généralisation des conclusions aux zones rurales et aux environnements plus hostiles.

Au total, ces différentes études ne permettent pas de conclure de façon robuste sur l'impact sur la morbi-mortalité d'une administration pré-hospitalière de plasma versus l'administration d'une solution saline de NaCl 0,9%.

Données dans un contexte intra-hospitalier d'urgence

Seule une étude randomisée a été présentée. Il s'agit d'une étude clinique française (TRAUCC), monocentrique de phase 3, randomisée (1:1), en ouvert, contrôlée, qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'une transfusion de plasma lyophilisé (CTSA) versus du plasma frais congelé dans la prise en charge initiale d'une coagulopathie induite par traumatisme chez 48 patients adultes nécessitant un pack d'urgence de 4 unités de plasma dans les 6 heures suivant le traumatisme.

L'augmentation de la concentration en fibrinogène 45 minutes après la randomisation (critère principal) par rapport à l'inclusion a été plus élevée dans le groupe plasma lyophilisé (1,44 versus 1,57 g/L) que dans le groupe plasma frais congelé (1,14 versus 1,05 g/L), soit une différence moyenne ajustée entre les groupes de 0,29 g/L ; IC95% [0,08 ; 0,49] ; p<0,006). A noter qu'à ce temps de mesure, une majorité de patients du groupe PFC n'avaient pas encore reçu le PFC (délai médian d'administration depuis la randomisation de 77 minutes (IQR 64-90) dans le groupe PFC versus 14 minutes (IQR 5-30) dans le groupe plasma lyophilisé).

Au total, dans les situations d'urgence intra-hospitalières, bien que les données présentées suggèrent une réduction du délai d'administration du plasma avec le plasma lyophilisé en comparaison au PFC,

elles restent insuffisantes pour conclure de façon robuste à un bénéfice du PLYO sur la morbi-mortalité versus le PFC (une seule étude randomisée ayant inclus peu de patients dans le seul contexte de la traumatologie).

A noter par ailleurs que l'on ne dispose d'aucune étude ayant comparé l'intérêt du PLYO à l'administration de plasma déjà décongelé utilisé dans certains établissements de santé.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge d'un patient en choc hémorragique ou à risque de transfusion massive repose sur une prise en charge multimodale associant la transfusion en concentrés de globules rouges, de plasma et de plaquettes, l'administration précoce d'acide tranexamique, le traitement des hypofibrinogénémies par des concentrés de fibrinogène, la lutte contre l'hypothermie et le traitement de l'origine du saignement (chirurgie hémostatique, embolisation, tamponnement, endoscopie...).

OCTAPLASLG, poudre (plasma lyophilisé – groupe sanguin AB) est une alternative thérapeutique de 1^{ère} intention aux plasmas déjà disponibles (plasma lyophilisé et PFC), uniquement autorisée dans « les situations d'urgence pour tout patient présentant un choc hémorragique ou dans une situation à risque de transfusion massive conduisant à un déficit complexe en facteurs de coagulation tels que les coagulopathies ».

Au même titre que le plasma lyophilisé déjà disponible (statut PSL), ce nouveau plasma lyophilisé (1^{er} sous statut médicament) est adapté aux situations d'urgences vitales transfusionnelles en cas d'indisponibilité de plasma frais décongelé dans un délai compatible avec la qualité de la prise en charge : leurs modalités de conservation et de reconstitution réduisent les contraintes logistiques liées aux PFC et ils peuvent être administrés sans disponibilité des résultats de phénotypage érythrocytaire du patient.

A noter que les études cliniques disponibles menées en milieu civil, notamment en France, ne permettent pas de conclure sur l'impact sur la morbi-mortalité de l'apport pré-hospitalier de plasma versus solution de NaCl 0,9%.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

→ Traitements médicamenteux

Le traitement suivant est considéré comme un CCP :

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
OCTAPLASLG (Plasma thérapeutique) Octapharma (plasma frais congelé)	<ul style="list-style-type: none"> – Déficiences complexes en facteurs de coagulation, tels que les coagulopathies dues à une insuffisance hépatique sévère ou à une transfusion massive – Thérapie de substitution en cas de déficits en facteurs de coagulation, lorsqu'un concentré de facteur de coagulation spécifique (cf. facteurs V ou XI) n'est pas disponible, ou dans les situations d'urgence lorsqu'un diagnostic de laboratoire précis n'est pas possible – Antagonisation rapide des effets des anticoagulants oraux (coumarine ou indanedione) lorsqu'un concentré de complexe prothrombinique n'est pas disponible ou lorsque l'administration de vitamine K est insuffisante en raison d'une altération de la fonction hépatique ou lors de situations d'urgence. – Hémorragies potentiellement dangereuses pendant un traitement fibrinolytique utilisant par ex. des activateurs tissulaires du plasminogène chez des patients qui ne répondent pas aux mesures conventionnelles – Procédures d'échange plasmatique thérapeutique, incluant celles pour purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT). 	20/07/2023 (inscription)	Important (pas d'ISP)	ASMR V par rapport aux plasmas sous statut de produit sanguin labile actuellement disponibles

