



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 avril 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultation sous la responsabilité du laboratoire

Commission de Transparence

Examen - Inscription - PEDITRACE (cuivre (chlorure de)
dihydraté manganèse (chlorure de) tétrahydraté potassium
(iodure de) sodium (sélénite de) zinc (chlorure de)) (CT-21092)

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Examen - Inscription - PEDITRACE (cuivre (chlorure de) dihydraté manganèse (chlorure de) tétrahydraté potassium (iodure de) sodium (sélénite de) zinc (chlorure de)) (CT-21092)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On l'a fait rentrer.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Lemale en situation de conflit d'intérêts.

(Le Docteur Julie Lemale rejoint la séance.)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Rebonjour Madame Lemale, et excusez-mous de ces petits hoquets temporels. Merci d'être présente pour nous aider à l'évaluation de PEDITRACE. Notre cheffe de projet va le présenter. Ensuite, on vous donnera la parole pour nous dire quelle est votre évaluation par rapport à ce dossier.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez évaluer la demande d'inscription de PEDITRACE qui est une solution d'oligo-éléments destinée à la population pédiatrique en nutrition parentérale. PEDITRACE est constitué de chlorure de zinc, de chlorure de cuivre, de chlorure de manganèse, de sélénium et d'iode. C'est une solution à diluer pour perfusion et la demande se fait dans le cadre d'une inscription Collectivités. PEDITRACE est indiqué dans toutes les populations pédiatriques, y compris les nouveau-nés prématurés ou les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les enfants et les adolescents dont les besoins de base en oligo-éléments doivent être couverts par nutrition intraveineuse. L'AMM a été octroyée en 2023 via une procédure décentralisée et le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Brièvement sur la stratégie thérapeutique, les cliniciens ont à disposition trois types de nutrition parentérale en substitution, toujours partielle ou totale, d'une nutrition entérale ou orale qui sera privilégiée : les mélanges de nutrition parentérale qui relèvent d'une AMM de formulation fixe avec une supplémentation en oligo-éléments qui va être variable selon la formule utilisée, les mélanges de nutrition parentérale standardisés, fabriqués notamment par les pharmacies et usage intérieur et qui vont être de composition variable d'un établissement à l'autre et qui vont s'adapter à un grand nombre de situations cliniques ; enfin les mélanges de nutrition parentérale individualisés à la carte des préparations magistrales qui sont vraiment spécifiques pour un patient donné et une situation clinique et nutritionnelle particulière.

Les recommandations ont été revues concernant ces apports en fer et oligo-éléments pour la nutrition parentérale en pédiatrie par les sociétés savantes relativement récemment en 2018 par la société européenne. L'apport va être variable évidemment en fonction des différentes classes d'âge avec des apports en microgramme kilo jour qui vont différer. Vous pouvez remarquer que chez les prématurés, les apports sont plus importants, notamment en zinc et sélénium particulièrement. Les recommandations ont aussi été évaluées par les sociétés américaines LASPEN en 2019.

Dans le périmètre de l'évaluation, trois CCP ont été retenus. Ce sont les spécialités qui contiennent uniquement des oligo-éléments en solution à diluer pour perfusion. La première spécialité, c'est la spécialité JUNIMIN qui contient les cinq mêmes oligo-éléments que la spécialité pédiatrie qui est évaluée aujourd'hui, à savoir du zinc, du cuivre, du manganèse, de l'iode et du sélénium. Cette spécialité recouvre la même population cible relativement similaire chez les nouveau-nés prématurés ou nés à terme, les nourrissons et les enfants. La spécialité JUNIMIN a été évaluée en 2017 avec un SMR important et une ASMR V dans la mise en charge.

