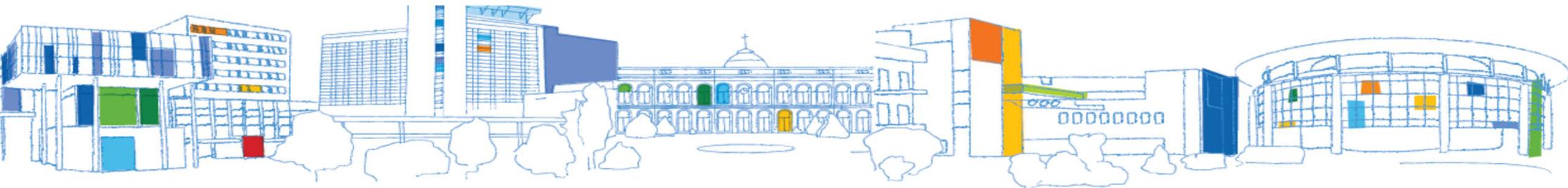


Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS™)

**Dispositifs médicaux &
Médicaments dérivés du sang**

Julien OLLIVIER



Rappels réglementaires

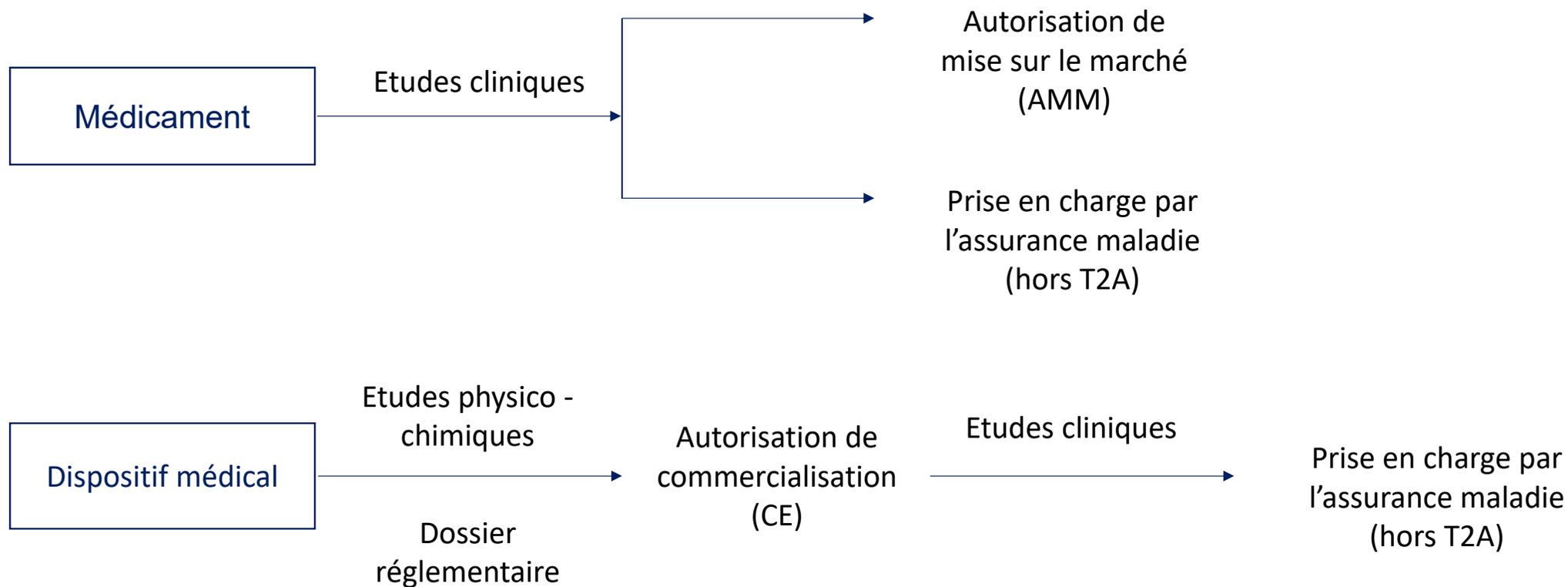
1. Pour commercialiser le dispositif médical d'épuration MARS en France, le fabricant doit :
 - A. obtenir une évaluation positive de la part de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologie de Santé (CNEDIMTS - HAS)
 - B. faire inscrire son dispositif sur la liste dite intra-GHS défini par le Ministère de la Santé.
 - C. obtenir le marquage de conformité européenne (CE) délivré par un organisme notifié
 - D. obtenir une autorisation de commercialisation auprès de la Food and Drug Administration
 - E. mettre en place un plan de suivi de son dispositif médical en vie réelle

Rappels réglementaires

1. Pour commercialiser le dispositif médical d'épuration MARS, le fabricant doit :
 - A. Obtenir une évaluation positive de la part de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologie de Santé (CNEDIMTS - HAS)
 - B. Faire inscrire son dispositif sur la liste dite intra-GHS par le Ministère de la Santé.
 - C. Obtenir le marquage de conformité européenne (CE) délivré par un organisme notifié**
 - D. Obtenir une autorisation de commercialisation auprès de la Food and Drug Administration
 - E. Mettre en place un plan de suivi de son dispositif médical en vie réelle**

Rappels réglementaires

Différence entre médicaments et dispositifs médicaux



bsi.



By Royal Charter

EC Certificate - Full Quality Assurance System

Directive 93/42/EEC on Medical Devices, Annex II excluding Section 4

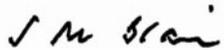
No. CE 00328
Issued To: **Gambro Lundia AB.**
Box 10101
Magistratsvagen 16
SE-220 10 Lund
Sweden

In respect of:

The design, development and manufacture of renal replacement therapy equipment, water treatment systems for dialysis treatment and extracorporeal blood purification systems

on the basis of our examination of the quality assurance system under the requirements of Council Directive 93/42/EEC, Annex II excluding section 4. The quality assurance system meets the requirements of the directive. For the placing on the market of class III products an Annex II section 4 certificate is required.

For and on behalf of BSI, a Notified Body for the above Directive (Notified Body Number 0086):


Stewart Brain, Head of Compliance & Risk -
Medical Devices

First Issued: **1994-11-25**

Date: **2018-07-10**

Expiry Date: **2019-10-03**

...making excellence a habit.™

Page 1 of 1

Validity of this certificate is conditional on the quality system being maintained to the requirements of the Directive as demonstrated through the required surveillance activities of the Notified Body. This approval excludes all products designed and/or manufactured by a third party on behalf of the company named on this certificate, unless specifically agreed with BSI. This certificate was issued electronically and is bound by the conditions of the contract.

Information and Contact: BSI, Kitemark Court, Davy Avenue, Knowlhill, Milton Keynes MK5 8PP. Tel: + 44 345 080 9000
BSI Assurance UK Limited, registered in England under number 7805321 at 389 Chiswick High Road, London W4 4AL, UK.
A member of BSI Group of Companies.

Rappels réglementaires

2. L'achat du dispositif MARS par un établissement de santé public
 - a. Le dispositif MARS est financé en sus de la tarification à l'activité
 - b. Le dispositif MARS est inscrit sur la Liste des produits et prestations remboursables
 - c. Le prix du dispositif est négocié entre le laboratoire et les ministères de la santé et de l'économie (par l'intermédiaire du Comité Economique des Produits de Santé)
 - d. La fixation du prix est établi en comparaison des prix pratiqués dans les autres pays européens (Allemagne, Royaume-Uni, Espagne, Italie)
 - e. Le prix du dispositif est libre et répond à la loi des marchés publics

Rappels réglementaires

2. L'achat du dispositif MARS par un établissement de santé public
 - a. Le dispositif MARS est financé en sus de la tarification à l'activité
 - b. Le dispositif MARS est inscrit sur la Liste des produits et prestations remboursables
 - c. Le prix du dispositif est négocié entre le laboratoire et les ministères de la santé et de l'économie (par l'intermédiaire du Comité Economique des Produits de Santé)
 - d. La fixation du prix est établi en comparaison des prix pratiqués dans les autres pays européens (Allemagne, Royaume-Uni, Espagne, Italie)
 - e. **Le prix du dispositif est libre et répond à la loi des marchés publics**

MARCHE PUBLIC REGROUPEMENT D'ETABLISSEMENT

- Achat local → CHU de Bordeaux
- Achat GHT → GHT Alliance de Gironde
- Achat régional → Dis Med Aq (Dispositifs Médicaux Aquitaine)
- Achat national → UniHA

Analyse des offres fournisseurs

- Chaque fournisseur est évalué sur 100 points
- Le fournisseur avec la note la plus importante remporte le lot
- Exemple
 - Note financière : 40 points
 - Note technique : 50 points
 - **Note environnement : 10 points**

•C - Ils sont tous obtenus à partir du plasma décongelé et sont extraits du cryosurnageant

Rappels réglementaires

3. Les médicaments dérivés du sang

- a. La traçabilité des MDS est obligatoire depuis le donneur jusqu'au patient receveur.
- b. L'archivage des données renseignées sur les bordereaux de délivrance et administration doivent être conservés pendant 40 ans.
- c. Les MDS sont fractionnés et purifiés par différentes méthodes chromatographiques
- d. Les solutions reconstituées sont administrées indifféremment par voie IV ou IM
- e. Ils sont tous obtenus à partir du plasma décongelé et sont extraits du cryosurnageant

Rappels réglementaires

3. Les médicaments dérivés du sang

- a. **La traçabilité des MDS est obligatoire depuis le donneur jusqu'au patient receveur.**
- b. **L'archivage des données renseignées sur les bordereaux de délivrance et administration doivent être conservées pendant 40 ans.**
- c. **Ils sont fractionnés et purifiés par différentes méthodes chromatographiques**
- d. Les solutions reconstituées sont administrées indifféremment par voie IV ou IM
- e. Ils sont tous obtenus à partir du plasma décongelé et sont extraits du cryosurnageant



