



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

31 mars 2010

SMOFLIPID 200 mg/ml, émulsion pour perfusion

B/1 flacon de 100 ml (CIP : 376 705-0)

B/1 flacon de 250 ml (CIP : 376 706-7)

B/1 flacon de 500 ml (CIP : 376 707-3)

Laboratoire FRESENIUS KABI FRANCE

Huile de soja raffinée
Triglycérides à chaîne moyenne
Huile d'olive raffinée
Huile de poisson riche en acides oméga 3

Code ATC : B05BA02

Date de l'AMM : 04/07/2006

Extension d'indication : 20 janvier 2010

Motif de la demande : examen de la modification de posologie permettant l'utilisation chez l'enfant

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Huile de soja raffinée
Triglycérides à chaîne moyenne
Huile d'olive raffinée
Huile de poisson riche en acides oméga 3

1.2. Indications

«Apport d'énergie, d'acides gras essentiels et d'acides gras oméga 3, dans le cadre d'une nutrition parentérale lorsque la nutrition orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée ».

1.3. Posologie

Adulte (non modifié, cf. RCP)

posologie en pédiatrie figurant dans le nouveau RCP

« *Nouveau-nés et nourrissons*

La dose initiale doit être de 0,5 à 1,0 g de lipides/kg de poids corporel/jour puis sera augmentée par palier de 0,5 à 1,0 g de lipides/kg de poids corporel/jour jusqu'à 3,0 g de lipides/kg de poids corporel/jour. Il est recommandé de ne pas dépasser une dose journalière de 3,0 g de lipides/kg de poids corporel ce qui correspond à 15 ml de Smoflipid/kg de poids corporel. Le débit de perfusion ne doit pas dépasser 0,125 g de lipides/ kg de poids corporel/heure. Chez les nouveau-nés prématurés et de petit poids, Smoflipid doit être administré de façon continue sur environ 24 heures.

Enfants

Il est recommandé de ne pas dépasser une dose journalière de 3,0 g de lipides/kg de poids corporel ce qui correspond à 15 ml de Smoflipid/kg de poids corporel. La dose journalière doit être augmentée progressivement tout au long de la première semaine d'administration. Le débit de perfusion ne doit pas dépasser 0,15 g de lipides/kg de poids corporel/heure. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

B	:	Sang et organes hématopoïétiques
B05	:	Substituts du plasma et solutions de perfusion
B05B	:	Solutions intraveineuses
B05BA	:	Solutions pour nutrition parentérale
B05BA02	:	Emulsions lipidiques

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les autres émulsions lipidiques indiquées en nutrition parentérale en pédiatrie

A base de triglycérides à chaînes longues de soja :

- ENDOLIPIDE 20%, émulsion pour perfusion
- INTRALIPIDE 10%, 20 %, émulsion pour perfusion
- IVELIP 20%, émulsion pour perfusion

A base de triglycérides à chaînes longues d'huiles de soja et d'olive :
- CLINOLEIC 20%, émulsion pour perfusion

TCM/TCL 50/50
- MEDIALIPIDE 20%, émulsion pour perfusion

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres spécialités indiquées dans la nutrition parentérale pédiatrique.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Seules les études de phase III ont été prises en compte.

➤ **Etude 00-SMOF-002 ayant comparé l'efficacité et la tolérance de SMOFLIPID versus INTRALIPIDE**

Il s'agit d'une étude de phase III contrôlée, randomisée, en double aveugle et groupes parallèles.

Vingt huit enfants âgés de 1 mois à 11 ans ont été inclus. Les enfants avaient une pathologie digestive de type syndrome du grêle court, diarrhées sévères rebelles ou syndrome de pseudo-obstruction intestinale chronique. Les patients étaient sous nutrition parentérale à domicile 4 à 7 jours par semaine pendant au moins 4 semaines consécutives.

Le traitement était le suivant : une perfusion de 2 g de lipides (SMOFLIPID ou INTRALIPIDE 20%) /kg/j soit 0,125g de lipides/kg/heure, sans jamais dépasser la dose de 0,15g de lipides/kg/heure. Le traitement était administré de façon continue sur 12-24 h, 4 à 5 jours par semaine avec d'autres nutriments (acides aminés, glucose, vitamines et électrolytes conditionnés en poche binaire), pendant au moins 4 semaines consécutives.

Le critère de jugement principal était la tolérance du produit.

