



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 mars 2008

INTRALIPIDE 20 POUR CENT, émulsion pour perfusion
100 ml en poche « Excel » (PE/PP) - (CIP: 355 096-5)
250 ml en poche « Excel » (PE/PP) - (CIP: 355 097-1)

Laboratoire FRESENIUS KABI FRANCE

Huile de soja purifiée (acides gras essentiels)

Date de l'AMM (procédure nationale) : 18 décembre 1997

Ce médicament est déjà **agréé aux Collectivités** (J.O. du 24 décembre 2000 par Arrêté du 15 décembre 2000).

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale pour une nutrition parentérale à domicile (NPD) de l'adulte et de l'enfant .

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Huile de soja purifiée (acides gras essentiels)

Dosage d'Intralipide	20%
Apport calorique lipidique	2 000 kcal/l ou 8,4 MJ
Teneur en acides gras essentiels	120 g/l (20 %)
Osmolarité	260 mOsm/l (20 %) ;
Osmolalité	350 mOsm/kg (20 %)

- 5 ml d'Intralipide 20 % apportent 1g de triglycérides.
- Les phospholipides apportent 47 mg ou 1,5 mmol de phosphore par 100 ml.

INTRALIPIDE est une émulsion lipidique à base d'huile de soja, constituée de triglycérides à chaîne longue. Les triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase en acides gras, essentiels ou non, saturés et polyinsaturés, qui participent au métabolisme énergétique et à la constitution des membranes cellulaires. Les triglycérides à chaîne longue permettent d'éviter la survenue d'un syndrome de carence en acides gras essentiels et l'utilisation excessive de glucose. Cette émulsion lipidique possède des propriétés biologiques proches de celles des chylomicrons endogènes. Cependant, à la différence des chylomicrons, elle ne contient pas d'esters de cholestérol, ni d'apoprotéine et son contenu en phospholipides est significativement plus élevé. Cette émulsion lipidique permet un apport important de calories nécessaires à un meilleur effet d'épargne azoté, sous un volume restreint.

1.2. Indications thérapeutiques

Intralipide 20 % :

- « Apport calorique lipidique au cours d'une nutrition parentérale, lorsque l'alimentation orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée ».
- « Apport d'acides gras essentiels ».

1.3. Posologie

La posologie doit être adaptée aux capacités individuelles d'élimination des triglycérides.

- Adulte : 2 à 3 g/kg/24 heures, soit 10 à 15 ml/kg/24h d'Intralipide 20 %.
- Enfant et nouveau-né (Intralipide 10 % et 20 % uniquement) : 0,5 à 4 g/kg/24 heures, soit 2,5 à 20 ml/kg/24h d'Intralipide 20 %.

Mode d'administration : par voie intraveineuse en perfusion lente et progressive, par veine centrale ou périphérique, fonction de l'osmolarité finale de l'émulsion en cas d'utilisation en mélange nutritif (ajouts d'acides aminés et/ou d'électrolytes et/ou d'oligoéléments).

- Chez l'adulte : le volume d'une poche (de 500 ml pour Intralipide 20 %) ne doit pas être administré sur une durée inférieure à 5 heures.
- Chez l'enfant et le nouveau-né (Intralipide 10 % et 20 % uniquement) :
 - Chez le prématuré et le nouveau-né de petit poids, la perfusion devra être effectuée de préférence en continu sur 24 heures.
 - Pour tout apport supérieur à la dose de 2 g/kg/jour jusqu'à une dose maximale de 4 g/kg/jour, qui ne devra en aucun cas être dépassée, l'administration devra s'accompagner d'une surveillance de la triglycéridémie, des paramètres hépatiques et du degré de saturation en oxygène.

Utilisation en mélanges nutritifs : cette émulsion lipidique peut entrer dans la composition de mélanges nutritifs associant glucides, acides aminés, électrolytes et/ou oligoéléments sous réserve d'en avoir préalablement vérifié la compatibilité, la stabilité et de connaître l'osmolarité finale du mélange.

Rappel de mises en garde (RCP) : l'apparition de fièvre, nausées, dyspnée, frissons, éruption cutanée, malaise général devra faire arrêter immédiatement la perfusion.