DIALYSE PAR SYSTÈME MARS

1. CONTEXTE

INS. HEPATIQUE & PHARMACOCINETIQUE

- Rôle central du foie dans le métabolisme et l'élimination des médicaments

- Métabolisme hépatique des médicaments

1. Extraction hépatique des médicaments

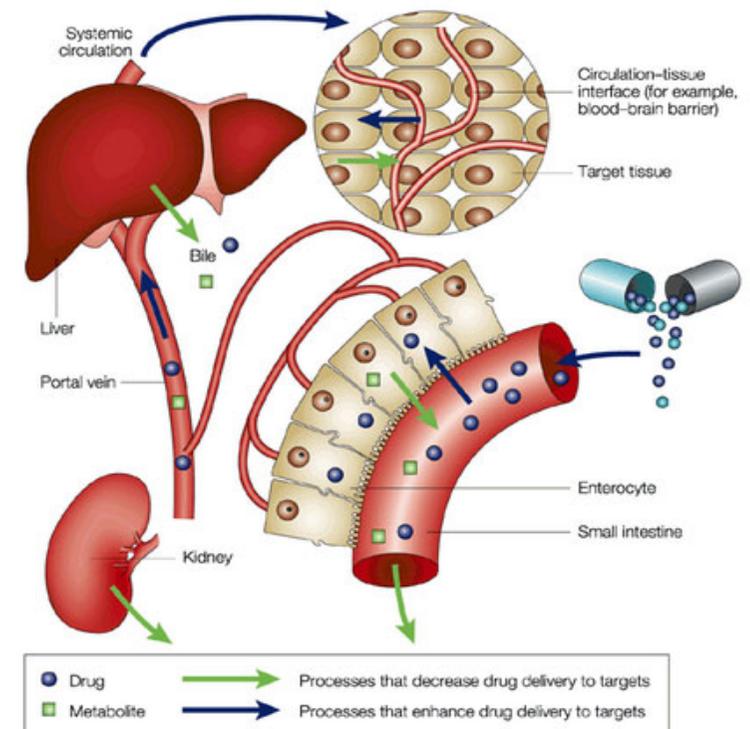
- a) Effet de premier passage hépatique
- b) Fixation protéique
- c) Coefficient d'extraction hépatique

2. Métabolisme hépatique des médicaments

- a) Réaction de phase I : fonctionnalisation
- b) Réaction de phase II : conjugaison

3. Clairance hépatique

- a) seconde voie d'élimination des médicaments



Nature Reviews | Drug Discovery

Figure 1. Effet de premier passage hépatique (Nature Reviews, Drug discovery)

INS. HEPATIQUE & PHARMACOCINETIQUE

- Clairance totale

$$Cl_T = Cl_R + Cl_H$$

avec Cl_r = Clairance rénale
Cl_h = Clairance hépatique

- Clairance d'un organe (ex. Clairance hépatique)

$$Cl_H = Q * E$$

avec Q = Débit sanguin irriguant l'organe
E = coefficient d'extraction

- Coefficient d'extraction → « affinité d'une substance pour un organe »

$$E = \frac{[X]_a - [X]_e}{[X]_a}$$

avec [X] = concentration
a = afférente
e = efferente

INS. HEPATIQUE & PHARMACOCINETIQUE

- Clairance hépatique après administration orale : 3 cas possibles

Médicament à coefficient
d'extraction hépatique
ELEVE (E>0,7)

- $Cl_h = Q * E$ (E ≈ 1)
- $Cl_h = Q$

Médicament à coefficient
d'extraction hépatique
INTERMEDIAIRE

Médicament à coefficient
d'extraction hépatique
FAIBLE (E<0,3)

- $Cl_h = Q * E$ (E <<< 1)

La Clairance hépatique est dépendante du débit sanguin

La Clairance hépatique est dépendante de la fraction libre et de la clairance intrinsèque

INS. HEPATIQUE & PHARMACOCINETIQUE

- Clairance hépatique après administration orale : 3 cas possibles **si IH**

Médicament à coefficient
d'extraction hépatique
ELEVE ($E > 0,7$)

- Biodisponibilité augmente
- Clairance hépatique diminue
- Réduire la dose initiale +/- adapter les doses d'entretien

Médicament à coefficient
d'extraction hépatique
INTERMEDIAIRE

Vigilance si
Insuffisance rénale associée

Médicament à coefficient
d'extraction hépatique
FAIBLE ($E < 0,3$)

- Biodisponibilité non affectée
- Clairance hépatique peut être diminuée
- Réduire et espacer doses d'entretien

INS. HEPATIQUE & PHARMACOCINETIQUE

- Clairance hépatique après administration orale : 3 cas possibles

Médicament à coefficient
d'extraction hépatique
ELEVE

OPIACES : MORPHINE

1. **Cirrhose composée :**
 - Pharmacocinétique du sujet sain
2. **IHC :**
 - Allongement de la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination
 - Espacer les administrations

Médicament à coefficient
d'extraction hépatique
INTERMEDIAIRE

Vigilance si
Insuffisance rénale associé

Médicament à coefficient
d'extraction hépatique
FAIBLE

BENZODIAZEPINES

1. **Allongement de la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination**
2. **Diminuer les doses**
 - (/2 ou 3)
3. **Diminuer les fréquences**
(utilisation prolongée)

INS. HEPATIQUE & PHARMACOCINETIQUE

Tableau 1 Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire.

Modifications pharmacocinétiques

Rétention hydrosodée : augmentation du volume de distribution

Diminution de la synthèse protéique : diminution de la fraction liée aux protéines

Diminution du débit sanguin hépatique fonctionnel : diminution de la clairance

Diminution de l'activité enzymatique hépatique : diminution de la clairance

Cholestase : augmentation de la demi-vie d'élimination

Insuffisance rénale associée : augmentation de la demi-vie d'élimination

Tableau 1. Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire

SUPPLEANCE HEPATIQUE



1. CONTEXTE

- **Suppléance artificielle idéale de l'insuffisance hépatique:**
 - Détoxification
 - Epuration
 - Synthèse
 - Métabolisme
- **Dispositifs médicaux développés :**
 - **Epuration** : acides biliaires, la bilirubine et le monoxyde d'azote.
- **Problématique :**
 - Molécule liposoluble et de petite taille, liée à l'albumine.
 - L'épuration doit donc faire intervenir différents procédés parmi lesquels:
 - **adsorption**
 - utilisation de dialysats spécifiques enrichis en albumine

Historique des assistances hépatiques

- 1958 : Hémodialyse
- 1958 : Exsanguinotransfusion
- 1964 : Hemoperfusion sur colonne de charbon
- 1965 : Perfusion d'un foie de porc
- 1966 : Perfusion d'un foie humain cadavérique
- 1967 : Circulation croisée chez l'homme
- 1968 : Plasmaphérèse
- 1972 : Hemoperfusion
- 1993 : MARS ou «dialyse à l'albumine»
- 1994 : Bioréacteurs

D'après VEZINNET C (GHPS, APHP)

1. CONTEXTE

- **Système de suppléance hépatique extracorporel**
 - Combinaison de différents procédés.
 - Circuit placés en série ou en dérivation parallèle.
- **Exemple de différents concepts :**
 - Albumine endogène ou exogène.
 - Recyclée ou non dans le circuit.

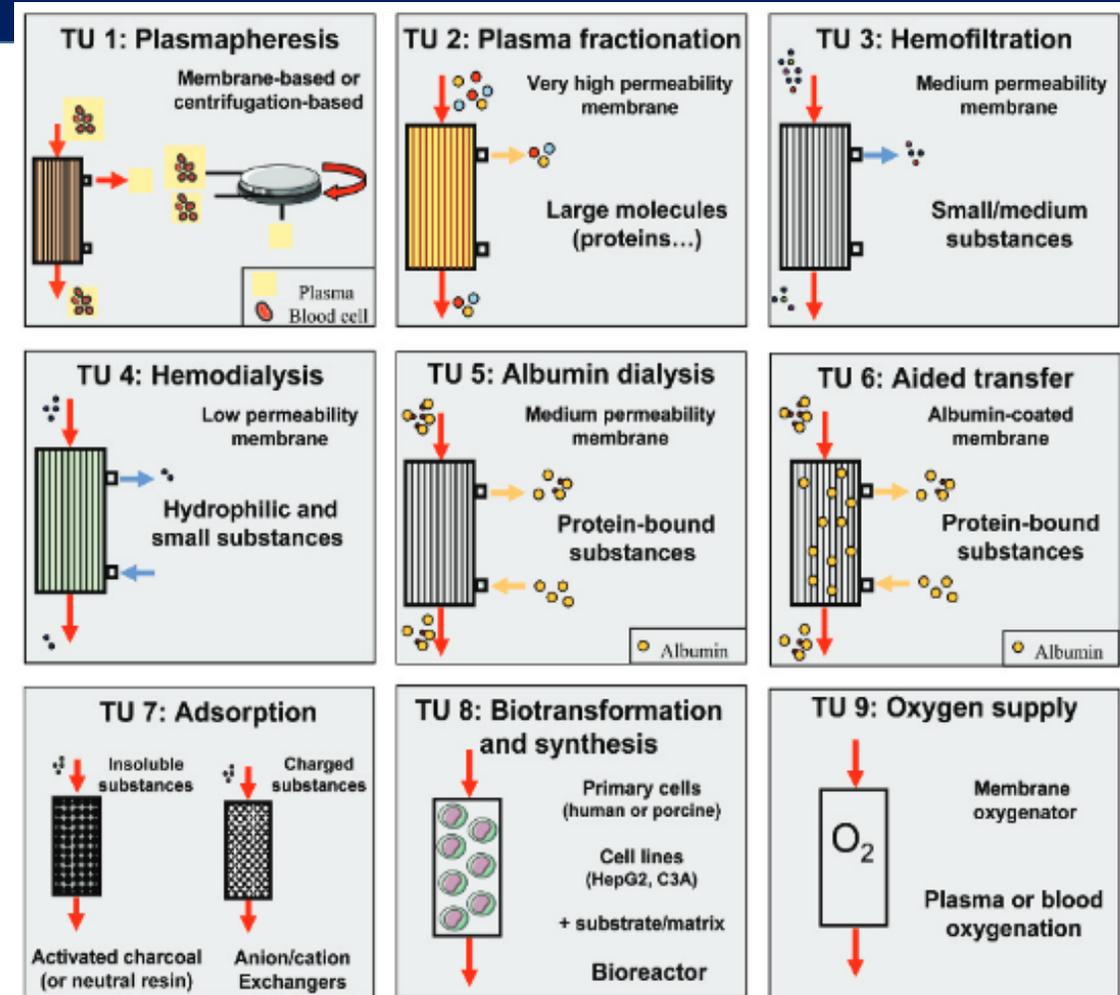


Figure 2. Support hépatique extracorporel : principe de fonctionnement (d'après Carpentier et al. doi:10.1136/gut.2008.175380)

Figure legend:
 Colored arrows representing perfusion fluid
 → Blood or plasma
 → Albumin-based solution
 → Buffered water or plasma water
 Background representing hollow fiber cartridges
 Low permeability membrane
 Medium permeability membrane
 High permeability membrane
 Microporous membrane