Une vieille spécialité, la solution injectable d'oligo-éléments AGUETTANT pour enfants et nourrissons, contient neuf oligo-éléments. En plus, il est ajouté du fer, du molybdène, qui sont plus privilégiés dans le cadre de nutrition parentérale plus prolongée, et également du chrome et du fluor. C'est une spécialité qui a été évaluée en 1990. À noter que les titulaires d'AMM pour cette spécialité et pour JUNIMIN sont les mêmes. Lors de l'avis de JUNIMIN en 2017, il était dit que JUNIMIN était destiné à remplacer cette solution injectable d'oligo-éléments AGUETTANT, dont la composition n'était plus strictement conforme. Le laboratoire a annoncé que cette spécialité ne serait plus disponible lors de la mise à disposition de JUNIMIN. A priori, elle est toujours commercialisée.

Le troisième CCP, le SUPPLIVEN, contient les mêmes oligo-éléments dans des concentrations différentes et qui est restreint chez l'enfant de plus de 15 kilos. Le SUPPLIVEN a été évalué en 2015 avec un SMR important et une ASMR IV par rapport aux autres spécialités à base d'oligo-éléments, administrées par voie parentérale.

Les données disponibles pour la spécialité PEDITRACE sont très limitées. L'AMM a été établie sur la base d'un usage bien établi des oligo-éléments en nutrition parentérale en pédiatrie. Nous n'avons aucune étude clinique spécifique à cette spécialité. Le laboratoire a fourni deux études de tolérance de phase III non comparatives sur la spécialité originale, la formulation originale de PEDITRACE. Les études qui ont été réalisées dans les années 90 chez les nouveau-nés prématurés à terme, de faibles effectifs. Surtout la spécialité était l'ancienne formulation, qui était de composition différente avec des concentrations en zinc, cuivre, iode, sélénium en particulier moins importantes. Nous ne disposons pas non plus de données d'utilisation de cette spécialité PEDITRACE qui, pourtant, est déjà commercialisée. Nous n'avons pas de PSUR à disposition.

Brièvement, si l'on regarde les différentes compositions, notamment PEDITRACE et JUNIMIN qui s'adressent aux mêmes populations, le PEDITRACE va contenir plus de zinc, plus de sélénium. Par rapport aux recommandations, il va être peut-être plus adapté dans une population de prématurés pour lesquels les besoins sont supérieurs. Le pH de la solution est à 2, peut-être un peu plus acide que les autres solutions. Voilà pour les compositions.

Les points de discussion que l'on peut évoquer. Comme précisé, les apports sont conformes en oligo-éléments chez les nouveau-nés prématurés selon les recommandations européennes, notamment en zinc. À la différence de JUNIMIN, il n'y a pas de nécessité de

supplémentation additionnelle en zinc. Dans le RCP de JUNIMIN, il est précisé que chez le nouveau-né prématuré, on se doit de supplémenter en zinc.

En revanche, parmi les autres tranches d'âge, toujours par rapport aux recommandations, les apports en zinc sont supérieurs aux recommandations chez les nourrissons de plus de trois mois, 250 microgrammes par kilo par jour versus 100 microgrammes par kilo par jour et cinq fois supérieurs chez les enfants de moins de 20 kilos. Les apports en zinc sont à la dose maximale recommandée, 5 milligrammes par jour chez les enfants de plus de 20 kilos et les adolescents. Les apports de sélénium sont un peu supérieurs aux recommandations chez les nouveau-nés à terme nourrissons et les enfants.

Nous nous sommes interrogés quant aux risques d'acidose métabolique hyperchlorémique, puisque, je vous rappelle, le PEDITRACE contient des principes actifs sous forme de chlorure. Le pH est à 2. Effectivement, les apports en chlore semblent très faibles puisqu'on est à 0,17 millimole de chlore par rapport à 10 millilitres de solution. Nous n'avons pas de données concernant des dosages de pH avant/après perfusion ou de bicarbonatémie chez les patients. Nous n'avons pas eu de données répondues concernant le dosage en sel d'aluminium, sorbitol ou fructose, dans le cadre éventuellement de décompositions de fructosémie non diagnostiquées.

Je vais laisser la parole au Docteur Julie Lemale que nous remercions pour sa présence et son expertise.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Vous avez la parole, Madame Lemale.