Résultats:

Le nombre de patients ayant eu au moins un événement indésirable pendant toute la durée de l'étude a été comparable dans le groupe SMOFLIPID (7/15 patients soit 46,7 %) et dans le groupe INTRALIPIDE (6/13 patients- 46.2 %).

Aucun effet indésirable grave n'a été observé et aucune différence en termes de concentration sérique de triglycérides n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

➤ **Etude 03-SMOF-005 ayant comparé la tolérance et l'efficacité de SMOFLIPID à INTRALIPIDE 20% chez des enfants prématurés**

Il s'agit d'une étude de phase III contrôlée, randomisée en double aveugle avec des groupes parallèles.

Au total, 84 enfants prématurés nés à moins de 34 semaines d'aménorrhée, âgés de 1 à 7 jours, avec un poids de naissance compris entre 500 et 2000 g, ont été inclus. Tous les enfants nécessitaient une nutrition parentérale comprenant des lipides pendant au moins 7 jours.

SMOFLIPID ou INTRALIPIDE 20 % étaient administrés progressivement. De J1 à J3, 1g de lipides /kg de poids /j était administré aux patients. Cet apport était ensuite augmenté de 1g/kg à J4 puis à J5. L'apport de lipides atteignait ainsi 3,5 g de lipides/kg/j de J6 à J14. La nutrition entérale représentait jusqu'à 30 % de l'apport énergétique total de J1 à J3 et jusqu'à 50% de l'apport énergétique total de J4 à J14.

L'évaluation de la tolérance portait sur la concentration sérique en triglycérides (critère principal).

Les résultats :

Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes sur le taux de triglycérides sanguins à J8.

Aucun effet indésirable grave n'a été observé.

➤ **Etude 00-SMOF-004 ayant comparé la tolérance de SMOFLIPID à INTRALIPIDE chez des enfants prématurés**

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée en double aveugle avec des groupes parallèles. Au total, 60 enfants prématurés nés à moins de 34 semaines d'aménorrhée, âgés de 1 et 7 jours, avec un poids de naissance compris entre 1000 et 2500 g ont été inclus. Tous les patients devaient avoir recours à une nutrition parentérale contenant des lipides pendant au moins 7 jours.

Le traitement était le suivant : à J1, 0,5 g de lipides/kg (SMOFLIPID ou INTRALIPIDE 20%) administrés, avec une augmentation de 0,5 g/kg/jour de J2 à J4 pour atteindre un apport de 2 g/kg/j de J4 à J14. Les lipides représentaient jusqu'à 70 % de l'apport énergétique de la nutrition parentérale. La nutrition entérale représentait jusqu'à 30 % de l'apport énergétique total de J1 à J3 et jusqu'à 50 % de l'apport énergétique total de J4 à J14.

Le critère principal de jugement était le taux de triglycérides sériques.

Résultats:

Les caractéristiques des patients étaient comparables à l'inclusion, à l'exception du nombre de garçons qui était supérieur dans le groupe SMOFLIPID.

Concernant la taille, le poids, le périmètre crânien, aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes de traitement. Les paramètres cliniques étaient comparables entre les 2 groupes de traitement (nombre de jours d'antibiothérapie, score de sepsis, durée de l'assistance ventilatoire).

Pendant la durée de l'étude, 29 événements indésirables ont été observés chez 13/30 patients (43,3%) du groupe SMOFLIPID et 28 événements indésirables chez 14/30 patients (46,7 %) du groupe INTRALIPIDE. La seule différence a concerné les paramètres lipidiques entre les deux groupes, à savoir une augmentation des oméga-3 dans le groupe SMOFLIPID.

Les résultats :

Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes sur le taux de triglycérides sanguins à J8.

Conclusion

Les trois études de phase III menées chez les nouveau-nés prématurés et les enfants ont permis d'évaluer la tolérance et ont confirmé la bonne tolérance de SMOFLIPID .

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La nutrition parentérale s'inscrit dans le cadre de la prise en charge de patients ayant des affections graves, susceptibles d'engager le pronostic vital : interventions chirurgicales majeures de gastroentérologie et d'oncologie en premier lieu.