1. CONTEXTE

- Dispositifs de support hépatique

1. Système bioartificiel

- HepatAssist

2. Système artificiel

- MARS
- Prometheus

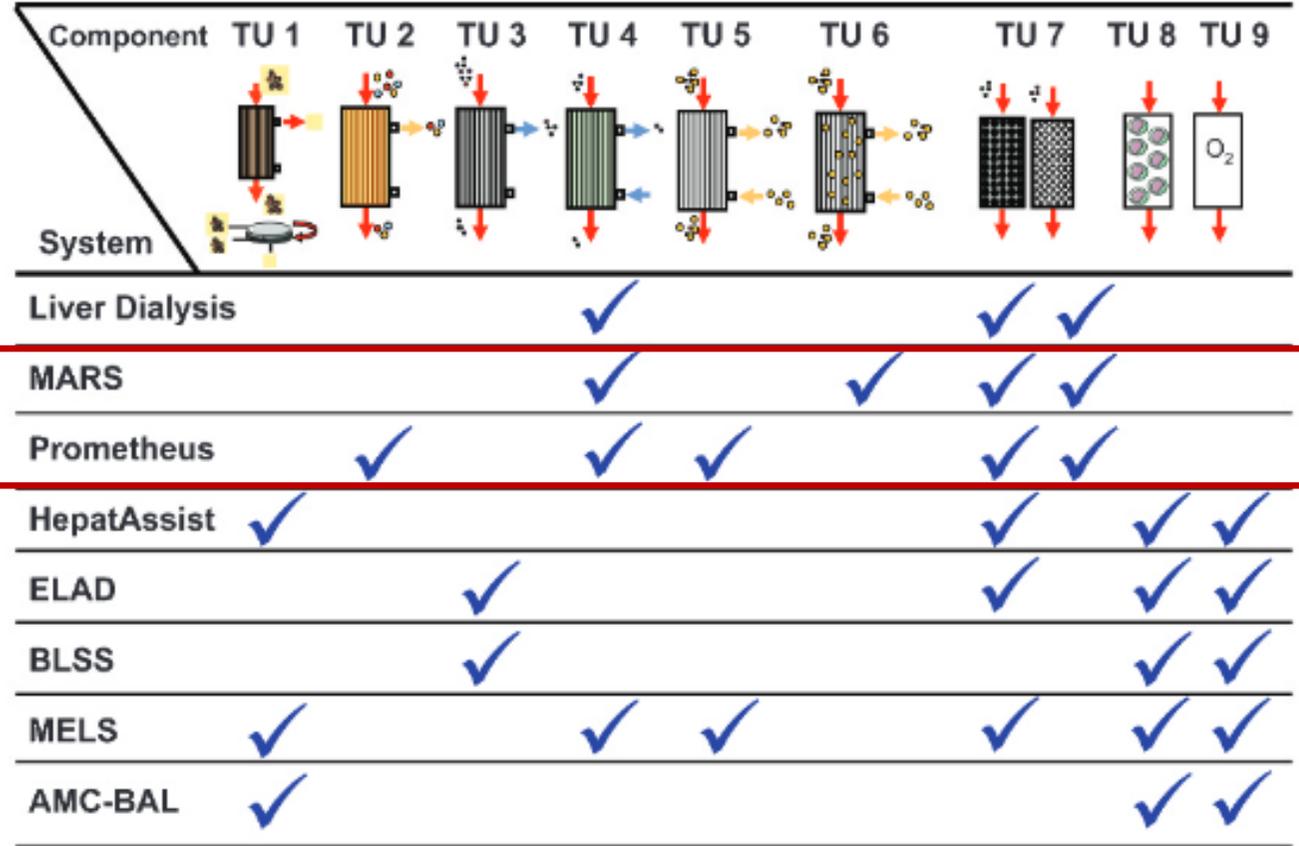


Figure 3. Liste des supports hépatique extracorporel développés (d'après Carpentier et al. doi:10.1136/gut.2008.175380)

Systeme artificiel vs bioartificiel

Table 6 Advantages and disadvantages of artificial and bioartificial liver support

Type of device	Advantages	Disadvantages
Artificial systems	<ul style="list-style-type: none"> i. Relatively easy to use ii. Limited cost for system conception and patient treatment 	<ul style="list-style-type: none"> i. Only detoxification ii. Limited efficacy
Bioartificial systems	<ul style="list-style-type: none"> i. All hepatic functions ensured ii. Expected clinical results more promising 	<ul style="list-style-type: none"> i. Cell source still under discussion ii. Complexity of implementing living components iii. High cost for design, operation and patients treatment iv. Heavy logistics

Tableau 2. Avantage et inconvenients des differents supports hepatiques.

1. CONTEXTE

Dialysis against a Recycled Albumin Solution Enables the Removal of Albumin-Bound Toxins

J. Stange, W. Ramlow, S. Mitzner, R. Schmidt, and H. Klinkmann from the Department of Internal Medicine, University of Rostock, Rostock, Germany

Artif Organs 1993; 17: 809-13.

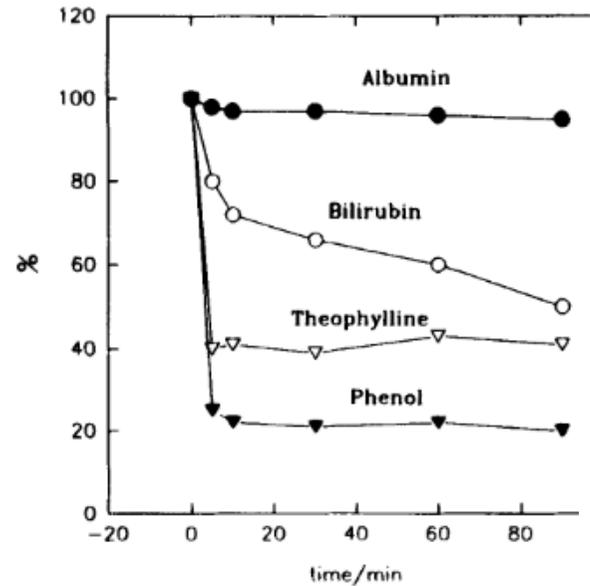
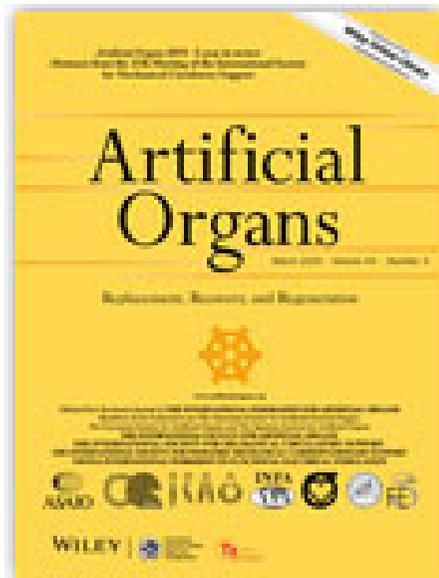


FIG. 1. Removal of unconjugated bilirubin, theophyllin, phenol from the plasma compartment and the albumin concentration during the in vitro test. All concentrations are listed in percent of the initial plasma concentration. For the total initial values, mean values, and standard deviations see text.

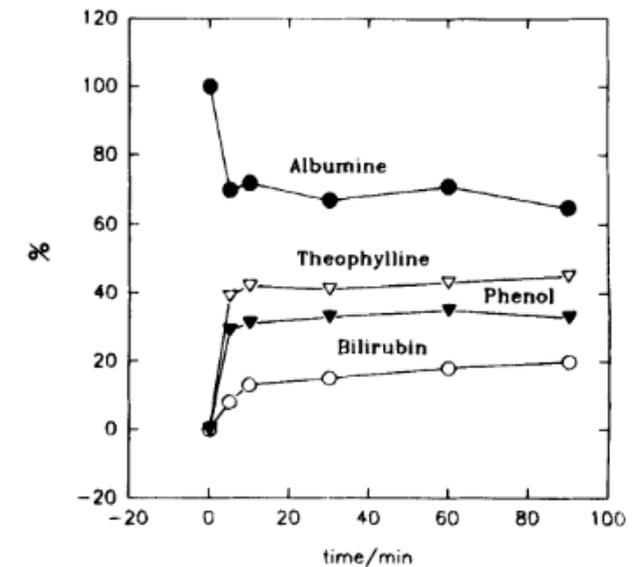


FIG. 2. Accumulation of unconjugated bilirubin, theophyllin, and phenol in the dialysate compartment and the concentration of the dialysate albumin during the in vitro test. All concentrations are listed in percent of the initial plasma concentration. For the total initial values, mean values and standard deviations see the text.

Figure 4. Cinétique des molécules au cours des séances
Artif Organs 1993; 17: 809-13.

2. DESCRIPTION

Moniteur Mars

Kit Mars



Figure 5. Système MARS complet (d'après BAXTER.)