M^{me} LEMALE. - Merci beaucoup. Pour reprendre et pour parler un peu des indications de la nutrition parentérale pédiatrique, elle est adaptée pour prévenir une dénutrition, quelle que soit son origine, dès que le tube digestif ne peut plus être utilisé, soit absence de prise d'alimentation orale, une impossibilité à mettre en place une nutrition entérale.

La durée de cette parentérale peut être variable, relativement transitoire, c'est-à-dire inférieure à trois mois et plus longue. On part sur des parentérales prolongées quand c'est une estimation supérieure à trois mois.

Les apports en macro- et micro-nutriments sont réévalués régulièrement par les sociétés savantes qui doivent répondre aux besoins nutritionnels des enfants, qui sont bien sûr variables selon leur âge et leur pathologie, et l'ajout d'oligo-éléments systématique dès le début de la mise en place de nutrition parentérale, quel que soit l'âge, quelle que soit la pathologie de l'enfant.

Il y a des populations qui sont cibles pour recevoir une nutrition parentérale, notamment les prématurés, avec une augmentation de la grande prématurité. C'est vrai que c'est une cible spécifique des produits de nutrition parentérale, notamment quand ils sont nés avant 32 semaines d'aménorrhée. Après, tout ce qui est pathologie occlusive, de malabsorption ou en cas de résection intestinale étendue avec des grêles courts sévères, on va être obligé de

mettre en place une nutrition parentérale. Enfin, de façon aiguë ou chronique, elle est utilisée en cas d'échec de l'utilisation du tube digestif dans n'importe quelle pathologie.

Pour les stratégies et ce qu'on fait en pratique, c'est qu'on a plusieurs produits de nutrition parentérale qui sont disponibles, avec des macros et des micronutriments qui sont en rapport avec les recommandations européennes ou internationales, notamment nord-américaines. On a des poches de parentérale qui ont une AMM spécifique, qui contiennent pour un grand nombre d'entre elles déjà des oligo-éléments, dans lesquelles il n'est pas nécessaire de rajouter un produit spécifique. Après, effectivement, certains établissements ont des poches prévues en fonction des pathologies et de l'âge des enfants. De façon très variable, il faut également rajouter des oligo-éléments dans ces poches de nutrition parentérale. Enfin, on a ce qu'on appelle la nutrition parentérale à la carte, qui est réalisée au niveau de la pharmacie hospitalière, en fonction des demandes du prescripteur et où, systématiquement, des oligo-éléments sont ajoutés.

Comme on l'a vu, en fonction de l'âge de l'enfant, les besoins sont plus ou moins importants en quantité. Ils sont plus importants en cas de prématurité et deviennent moins importants chez l'enfant à terme, chez l'enfant et chez l'adolescent. Le laboratoire présente sa formule PEDITRACE et la compare à la formule d'oligo-éléments JUNIMIN qui comprend les mêmes oligo-éléments. En revanche, on n'a pas de comparaison avec le produit ancien d'oligo-éléments AGUETTANT qui est encore très utilisé en milieu hospitalier. Quand on regarde le contenu de ces deux formules, effectivement, on se rend compte qu'avec le PEDITRACE, on a cinq fois plus de zinc, deux fois plus de cuivre, d'ion et de manganèse, et trois fois et demi plus de sélénium. Actuellement, le besoin médical est couvert, mais AGUETTANT et le JUNIMIN sont tout à fait adaptés en utilisation dans les poches de nutrition parentérale.

Les données disponibles et les points critiques. Effectivement, cette demande du laboratoire s'adressait à la population pédiatrique qui inclut les prématurés. On regrette, bien sûr, comme on l'a dit, l'absence de données cliniques, alors que ce produit a l'AMM depuis plus d'un an. Le comparateur choisi est le JUNIMIN, mais pas les autres produits d'oligo-éléments, avec comme justification des apports qui seraient plus adaptés aux besoins dans certaines populations.