Rappel de précautions d'emploi (RCP) :

Adulte :

- Une surveillance biologique hépatique est recommandée.
- La surveillance des triglycérides plasmatiques est nécessaire pour les posologies élevées et en cas de durée de traitement supérieure à une semaine. Cette surveillance permet de vérifier la capacité de l'organisme à éliminer les lipides perfusés.
- La surveillance de la triglycéridémie est tout particulièrement à effectuer en cas de perturbation du métabolisme lipidique : insuffisance rénale, diabète décompensé, pancréatites, insuffisance hépatique, hypothyroïdie associée à une hypertriglycéridémie et sepsis.
- Le dosage des triglycérides plasmatiques ainsi qu'un test de lactescence du sérum (bien que moins précis) seront effectués dans un délai de 6 heures après la fin de la perfusion.

Nouveau-né et prématuré (Intralipide 10 % et 20 %) :

- La capacité d'élimination des lipides perfusés n'est pas totalement développée chez le nouveau-né, particulièrement chez le prématuré et le nouveau-né hypotrophique.
- Lorsqu'il y a une hyperbilirubinémie ou lorsqu'une hypertension pulmonaire peut être suspectée, une surveillance des plaquettes, des paramètres hépatiques, de la triglycéridémie et des acides gras plasmatiques est à réaliser.
- Surveillance accrue de la triglycéridémie chez les nouveau-nés avec une suspicion de sepsis et un taux de protéine C réactive élevé.

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

Autres émulsions lipidiques indiquées en NP (non remboursés SS ¹) :

A base de triglycérides à chaînes longues de soja :

- INTRALIPIDE 10%, émulsion pour perfusion (poches de 500 ml)
(Enfant et nouveau-né : Intralipide 10 % et 20 % uniquement)
- ENDOLIPIDE 20% émulsion pour perfusion (flacons de 100, 250,500 ml)
- IVELIP 20%, émulsion pour perfusion (poches de 100,250,500,1000 ml)
- IVELIP 10% et 20%, émulsion pour perfusion (flacons de 100, 250, 500,1000 ml)
- LIPIDEM 20% émulsion pour perfusion (flacons de 250 ml)
(Enfants : La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent).
- INTRALIPIDE 30%, émulsion pour perfusion (poches de 333 ml)

A base de triglycérides à chaînes longues d'huiles de soja et d'olive :

- CLINOLEIC 20%, émulsion pour perfusion (poches de 100,250,350,500,1000 ml)
- CLINOLEIC 20%, émulsion pour perfusion (flacons de 100, 250, 500,1 000 ml)
(Clinoléic 20 % est réservé au nouveau-né prématuré ayant un âge gestationnel d'au moins 28 semaines).

TCM/TCL 50/50

- MEDIALIPIDE 10% et 20% émulsion pour perfusion (flacons de 100, 250,500 ml)

Triglycérides structurés

- STRUCTOLIPIDE 20%, émulsion pour perfusion
(La tolérance et l'efficacité chez l'enfant n'ont pas été établies) (poches de 250,500 ml).

Huiles de poisson

- OMEGAVEN émulsion pour perfusion (huiles de poisson) (flacons de 50,100 ml)
(Contre-indiqué chez le prématuré, nouveau-né, nourrisson et enfant : l'expérience clinique acquise chez ces patients étant insuffisante).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Pour la NPD (au domicile du patient) : mélanges nutritifs «préparés industriellement» destinés à la nutrition parentérale à domicile de l'adulte, notamment les solution intraveineuses pour nutrition parentérale dite ternaires car à base de glucides, d'acides aminés, de glucose, de lipides (+/- d'électrolytes), sous forme de poche tri-compartmentée : OLICLINOMEL, NUTRIFLEX. Ces mélanges nécessitent une supplémentation en oligo-éléments et en vitamines.

¹ Spécialités agréées aux Collectivités, leur prescription doit être faite par un médecin exerçant en milieu hospitalier ou dans un centre agréé de nutrition parentérale.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et les effets indésirables des émulsions de triglycérides à chaînes longues (TCL) riches en acides gras essentiels à base d'huile de soja sont établis en nutrition parentérale (NP). Aucune étude clinique nouvelle n'a été déposée par le laboratoire.

L'efficacité et les effets indésirables d'INTRALIPIDE 20% n'ont pas été spécifiquement évalués chez des patients adultes/enfants relevant d'une nutrition parentérale avec prise en charge à domicile, sans intervention d'un centre expert en nutrition parentérale.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Cet avis est rendu dans le cadre de la prescription d'INTRALIPIDE à des patients relevant d'une nutrition parentérale à domicile (hors établissement hospitalier et hors centre agréé de nutrition) :

4.1. Service médical rendu

La nutrition parentérale à domicile (NPD) s'inscrit dans le cadre de la prise en charge de patients ayant des affections graves, susceptibles d'engager le pronostic vital. Cette technique de nutrition peut, par ailleurs, être à l'origine d'une morbi-mortalité (thrombose, infections, complications métaboliques et/ou hydroélectrolytiques ...).