2. DESCRIPTION

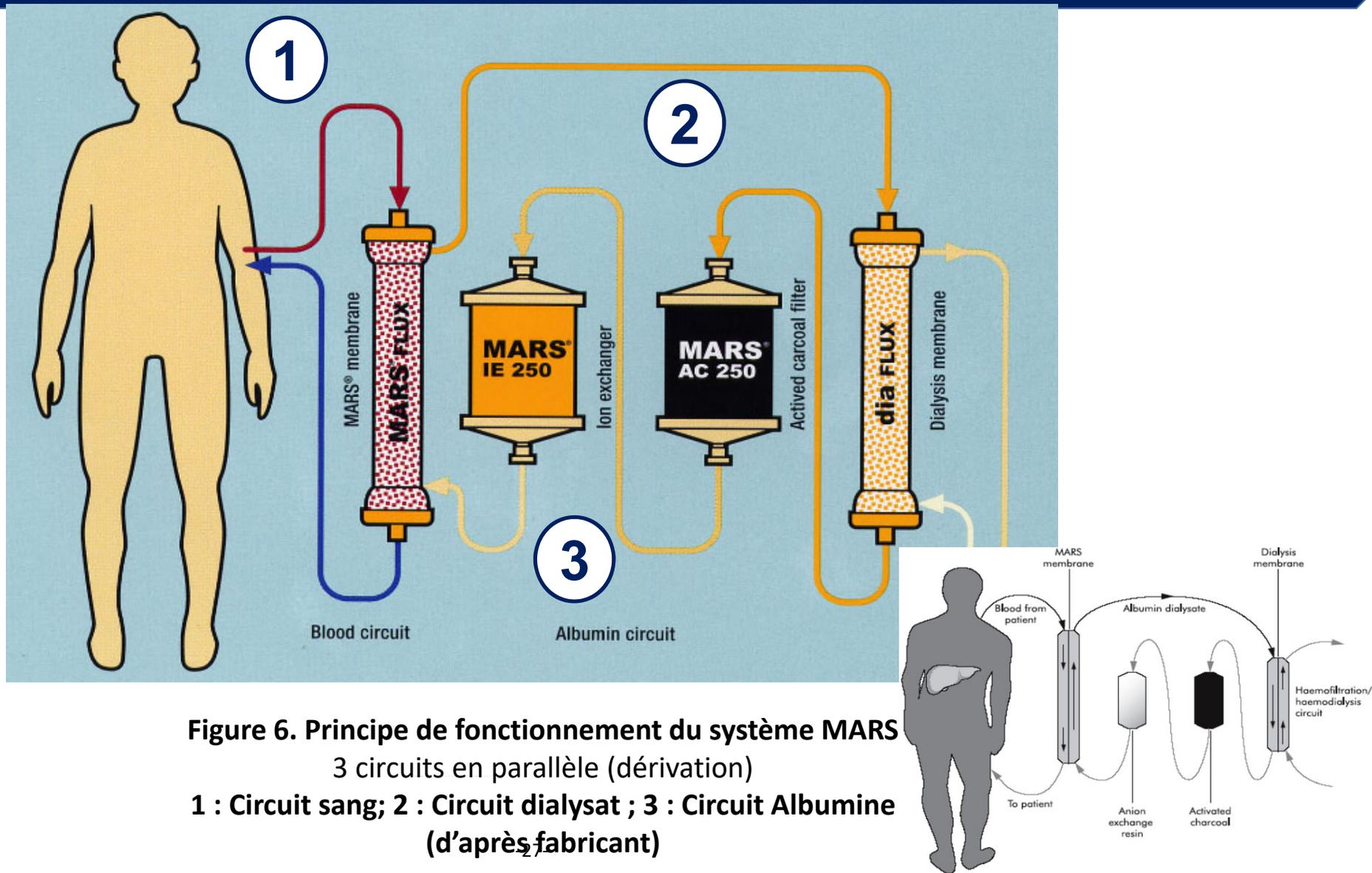


Figure 6. Principe de fonctionnement du système MARS
3 circuits en parallèle (dérivation)
1 : Circuit sang ; 2 : Circuit dialysat ; 3 : Circuit Albumine
(d'après fabricant)

2. DESCRIPTION – CIRCUIT SANG

1 Le circuit de sang (comprenant les fibres intérieures du filtre MARS®FLUX)

▪ Accès vasculaire

- Accès veineux par cathéter de dialyse bilumière (double courant)
- Choix du site de ponction (jugulaire interne, sous clavière, veine fémorale,...)

▪ Anticoagulation

- Fonction protocole de service
- Héparinisation systémique du filtre MARS FLUX dans la poche d'amorçage

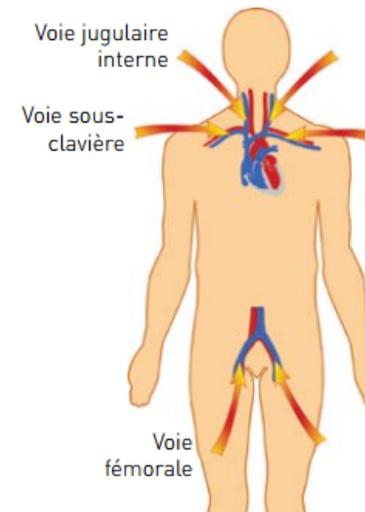


Figure 7. Accès vasculaire.



Figure 8. Montage du système MARS.

2. DESCRIPTION – CIRCUIT SANG

① Le circuit de sang (comprenant les fibres intérieures du filtre MARS®FLUX)



Figure 9. Membrane
« Mars FLUX »
(fabricant)

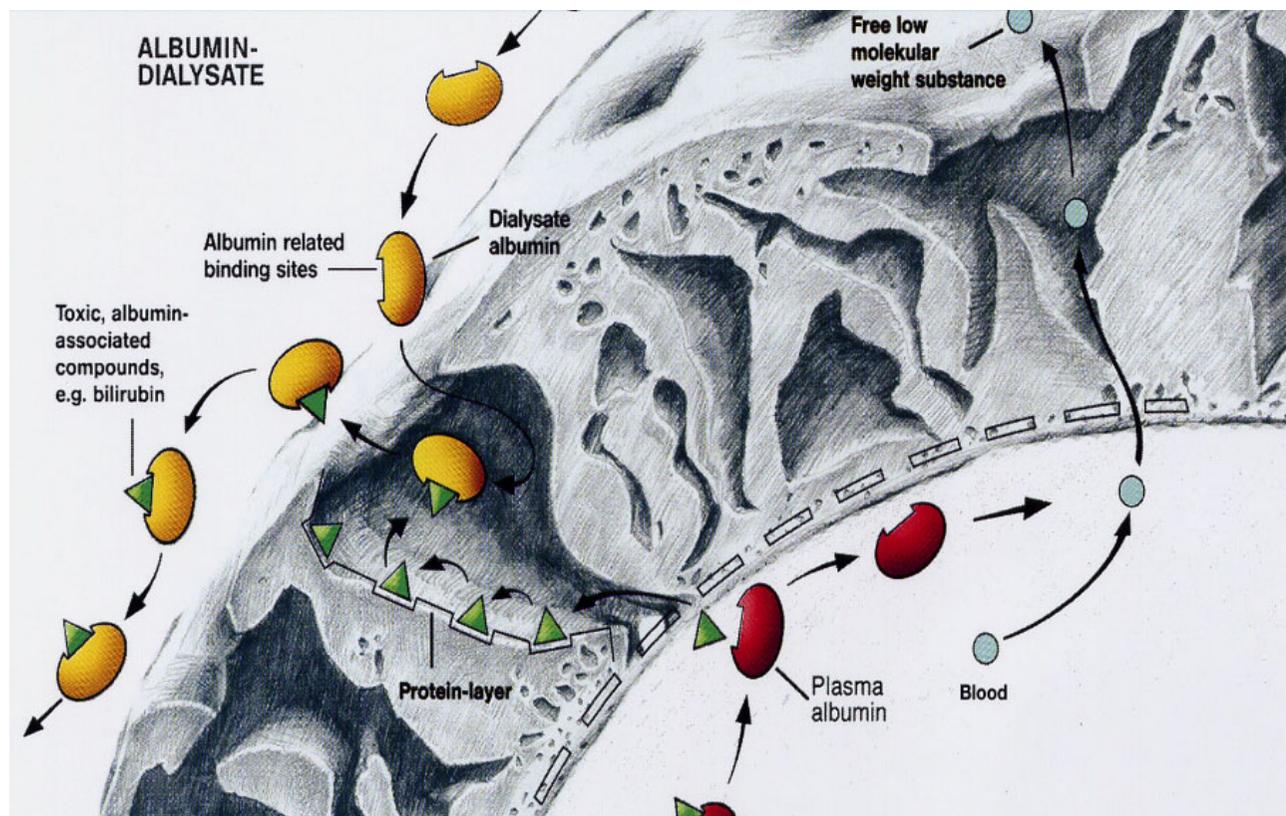


Figure 10. Fonctionnement de la membrane semi perméable « MARS FLUX »
(schéma d'après fabricant)

2. DESCRIPTION – CIRCUIT SANG

MEMBRANE DE DIALYSE SANG-ALBUMINE

▪ **Membrane synthétique**

- Polyamide – polysulfone (polymères thermoplastiques)

Type polyamide	Bonne stabilité chimique, thermique et mécanique.	Grande sensibilité au chlore Faible perméabilité Phénomènes d'adsorption
Type polysulfone	Bonne stabilité thermique et au pH Résistance au chlore	Adsorptions

▪ **Fibres creuses :**

- Juxtaposition de 10.000 à 15.000 fibres creuses (50 µm d'épaisseur)
- Etanchéité assurée aux extrémités par une résine en polyuréthane

▪ **Haute perméabilité :**

▪ **Coefficient de tamisage :**

- Albumine < 0,01
- Imperméable (hormones, ATIII, facteurs de croissance)
- Cutt off 50 kd

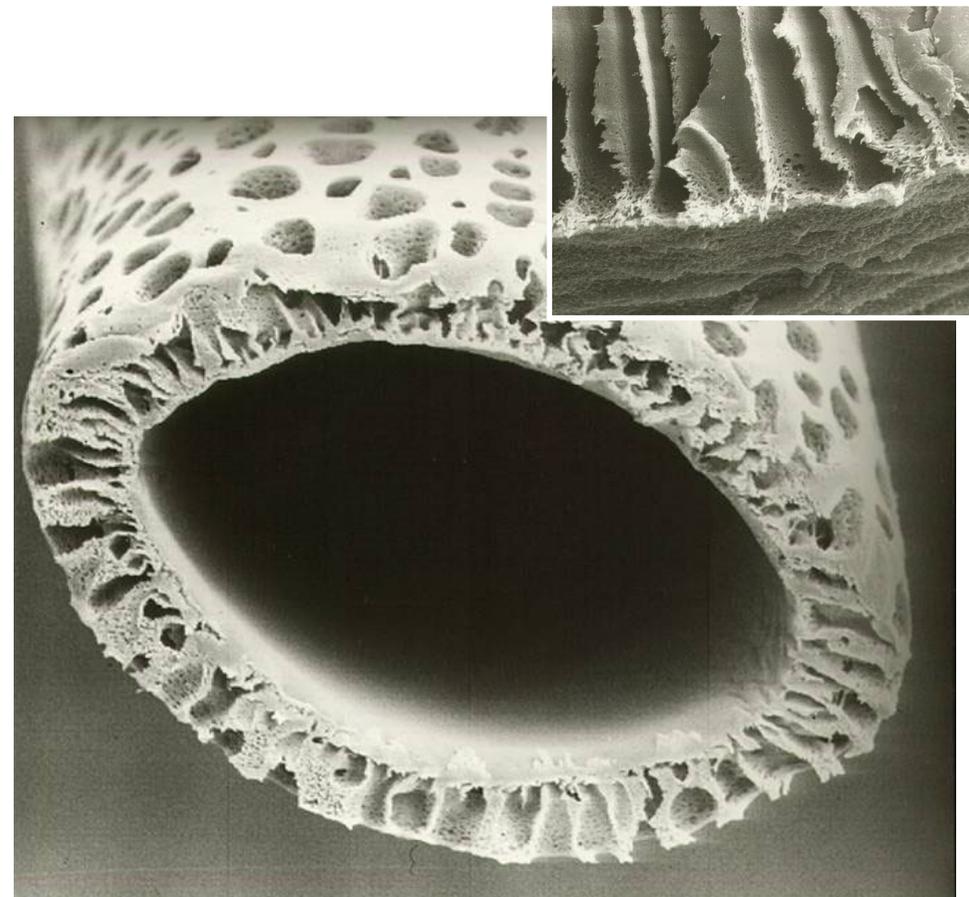


Figure 11. Fibre creuse polysulfone
(Artif Organs 1993; 17: 809-13.)