Le critère de jugement principal, je ne le trouve pas très clair, c'est de dire qu'effectivement, leur produit est plus adapté aux recommandations des sociétés savantes internationales. Ils se sont clairement bien adaptés à la population prématurée, mais comme on l'a vu pour les nouveau-nés à terme, les enfants et les adolescents, on a des apports qui sont trop élevés en zinc et en sélénium, notamment chez les nouveau-nés à terme et chez les enfants de moins de 20 kilos.

En termes de tolérance, on n'a aucune donnée clinique. Effectivement, le laboratoire nous fournit deux études des années 90 avec le produit antérieur à PEDITRACE qui contenait deux fois moins de zinc et deux fois moins de sélénium. On a un produit sur cette nouvelle formule qui est effectivement plus acide avec un pH à 2 et qui apporte deux fois plus de chlore que le produit antérieur. Aucune donnée clinique qui reste regrettable. A priori, les apports sont

minimes ce qui devrait avoir assez peu d'impact clinique, mais c'est tout de même quelque chose que l'on a noté.

En conclusion, les oligo-éléments doivent être ajoutés de façon indispensable dans la nutrition parentérale. Ce que l'on peut dire, c'est que PEDITRACE est une alternative aux autres solutions d'oligo-éléments. Les apports en zinc sont plus importants, ce qui peut être intéressant dans la population prématurée, parce qu'effectivement, le JUNIMIN conseille de faire, au bout de quatre semaines, une injection de zinc supplémentaire. Cela limiterait les manipulations de cathéter. Après, je rappelle que les indications de ces oligo-éléments sont pour des parentérales courtes. Il y a donc un certain nombre de patients dont on parle d'une parentérale pendant plus de quatre semaines. L'impact réel sur la qualité de vie est, comme toutes les autres formules, une quantité d'oligo-éléments qui est indispensable pour limiter les complications métaboliques liées à une nutrition parentérale prolongée. C'est une alternative thérapeutique aux autres produits disponibles qui semble intéressante dans la population prématurée, mais pas tellement dans les autres populations avec des apports qui sont plus importants. L'efficacité et la tolérance ne sont pas définies par les données fournies au laboratoire, notamment chez le prématuré, qui recevrait cette injection d'oligo-éléments pendant plus de quatre semaines.

Je vous remercie.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci beaucoup. Des questions ? Patrick.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT. - Merci pour cette présentation. Je reviens sur le risque d'acidose. C'est une solution qui est rajoutée dans la nutrition parentérale, je voulais savoir si on a mesuré le pH des solutions après ajout de PEDITRACE, pour savoir si on n'injecte pas des solutions acides ou si le pH de ces solutions est biocompatible.

M^{me} LEMALE. - Je n'ai pas la réponse à cette question. Je n'ai pas de données sur le produit final obtenu après l'ajout de cette solution d'oligo-éléments. Les volumes sont extrêmement faibles, ça va de 0,5 millilitre à 1,0 millilitre, dans une parentérale, chez un prématuré qui va faire environ 120 millilitres, c'est vraiment des quantités très minimes, mais effectivement, je ne sais pas quel impact cela a sur cette solution finie.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT. - À vous entendre, PEDITRACE serait surtout indiqué chez les prématurés, avec peu d'indications chez les enfants plus âgés.

M^{me} LEMALE. - Effectivement, puisque le JUMININ répond parfaitement bien à l'indication actuellement. Il y a cette notion du produit AGUETTANT qui devrait disparaître, mais qu'on utilise encore beaucoup à l'hôpital, en tout cas dans le centre où je travaille. Il n'y a jamais de problèmes spécifiques. Je ne suis pas sûre chez les enfants qui ont un grêle court avec des pertes en zinc extrêmement importantes, que même avec le PEDITRACE, on ne soit pas obligé de faire des injections de zinc supplémentaires, notamment chez les prématurés. On voit de temps en temps, des enfants qui ont des besoins extrêmement importants en zinc.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Sylvie Viaux ?