→ Traitements non-médicamenteux

Les plasmas suivants ayant le statut de produit sanguin labile (PSL) inscrits sur la liste et caractéristiques des PSL (JO du 27/06/2020 et du 13/01/2023) sont considérés comme des CCP :

- **Les plasmas Frais Congelés (PFC)**, préparés par l'EFS et le CTSA²⁵ :
 - Le plasma frais congelé sécurisé par quarantaine issu de sang total ou d'aphérèse (PFC-Se et PFCA-Se) différencié selon les groupes ABO,
 - Le plasma frais congelé sécurisé par atténuation des agents pathogènes par amotosalen issu de sang total ou d'aphérèse (PFCM-IA et PFC-IA), différenciés selon les groupes ABO,
- **Le plasma lyophilisé (PLYO), issu de PFC, préparé par le CTSA :**
 - Plasma lyophilisé sécurisé par atténuation des agents pathogènes par amotosalen issu d'aphérèse ou par quarantaine issu de sang total ou d'aphérèse (PLYO-Se et PLYO-IA). Le PLYO provient des plasmas de 10 donneurs différents au maximum, de groupes sanguins A, B et AB, exempts d'anticorps immuns anti-A ou anti-B, mélangés dans des proportions choisies pour obtenir un plasma à usage universel pour le groupe sanguin.

5.3 Service Médical Rendu

- Les déficiences complexes en facteurs de coagulation associés au choc hémorragique et aux situations à risque de transfusion massive sont un facteur important de morbidité et de mortalité.
- Il s'agit d'un médicament à visée substitutive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- OCTAPLASLG, poudre et solvant pour perfusion est un traitement de 1^{ère} intention au regard des thérapies disponibles.

²⁵ EFS : Établissement français du sang ; CTSA : Centre de transfusion sanguine des armées.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison des possibles tensions d'approvisionnement des alternatives pouvant être administrées dans un contexte d'urgence, mais :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur le parcours de soins et de vie des patients,

OCTAPLASLG, poudre et solvant pour perfusion, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par OCTAPLASLG, poudre et solvant pour perfusion est important dans l'indication « situations d'urgence pour tout patient présentant un choc hémorragique ou dans une situation à risque de transfusion massive conduisant à un déficit complexe en facteurs de coagulation tels que les coagulopathies ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « situations d'urgence pour tout patient présentant un choc hémorragique ou dans une situation à risque de transfusion massive conduisant à un déficit complexe en facteurs de coagulation tels que les coagulopathies » et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'absence d'étude clinique ayant évalué ce plasma lyophilisé en comparaison aux autres plasmas déjà disponibles (PLYO et PFC),
- des différentes études cliniques réalisées dans des situations d'urgences transfusionnelles, visant à évaluer l'impact de l'apport de plasma sur la morbi-mortalité, qui ne permettent pas de conclure à un bénéfice du plasma (PLYO ou PFC) versus sérum physiologique en pré-hospitalier, ni à un bénéfice du PLYO versus PFC dans les situations intra-hospitalières,

la Commission de la transparence estime qu'OCTAPLASLG, poudre et solvant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique incluant les plasmas actuellement disponibles (plasma lyophilisé et PFC).

5.5 Population cible

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission pour la spécialité OCTAPLASLG, solution pour perfusion (PFC). Pour rappel, dans l'avis de la CT du 20 juillet 2016, la population cible d'OCTAPLASLG, solution pour perfusion avait été estimée à un maximum d'environ 355 100 unités de plasma soit environ 120 000 patients dans l'ensemble des indications de l'AMM (chaque patient

recevant en moyenne 3 unités de plasmas)²⁶. En 2021, près de 240 000 unités de plasma thérapeutique ont été administrées, presque exclusivement sous forme de PFC (moins de 1 000 unités de plasma lyophilisé)²⁷.

A noter néanmoins que les indications AMM d'OCTAPLASLG sous forme congelée sont plus larges que celles de ce complément de gamme sous forme lyophilisée dont l'utilisation est uniquement autorisée dans les situations d'urgence chez les patients en choc hémorragique ou dans les situations à risque de transfusion massive. A ce jour, on ne dispose d'aucune donnée épidémiologique permettant d'estimer la population cible dans ce périmètre restreint.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²⁶ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence du 20 juillet 2016 -OCTAPLASLG, solution pour perfusion [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15085_OCTAPLASLG_PIC_INS_Avis2_CT15085.pdf

²⁷ ANSM. 19ème rapport national d'hémovigilance. 2022. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/12/07/20221207-rapport-hemovigilance-2021.pdf>