MEMBRANE DIALYSE SANG - ALBUMINE

▪ Facteurs favorisant le transfert des ligands

1. Asymétrie de la structure de la fibre

J. Stange and coll. Artificial organs. 1993. 809-813

- couche dense \geq peau
- couche plus poreuse en profondeur

2. Pré-imprégnation de la fibre par l'albumine

J. Stange, Mitzner. Inter. Jour. of artificial organs. 1996

3. Adsorption de l'albumine sur le polymère : affinité aux ligands améliorée

Hugues ans coll. Artificial organs. 1979 : 3 ; 23

2. DESCRIPTION

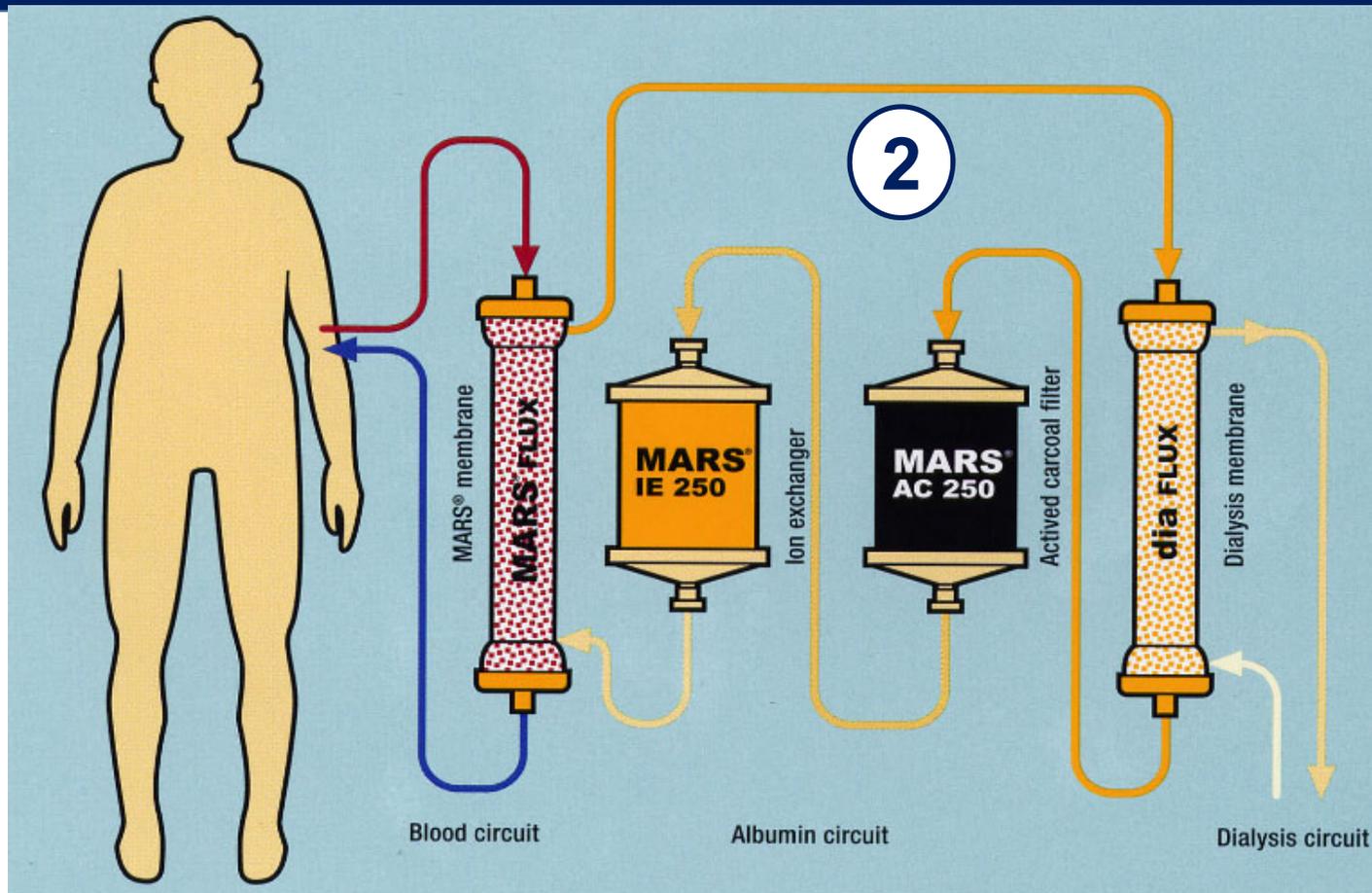


Figure 12. Principe de fonctionnement du système MARS
3 circuits en parallèle (dérivation)
1 : Circuit sang; 2 : Circuit dialysat ; 3 : Circuit Albumine
(d'après fabricant)

2. DESCRIPTION – CIRCUIT DIALYSAT

2 Le circuit de dialysat (comprenant le compartiment de dialysat du filtre diaFLUX)



Figure 13. Membrane
« DIA FLUX »
(fabricant)

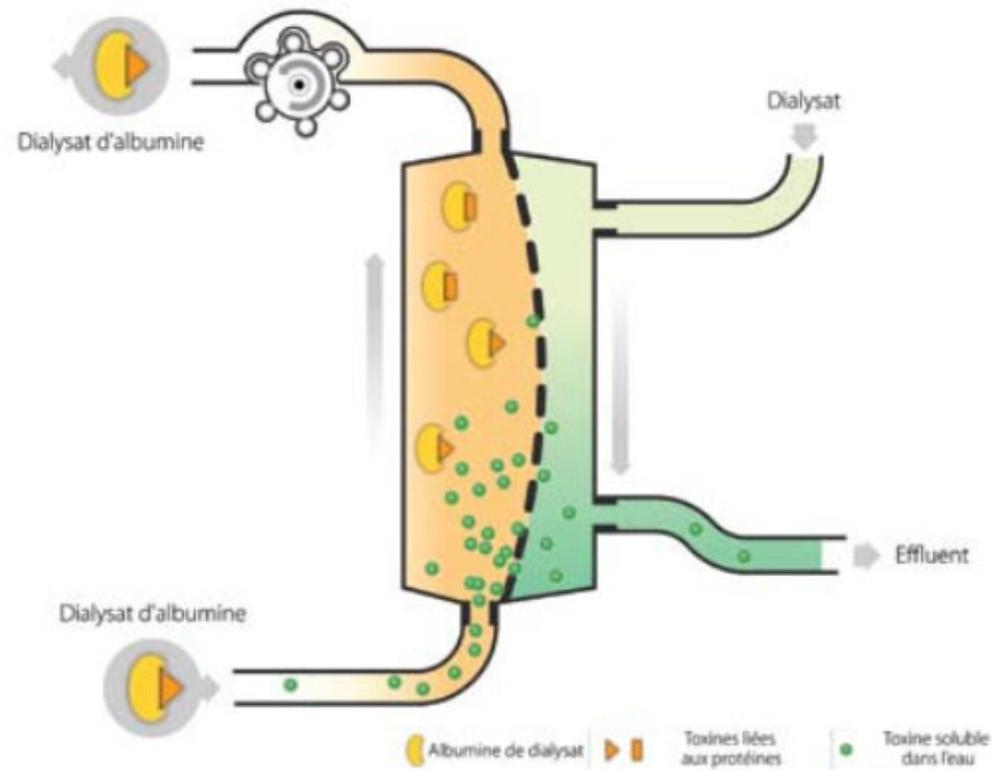


Figure 14. Fonctionnement de la membrane « DIA FLUX »
(schéma d'après fabricant)

2. DESCRIPTION – CIRCUIT ALBUMINE

3 Le circuit d'albumine (comprenant les cartouches d'adsorbeur AC250 et IE250)

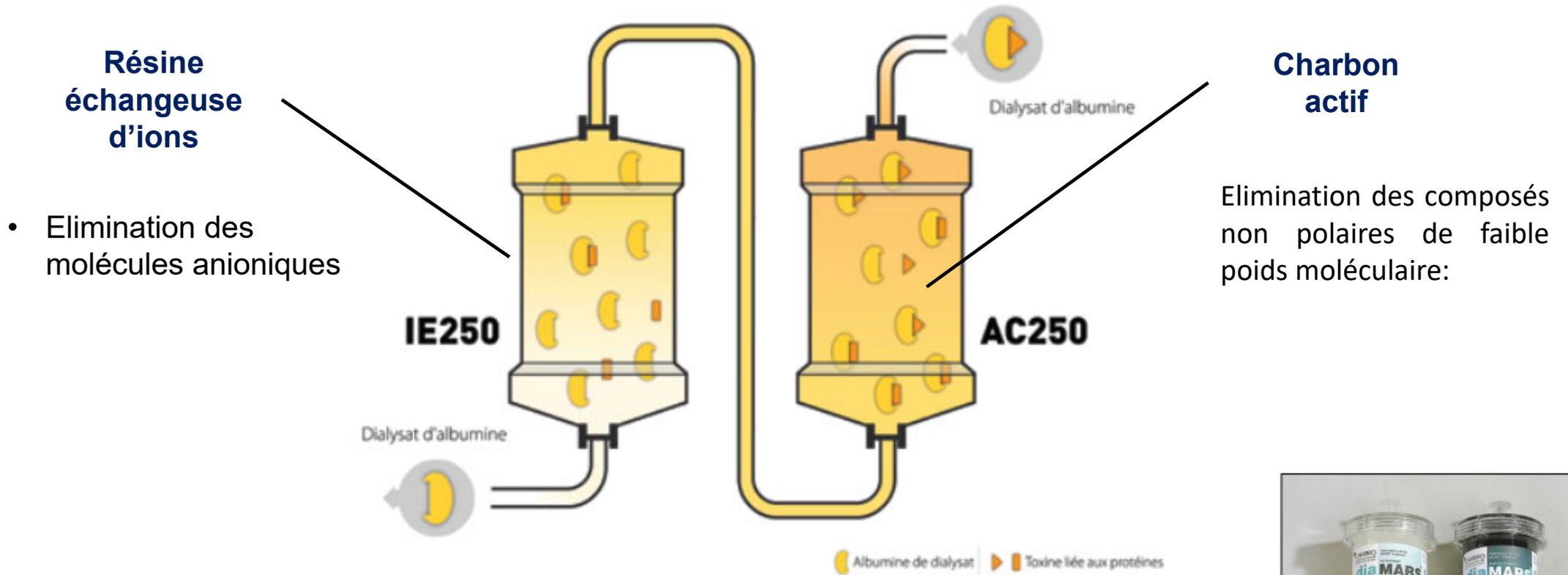


Figure 15. Fonctionnement des filtres IE250 et AC250 (schéma d'après fabricant)