INTRALIPIDE 20% est un traitement de substitution à une alimentation orale et entérale.

Intérêt en termes de santé publique :

Les patients justifiant d'une nutrition parentérale à domicile représentent un fardeau de santé publique faible du fait de leur nombre restreint.

L'amélioration de la prise en charge de ces patients constitue un besoin notable en termes de santé individuelle. En revanche, en termes de santé publique, l'amélioration de la prise en charge de ces patients ne constitue pas un besoin prioritaire de santé publique identifié.

Par ailleurs, l'amélioration de la nutrition parentérale en ambulatoire relève avant tout d'une organisation des soins en lien avec des alternatives médicamenteuses déjà disponibles (mélanges « à la carte » ou « selon la formule » (SLF) sous la responsabilité d'un pharmacien hospitalier, mélanges industriels ternaires).

On ne dispose pas de démonstration d'un bénéfice en termes de morbi-mortalité de la spécialité INTRALIPIDE . Aucun impact de santé publique positif n'est attendu.

De plus, la transposabilité du bénéfice d'INTRALIPIDE observé en collectivité, à la pratique réelle en ville demande à être confirmée (risque infectieux et risque d'erreur d'utilisation du fait de manipulations supplémentaires nécessaires à domicile).

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité INTRALIPIDE

Le rapport efficacité / effets indésirables d'INTRALIPIDE 20% est important dans le cadre d'une nutrition parentérale lorsque l'alimentation orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

Il existe des alternatives médicamenteuses mieux adaptés à la nutrition parentérale à domicile NPD de courte durée : des « mélanges à la carte ou SLF » (statut de préparation magistrale) ou des mélanges industriels ternaires.

En tenant compte de l'avis des experts et de l'organisation actuelle des soins, la Commission considère qu'INTRALIPIDE n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour une NPD (en dehors d'une hospitalisation à domicile - HAD).

Le service médical rendu par INTRALIPIDE 20 POUR CENT, émulsion lipidique en poches de 100 et 250 ml pour une NPD de courte durée (2-3 mois) est donc insuffisant dans le cadre de la prise en charge des patients adultes et des enfants relevant d'une nutrition parentérale à domicile (en dehors d'une prise en charge dans le cadre d'une hospitalisation à domicile).

4.2. Amélioration du service médical rendu

Sans objet.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Compte tenu du guide de bonnes pratiques de nutrition artificielle à domicile éditée en 2005 par la Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale (SFNEP) :

- 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 et poursuivie à domicile à l'initiative et sous la responsabilité des centres prescripteurs.
- La nutrition parentérale à domicile (NPD) ne doit être débutée que chez un patient en situation stable (cathéter fonctionnel, bonne tolérance et besoins nutritionnels estimés atteints).
- Les patients en insuffisance intestinale définitive (syndrome de grêle court) et ceux dont la durée prévisible de NP est supérieure à 2 mois devront être pris en charge par un Centre Agréé de Nutrition en raison des difficultés liées à la NP de longue durée.
- L'administration des nutriments se fait grâce à un cathéter veineux central – par cathéter externe tunnelisé ; par cathéter avec dispositif implantable - avec un régulateur de débit électrique pour assurer un apport régulier et progressif. L'abord veineux périphérique n'est pas adapté à la NPD.
- La NP est faite en « cyclique nocturne (perfusion continue sur une période de 8 à 12 heures) ou, plus exceptionnellement « en continu sur 24 heures » ou en « cyclique diurne ».
- Les macronutriments sont apportés sous forme de « mélanges industriels » de composition standard ou sous forme de poches de composition spécifique (mélanges personnalisées).
- Concernant les mélanges industriels : des pré-mélanges ternaires (glucides, lipides, protides) présentés en poches tri-compartmentées sont disponibles en pharmacie de ville. Certains renferment des électrolytes, mais parfois en quantité insuffisante. Une supplémentation en vitamines et en oligo-éléments devra être systématiquement faite.
- La reconstitution du mélange nutritif et les diverses supplémentations doivent être effectuées immédiatement avant la perfusion.
- Un suivi nutritionnel organisé est indispensable : il nécessite une collaboration étroite entre les différents partenaires : médecin du Centre prescripteur, prestataire de service, infirmière libérale et médecin traitant.