Commission de Transparence

Examen - Inscription - PEDITRACE (cuivre (chlorure de) dihydraté manganèse (chlorure de) tétrahydraté potassium (iodure de) sodium (sélénite de) zinc (chlorure de)) (CT-21092)

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Oui, une petite question. Vous dites que pour les enfants et les plus grands, les apports en zinc ne sont pas adaptés. Y a-t-il un risque de surdosage ? Et quels seraient les effets secondaires ?

M^{me} LEMALE.- Il n'y a pas de surdosage en zinc décrit. Chez les enfants plus grands, ils utilisent même, chez les plus de 40 kilos, des produits adultes qui contiennent des quantités de zinc qui sont deux fois supérieures aux besoins théoriques, sans qu'il y ait de problème spécifique. Je n'ai pas vu de description dans la littérature de surdosage en zinc.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Je demande à la cheffe de projet de nous remettre la diapositive qu'elle avait mise tout à l'heure, parce que dans la discussion que nous avons eue au sein du bureau, nous avons quelques questions sur la solution AGUETTANT. Nous nous posons la question, je crois que c'est le molybdène, je ne sais plus exactement, pour lequel la solution AGUETTANT, il a semblé en particulier que les taux étaient élevés, qui pouvaient se trouver dans des niveaux qui seraient peut-être néfastes. Je voulais avoir votre avis sur ce sujet.

M^{me} LEMALE.- Je n'ai pas entendu le début de la question.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous avez attiré notre attention sur le fait qu'en particulier dans la solution AGUETTANT, certains composants pourraient avoir des concentrations un peu excessives, lesquelles en particulier ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Notamment le manganèse, par exemple. On est à 10 microgrammes par millilitre chez des enfants et des nourrissons, où la posologie, selon l'AMM, c'est 1 millilitre par kilo par jour, sachant que les recommandations c'est inférieur à un microgramme par kilo par jour avec un maximum de 50 microgrammes par jour pour le manganèse notamment. Je résumes les concentrations.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Simplement, la question était de savoir si, pour AGUETTANT en particulier, la recommandation de le retirer était à confirmer, si vous considérez effectivement qu'il y a un risque à toujours utiliser la solution à AGUETTANT.

M^{me} LEMALE.- C'est vrai que c'est une solution oligo-élément qui est prescrite depuis les années 90. Il n'y a jamais eu de complication clinique évidente suite à un apport excessif en manganèse. J'ai interrogé la pharmacie hospitalière de mon centre qui n'est pas vraiment au courant de ce retrait. Nous, on continue à l'utiliser au quotidien avec une bonne tolérance. C'est une solution que l'on va utiliser dans les parentérales très prolongées, notamment chez les patients qui ont des parentérales à domicile et parfois à vie. Je n'ai pas la notion qu'il y ait effectivement un risque spécifique avec ces apports un peu excessifs en manganèse.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci beaucoup.

M^{me} LEMALE.- Après, je n'ai pas de données scientifiques.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, bien sûr. Très bien. Mais vous en avez une : c'est qu'il n'y a jamais eu de relation d'effet indésirable vis-à-vis de ce produit depuis les années 90. C'est un fait. Merci beaucoup. Encore une fois, bonne fin de journée.

(Le Docteur Julie Lemale quitte la séance.)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous attendions un peu la discussion. Je vois une première question. C'est celle de savoir si on réduit le périmètre uniquement aux prématurés, ou si on le met dans la stratégie en prenant les médicaments. Ce serait peut-être plus simple de prendre la solution et de l'inscrire dans la stratégie, plutôt que de faire une restriction avec un SMR insuffisant pour les autres, semble-t-il. Les autres c'est SMR important, pas d'ISP, ASMR V, c'est ce qu'on voulait vous proposer, en précisant bien dans la stratégie que particulièrement à utiliser chez l'enfant prématuré. Je vous propose de voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants concernant l'ISP chez 18 voix contre, 1 abstention concernant le SMR 18 important, 1 abstention et l'ASMR 18 voix pour le niveau V et 1 abstention.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est SMR important, pas d'ISP, ASMR V, et on le prend sur table si vous êtes d'accord. Parfait.