3. DESCRIPTION – CIRCUIT ALBUMINE

③ Le circuit d'albumine (comprenant les cartouches d'adsorbeur AC250 et IE250)

A. Adsorbeur au charbon actif (Diamars AC250)

- Cartouches remplies de charbon activé à la vapeur,
- Charbon produit à partir de matière carbonique d'origine végétale
- Fixation de toxique non ionique (hydrocarbure aromatique polycyclique, acides gras)
- Adsorption par un mécanisme de liaison de type Van Der Waals d'action rapide et non sélective
- Elimination des hydrocarbures aromatiques polycycliques, acides gras

Saturation des cartouches

3. DESCRIPTION – CIRCUIT ALBUMINE

③ Le circuit d'albumine (comprenant les cartouches d'adsorbeur AC250 et IE250)

B. Résine échangeuse d'ions (diaMARS IE250)

- Fixation des molécules anioniques (ex.: bilirubine)
- Principe :
 - Macromolécules insolubles portant des groupements ionisables
 - Echange de façon réversible des ions au contact d'ions provenant d'une solution

Réaction réversible et saturable

3. DESCRIPTION

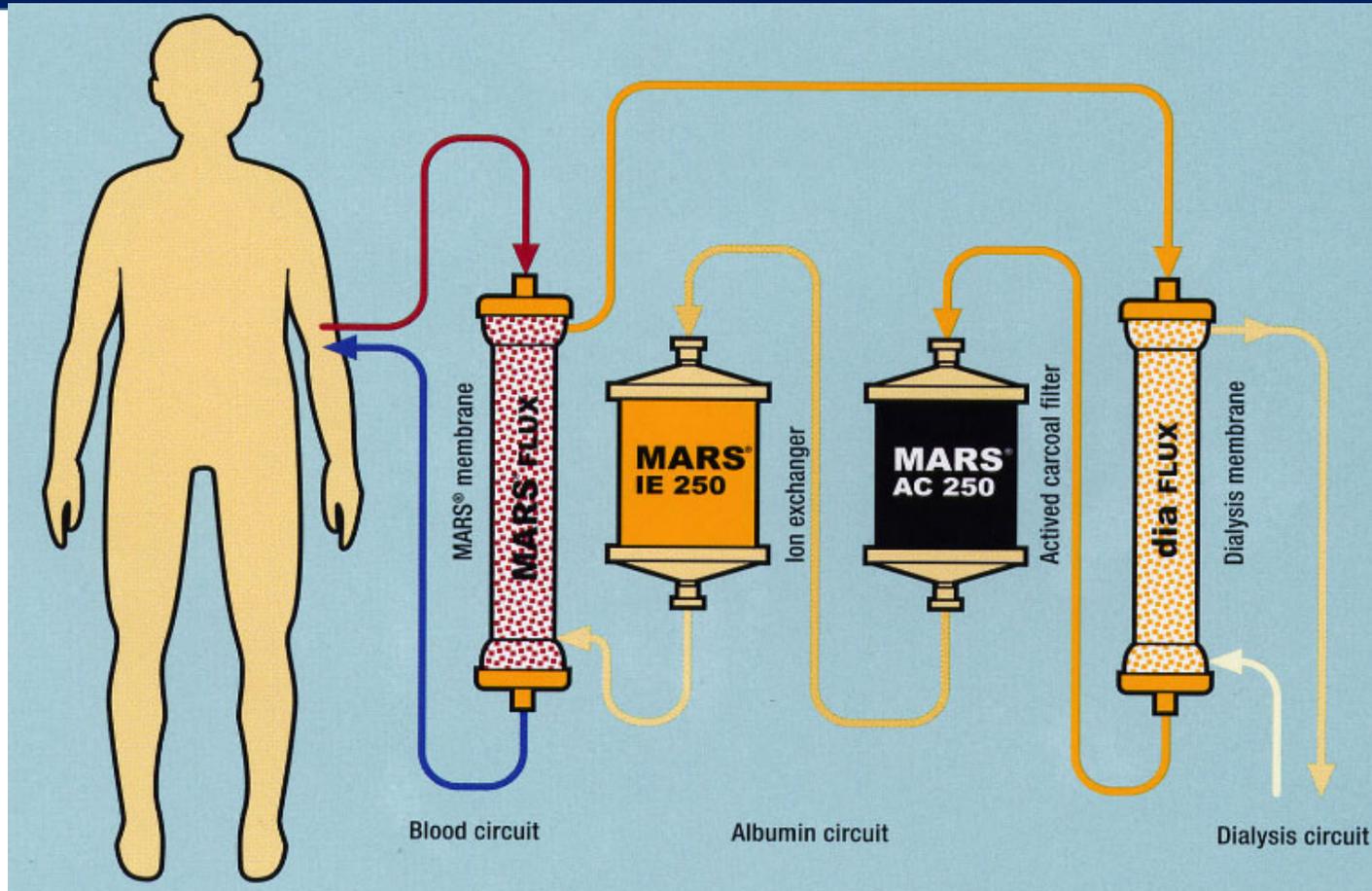


Figure 16. Principe de fonctionnement du système MARS
3 circuits en parallèle (dérivation)
1 : Circuit sang ; 2 : Circuit dialysat ; 3 : Circuit Albumine
(d'après fabricant)

3. DESCRIPTION – AUTRES DISPOSITIFS

▪ **Pompe albumine :**

- remplissage et fonctionnement du circuit albumine
- débit 50-250 ml/mn

▪ **Clamp pour ligne de sang veineux**

- alarme → fermeture du clamp

▪ **Détecteur de fuite de sang**

- surveillance du dialysat albumine à la sortie du MARS FLUX
- système de capteur optique
- détection de la présence d'érythrocytes

3. DESCRIPTION – AUTRES DISPOSITIFS

- **Capteur de pression**
 - mesure de la pression dans le circuit albumine
 - en amont et en aval des cartouches d'adsorbants

- **Support du filtre à particules**
 - dispositif de réception du filtre à particules
 - en aval de la cartouche à charbon actif

- **Support pour piège à bulle**

- **Chauffage du dialysat d'albumine**

3. DESCRIPTION – AMORCAGE DU SYSTEME

L'amorçage se compose de plusieurs étapes

▪ Amorçage du système Prismaflex® :

- 1 cycle d'amorçage avec 2 litres de sérum physiologique héparinée (si l'héparine n'est pas contre-indiquée).

▪ Amorçage du système MARS :

- 3,5 litres de solution d'amorçage non héparinée.
- Privilégier poche de 5 L
 - Pas d'interruption automatique du système pour changement de poche

▪ Remplissage et circulation d'albumine de MARS®

- Sérum-albumine humain : 500 ml de SAH à 20 % ou 400 ml de SAH à 25 %

3. DESCRIPTION – SOLUTION D'ALBUMINE EXOGENE

▪ Albumine

- Pouvoir oncotique
- Propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires
- Transport des médicaments

▪ Différentes concentration disponibles en France

- 4% : hypo-oncotique
- 5% : iso-oncotique
- 20% hyper-oncotique

▪ Pouvoir oncotique

- 4% : 0,8
- 5% : 1
- 20% : 4 (en théorie... 2,15 d'après Margason et al BJA).

Laboratoire	Spécialité	Concentration (mg/ml)	Volume (ml)	Quantité/ flacon (g)	Forme	Solvant fourni
OCTAPHARMA	ALBUNORM®	200 (20 %)	100	20	Solution	Prêt à l'emploi
			50	10		
		40 (4 %)	500	20		
			250	10		
			100	4		
			500	25		
50 (5 %)	250	12,5				
	100	5				
LFB BIOMEDICAMENTS	VIALEBEX®	200 (20 %)	100	20	Solution	Prêt à l'emploi
			50	10		
		40 (4 %)	10	2		
			500	20		
			250	10		
			100	4		
	50 (5 %)	500	25			
		250	12,5			
	YDRALBUM®	200 (20 %)	100	20	Solution	Prêt à l'emploi
			50	10		

Tableau 3. Albumine humaine commercialisée en France (SFPC.EU)

3. DESCRIPTION – SOLUTION D'ALBUMINE EXOGENE

▪ Fabrication :

- Purifiée à partir du plasma humain
- Série de précipitations :
 - = dérivé de la méthode de Cohn
 - laissent en solution l'albumine
 - précipitent les autres protéines
- 5 étapes contributives :
 - 2 précipitations à l'éthanol
 - 3 filtrations en profondeur
- Etape finale pasteurisation (60° pendant 10 h)

3. DESCRIPTION – SOLUTION D'ALBUMINE EXOGENE

▪ Prévention du risque infectieux

- Entretien médical, sélections clinique et biologique lors du don.
- Deleucocytation.
- Contrôles qualité sur chaque plasma et sur des pools de plasma.
 - sérologies VIH et VHC, recherche Ag HBs, PCR Parvovirus, B19, VHC, VHA,VIH, VHB.
- Au cours de la fabrication, méthodes d'élimination (chromatographies...) et d'inactivation virale.