Dès le plus jeune âge, la nutrition influe sur la santé de l'enfant puis du futur adulte. La dénutrition peut avoir des conséquences potentiellement graves chez l'enfant. L'enfant dénutri est exposé à une augmentation de la morbidité et de la mortalité.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement substitutif : SMOFLIPIDE 20% est un traitement de substitution à une alimentation orale et entérale.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité SMOFLIPID présente, en pédiatrie, le même intérêt thérapeutique reconnu antérieurement chez l'adulte par la Commission de la transparence (ASMR V).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La nutrition parentérale consiste en la perfusion intraveineuse de macronutriments (glucose, acides aminés, lipides), d'électrolytes, de micronutriments (vitamines et oligo-éléments).

Elle est réservée à certaines maladies qui rendent la nutrition orale et/ou entérale impossible, insuffisante ou inefficace, notamment en cas d'insuffisance intestinale par syndrome de grêle court ou malabsorption intestinale sévère, états occlusifs chroniques.

Elle doit être débutée à l'hôpital.

La dénutrition est fréquente chez le malade hospitalisé^{[1],[2],[3]}. Le patient dénutri est exposé à une augmentation de la morbidité et de la mortalité^{[4],[5],[6]}.

Les lipides en nutrition parentérale sont des émulsions de triglycérides en phase aqueuse stabilisées par des phospholipides d'œuf ou de soja. Leur faible osmolalité permet de les perfuser sur une veine périphérique.

Sur le plan qualitatif, les émulsions commercialisées se différencient les unes des autres par leur composition en acides gras qui peut modifier leurs caractéristiques fonctionnelles^[7]. Le choix d'une émulsion lipidique de nutrition parentérale dépend de la composition qualitative

¹ Jouquan J, Garre M, Pennec Y, Morin JF, Youinou P, Boles JM, *et al.* Prévalence de la dénutrition protidique à l'admission en médecine interne. Etude de 260 adultes hospitalisés. *Presse Med* 1983;12(14):877-81.

² Perrot D, Bouletreau P, Seranne C, Bret M, Meunier J, Balay C, *et al.* Evaluation du degré de malnutrition chez les malades hospitalisés en chirurgie. *Nouv Presse Med* 1982;11(18):1379-83.

³ Rietsch MP, Picand B, Aby MA, Kuntzmann F. Equilibre alimentaire « apparent » et malnutrition « clinique et biologique » de la personne âgée : à propos d'une étude prospective, effectuée auprès de 283 patients hospitalisés. *Med Hyg* 1989;47(1794):1488-96.

⁴ Edington J, Boorman J, Durrant ER, Perkins A, Giffin CV, James R, *et al.* Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England. The Malnutrition Prevalence Group. *Clin Nutr* 2000;19(3):191-5.

⁵ Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003;22(3):235-9.

⁶ Reilly JJ, Jr., Hull SF, Albert N, Waller A, Bringardener S. Economic impact of malnutrition: a model system for hospitalized patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988;12(4):371-6.

⁷ Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Hasselmann M, Kummerlen C. Comment faut-il nourrir les patients de réanimation? 2000. <http://www.sfar.org/sfar_actu/ca00/html/ca00_31/00_31.htm> .

du produit, de la pathologie du patient (chronique ou aiguë) et de la tolérance de ce dernier au produit^[8].

Les émulsions lipidiques disponibles pour une utilisation pédiatrique sont toutes des émulsions lipidiques à 20 % dont le rapport triglycérides/phospholipides est identique et dont la tolérance est déjà démontrée. Elles diffèrent par leur composition en acides gras aux caractéristiques différentes^[9].

L'apport lipidique doit être choisi en fonction de critères quantitatifs (respect des posologies recommandées) et qualitatifs (choix de l'émulsion en fonction de sa composition), mais également en fonction des bénéfices attendus selon les situations cliniques de l'enfant.

SMOFLIPID est une émulsion lipidique s'inscrivant dans le cadre d'une nutrition parentérale lorsque la situation clinique de l'enfant nécessite un apport d'acides gras, comme source d'énergie mais également comme source d'acides gras des séries oméga-6 et oméga-3.

4.4. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable aux modifications des conditions d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics suite à la modification de la posologie permettant une utilisation chez l'enfant.

⁸ Hasselmann M, Zazzo J. Pratique de la nutrition parentérale. In: Nutrition artificielle de l'adulte en réanimation. Issy les Moulineaux: Elsevier Masson; 2002. p. 180-201.

⁹ Koletzko B, Goulet O, Shamir R. ESPGHAN ESPEN *Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2005 Vol. 41, Suppl. 2.