- La NPD devra être adaptative (apports nutritionnels, horaires de mise en œuvre de la NP), l'objectif de cette thérapeutique de suppléance étant de favoriser la qualité de vie des patients.

La nutrition parentérale peut exposer les patients à des complications sévères métaboliques, hépatiques et infectieuses (sepsis) notamment, d'où l'importance de son suivi.

4.3.2 Cas de la NPD de l'enfant : la nutrition parentérale pédiatrique a fait l'objet de recommandations de bonnes pratiques cliniques². L'utilisation de mélanges industriels, dont la composition est fixée à l'avance n'est pas recommandée chez l'enfant. (Selon ces recommandations qui datent de 2005 : "no standard formulas are suitable for children on home parenteral nutrition" : chap 11. Home Parenteral Nutrition in Children, pS73).

4.3.3 Rappel des conclusions de la Commission concernant les médicaments de nutrition parentérale :

NPD de courte durée

Sachant que :

1- le nombre de centres agréés de NPD est actuellement limité en France (moins de 15 centres ont été agréés, tous situés dans des grandes villes et au sein de structure hospitalière).

2- selon les experts, certains patients pourraient bénéficier d'une nutrition parentérale réalisée à leur domicile. Il s'agirait de patients dont la nutrition a été débutée en milieu hospitalier spécialisé, dont l'état clinique est stabilisé, et qui peuvent bénéficier d'une NPT de courte durée (comprise entre 7 jours et 2 mois) ;

3- la mise en place et la surveillance d'une nutrition parentérale sont réalisables en médecine ambulatoire, au domicile du patient, à condition d'être correctement encadrée (avis d'experts) ;

la Commission de la transparence est favorable à l'inscription en ville de mélanges industriels adaptés à la NPD de courte durée destinés à la prise en charge de patients adultes. Cependant, elle souligne qu'actuellement, la NPD ne fait l'objet d'aucun cadre réglementaire particulier pour sa mise en œuvre, contrairement à la nutrition entérale à domicile.

NB. Concernant « l'assistance nutritionnelle intraveineuse » :

- Une assistance nutritionnelle intraveineuse vient compléter une alimentation orale ou entérale insuffisante (moins de 1 200 kcal non protéiques par jour). Il s'agit d'une situation transitoire dans l'attente de la reprise d'une alimentation orale ou entérale suffisante. La Commission a considéré que les poches dont l'apport calorique est inférieur à 1 500 kcal sont adaptées à ce type d'assistance nutritionnelle. Une supplémentation en vitamines, en oligo-éléments et en ions est nécessaire.

- Les malades justifiant d'une assistance nutritionnelle peuvent être pris en charge dans le cadre d'une hospitalisation à domicile.

² Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K et Shamir R. for the Parenteral Nutrition Guidelines Working Group. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of paediatric Research (ESPR). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;41 Suppl 2:S1-87.

4.3.4 Place d'INTRALIPIDE 20% en NPD de courte durée (de 7-14 jours à 2-3 mois) :

Deux situations pratiques sont envisageables pour une NPD de courte durée :

1- soit l'état clinique du patient est stable et permet d'envisager la prescription de mélanges industriels dont la composition est standardisée en proportion. Les mélanges industriels dits ternaires sont alors les mieux adaptés : ils permettent de limiter le nombre de manipulations et donc de limiter le risque infectieux et d'éviter des erreurs au lit du patient (iatrogénie).

Dans ce contexte, INTRALIPIDE 20%, émulsion lipidique n'a pas de place dans la prise en charge de ces patients.

2- soit l'état clinique du patient nécessite une prescription adaptée à ses besoins nutritionnels de sorte qu'un mélange industriel est inadapté : un « mélange à la carte » ou « selon la formule (SLF) » est alors préparé par et sous la responsabilité d'un pharmacien d'un établissement hospitalier (préparation magistrale, rétrocession) et/ou par un « façonnier ».

Dans tous les cas, la prescription et le suivi sont assurés par un praticien d'un établissement hospitalier public ou privé de soins spécialisés dans la prise en charge nutritionnelle des patients.

4.4. Population cible

Sans objet.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'A.M.M.

Pour rappel, la Commission de la transparence a sollicité l'avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) sur les conditions de prise en charge des dispositifs médicaux et de la prestation nécessaires à la réalisation d'une nutrition parentérale totale en ville (Conformément à son avis du 6 juillet 2005 rendu pour OLICLINOMEL N 6-900 E et OLICLINOMEL N 7-1000 E).