Durée du traitement

▪ **Facteur limitant :**

- Saturation des filtres et/ou cartouche en bilirubine (albumine en circuit fermé)

▪ **Durée d'une séance**

- Fonction du taux initial de bilirubine
- En moyenne 8h (de 4 à 16h)

▪ **Nombre de séances**

- Dans la plupart des indications : 3 séances de traitements à 12-24h d'intervalle

3. EFFETS BIOLOGIQUES

EPURATION MOLECULAIRE PAR MARS

Molécules hydrosolubles

Créatinine

Urée

Ammoniac

Lactate

IL-6, Tumor Necrosis Factor

Molécules liées à l'albumine plasmatique

Bilirubine

Acides biliaires

Tryptophane

Acide gras

Acides aminés aromatiques

Mercaptans

Substances vasoactives

Cytokines

Benzodiazépines endogènes

Monoxyde d'azote

**Tableau 1. Substances dialysées par le système MARS
(d'après MITZNER et al. ASAIO 2009)**

3. EFFETS BIOLOGIQUES – CAS DES ANTI-INFECTIEUX

- Peu d'études cliniques sur les modifications PK-PD des anti-infectieux au cours de la dialyse hépatique
 - un modèle in-vitro comparant les CC de Meropenem sur la ligne d'accès et de retour veineux (Fig.17);
 - une étude de cas sur l'association pipéracilline-tazobactam (Fig 18) ;
- β -lactamines : **bactéricidie temps-dépendant : $t > 4 * CMI > 40\%$.**

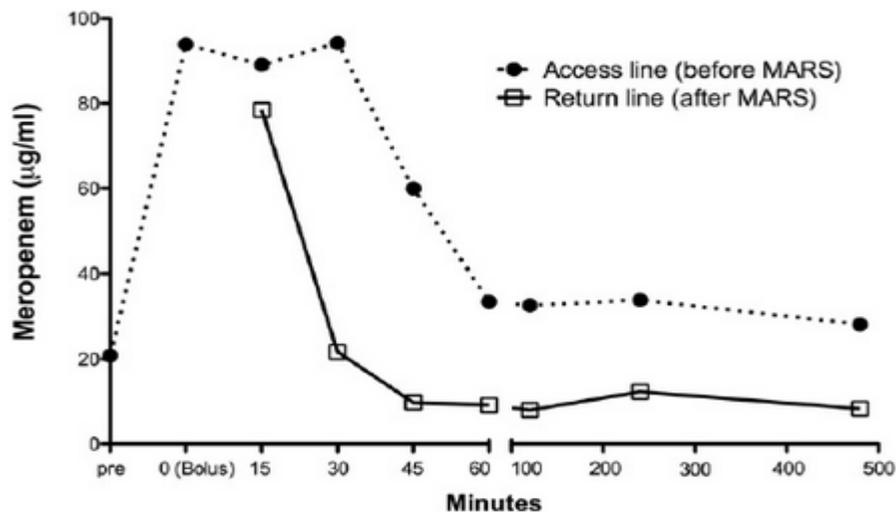


Figure 17. Meropenem concentration during MARS epuration

Roth et al. doi: 10.1111/aas.12041

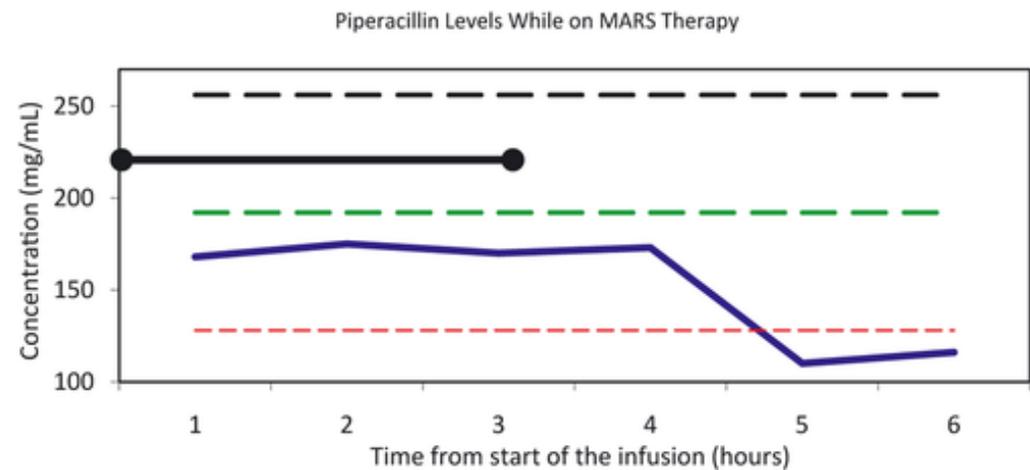


Figure 18. Serum levels of piperacillin as pip/taz over 3 h while on MARS therapy.

- Solid line with circles at each = piperacillin/tazobactam infusion.
- Horizontal dashed lines represent MIC 2 times (red line), 3 times (green line), and 4 times (black line) of *Pseudomonas aeruginosa* (64 µg/mL) (Ruggero et al. doi.org/10.1111/tid.12031)

3. EFFETS BIOLOGIQUES – Paramètres biologiques

▪ Diminution plaquettaire

- Séquestration et/ou consommation des plaquettes au sein du filtre
- Activation du complément par action immunologique de la membrane

▪ Diminution du fibrinogène (?)

- Données contraire dans la littérature
- Le système MARS ne semble pas induire de fibrinolyse

▪ Diminution du taux d'Hémoglobine(?)

- Données contraire dans la littérature

KIT MARS

- Absence de cotation ou d'acte spécifique dédié au niveau de la CCAM
 - Rend difficile un travail de suivi des cas et des séjours au niveau national

- Cout élevé du dispositif
 - 1 kit : 2 439 €
 - 5 albumine 20 % = 5 *45 € = 225 €

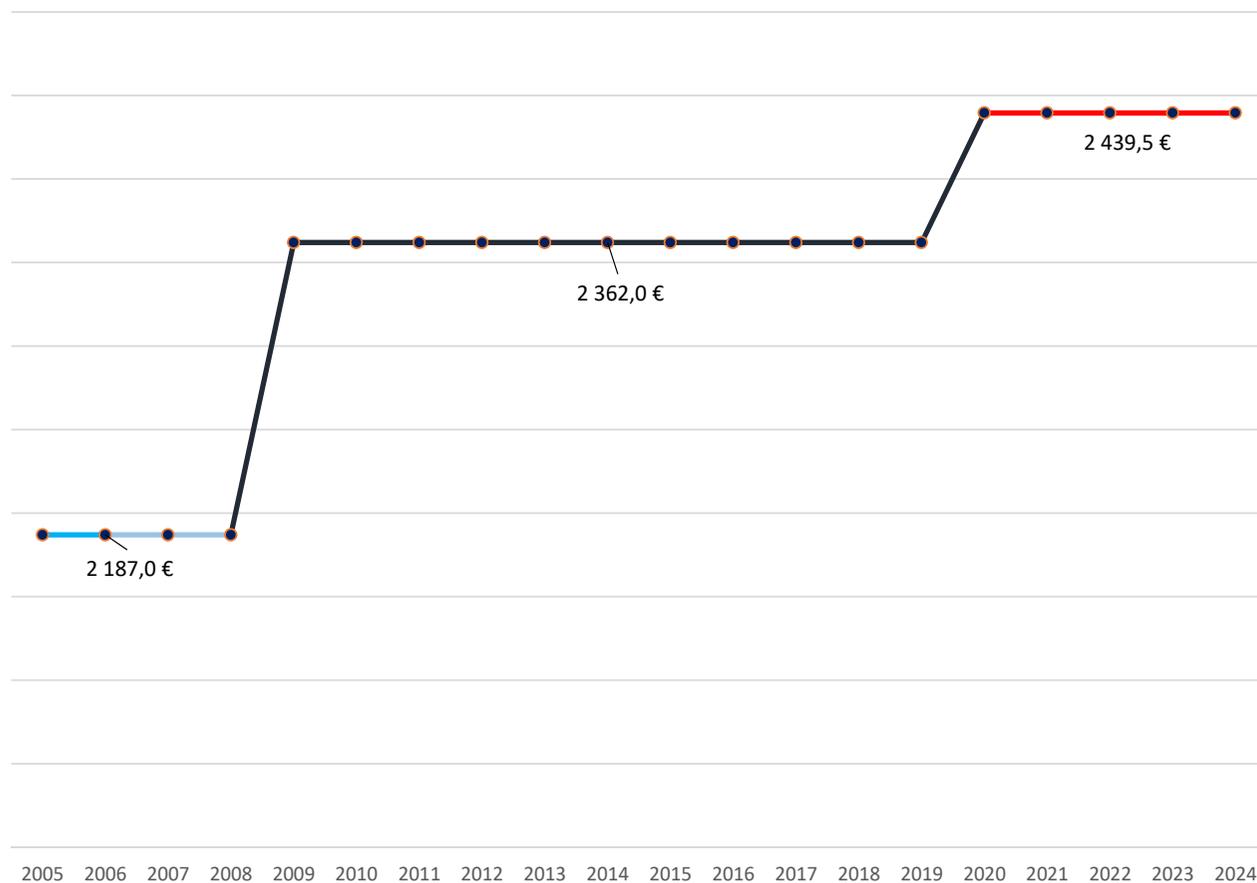
- 3 séances = **7 992 €**

MARS

Liver Dialysis Device



Prix d'achat Kit MARS



Les actions de Baxter augmentent suite à l'annonce de l'acquisition possible par Carlyle de sa division de soins rénaux

Investing.com | Auteur [Vahid Karaahmetovic](#) | [Actions](#)

Publié le 08/07/2024 15:19 | Mis à jour le 08/07/2024 15:27

Baxter finalise la vente d'actifs de 3,8 milliards de dollars à Spruce Bidco

Investing.com | Editeur [Ahmed Abdulazez Abdulkadir](#) | [Dépôts SEC](#)

Publié le 03/02/2025 13:59

ANALYSE MEDICO-ECONOMIQUE

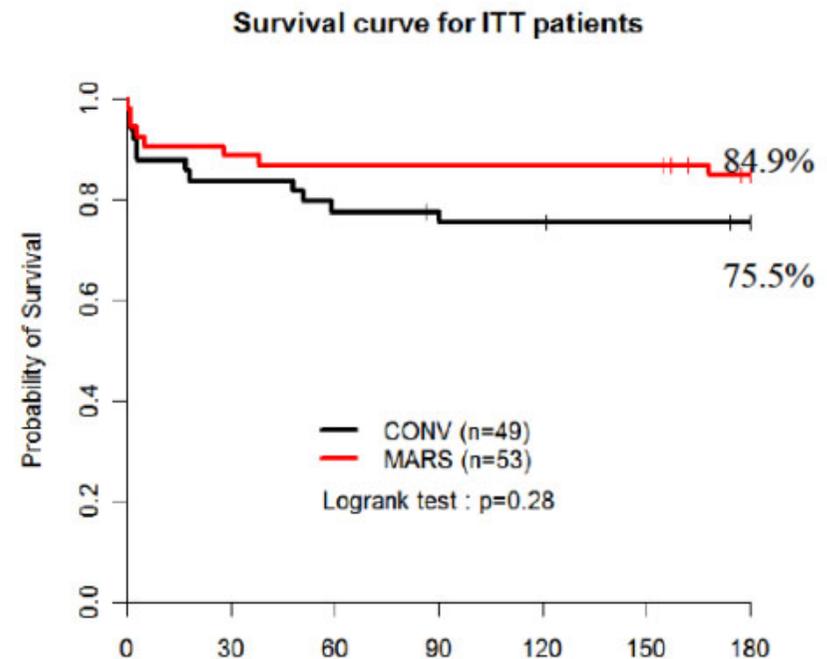
Age moment traitement	Indications	GHM	Sévérité	Total GHS
58	IMV au paracetamol	Insuffisances cardiaques et états de choc circulatoire très courte durée	3	3 537 €
49	IMV avant greffe hépatique	Transplantations hépatiques	4	74 852 €
60	Encéphalopathie	Insuffisance rénale avec dialyse	4	30 197 €
61	Encéphalopathie	Insuffisances cardiaques et état de choc circulatoire	4	23 266 €
57	Encéphalopathie	Soins palliatifs avec ou sans acte	Z	31 252 €
62	Bridge	Transplantations hépatiques	3	17 848 €
53	Syndrome hépato-rénal	Cirrhoses alcooliques	3	12 856 €
19	Insuffisance hépatique	Autres affections hépatiques	3	15 145 €

Le coût des produits de santé ne doit pas excéder 30% du GHS

Tableau 4. Valorisation des séjours patients (données : CHU de Bordeaux)

FINANCEMENT PUBLIC

- PHRC 2003 : FULMAR (FULMINANT MARS)
- Etude national multicentrique (16 centres), randomisée, contrôlée
- Patients atteints d'IHA sur foie sain éligibles étaient randomisés:-
 - Traitement médical standard
 - Traitement médical standard + dialyse par le système MARS® (débuté dans les 12h qui suivent la randomisation)

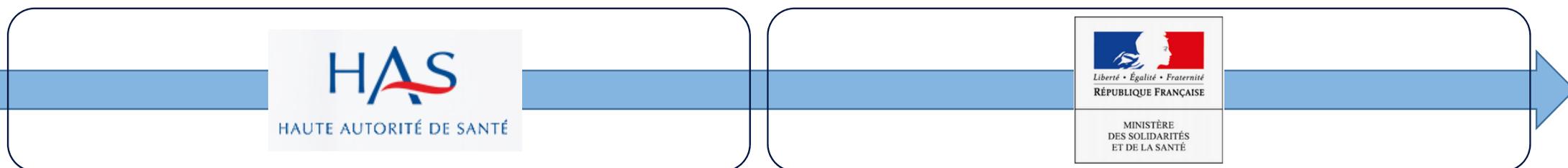


Saïba F, et al. FULMAR study group. *Hepatology* 2008; 48: Abstract LB4.

I. CONTEXTE - EVALUATION

Demande de remboursement d'un DM au niveau national

- La demande d'inscription doit être déposée par un industriel auprès des autorités compétentes.



CNEDiM TS

Evaluation clinique

1. Service attendu
2. Amélioration du service attendu

DIRECTION ADMINISTRATION CENTRALE

- Avis pour le Ministre
- Décision d'inscription

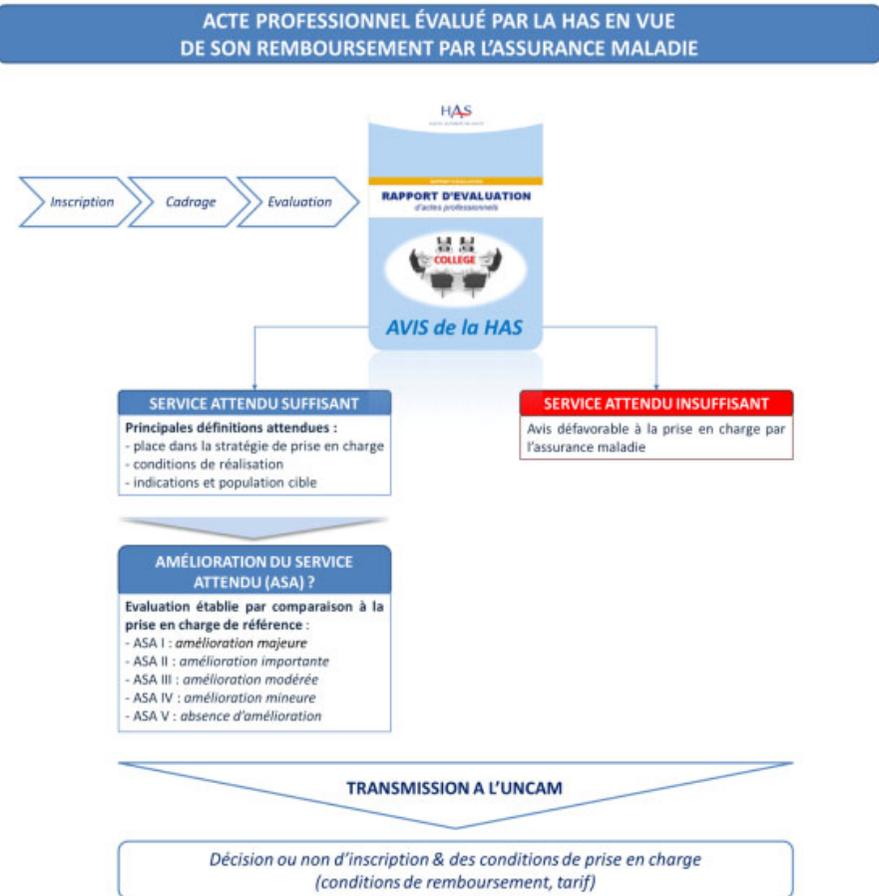
Notice

CEPS

- Tarification
- Remise
- Nomenclature

AVIS CONSULTATIF

ACTE CCAM - INSCRIPTION



3. DESCRIPTION

MATERIOVIGILANCE

Dysfonctionnement en vie réelle

- Données extraite de la base de données publique américaine MAUDE

Search Database [Help](#) [Download Files](#)

Product Problem

Product Class

Event Type Manufacturer

Model Number Report Number

Brand Name Product Code

Date Report Received by FDA (mm/dd/yyyy) to

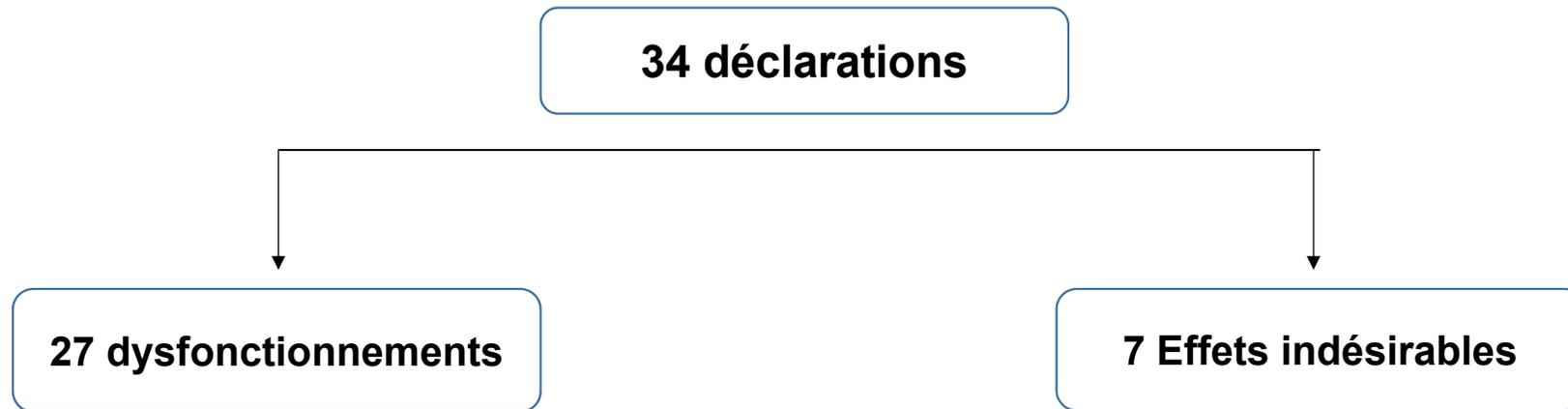
[Go to Simple Search](#) Records per Report Page [Clear Form](#)

- Event type : Death - Injury – Malfunction

3. DESCRIPTION

MATERIOVIGILANCE

Dysfonctionnement en vie réelle



- Déconnexion sur circuit avec fuite du dialysat (n=26)
- Problème console (n=1)
- Perte de sang
 - Secondaire à une déconnexion (n=3)
 - Secondaire à un passage de sang dans le circuit d'albumine (n=3)
 - Secondaire à la formation d'un caillot dans le circuit Mars (n=1)

3. DESCRIPTION

MATERIOVIGILANCE

Dysfonctionnement en vie réelle

GAMBRO ROSTOCK MARS APPARATUS, HEMOPERFUSION, SORBENT

[Back to Search Results](#)

Catalog Number 800540

Device Problem Adverse Event Without Identified Device or Use Problem (2993)

Patient Problem Blood Loss (2597)

Event Date 01/28/2017

Event Type Injury

Event Description

██ using a molecular adsorbent recirculation system (mars) on a prismaflex machine, clotting of the extracorporeal circuit was observed. This occurred approximately 3 hours after the start of treatment. The treatment was reported to have been performed without the use of an anticoagulant. In order to continue therapy the clotted mars was replaced with a new mars. This resulted in 224 ml of blood that could not be returned to the patient. Clotting occurred within **two additional mars** throughout the therapy, which resulted in a total blood loss volume of 750 ml. The total amount of patient blood loss required a blood transfusion. At the time of this report, the patient is reported to have left the intensive care unit. No additional information is available. This is report 1 of 3 for the same patient.

3. DESCRIPTION

MATERIOVIGILANCE

Baxter

**INFORMATION
IMPORTANTE
RAPPEL DE LOTS**

A l'attention du Correspondant de Matérovigilance

Guyancourt, le 16 janvier 2018

Baxter procède au rappel des lots du dispositif médical listé ci-dessus suite à des réclamations client reçues pour des fuites dans le circuit albumine. La fuite provient d'une connexion adhésive inadéquate de la tubulure au connecteur Hansen du Set de tubulure MARS (fabriqué par un fournisseur externe) faisant partie du kit de traitement MARS.

Une fuite du circuit albumine non détectée pourrait entraîner pour le patient une élimination excessive de liquide pendant la dialyse albumine et engendrer une hypovolémie. Un retard ou une interruption du traitement peut également se produire si le problème est détecté lors de la purge.

CONCLUSION

- Difficulté pour concevoir un DM capable de combler l'ensemble des fonctions hépatique
- La dialyse à l'albumine permet la prévention de la défaillance multi organe
- En raison des coûts élevés et de l'expérience, la technique doit être limitée aux centres experts (courbe d'apprentissage pour l'ensemble du service)
- Importance de continuer les évaluations et études randomisées pour financer nos DM couteux