



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 octobre 2011

PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1, solution pour perfusion
250 ml de solution en poche bi-compartment, boîte de 10 (CIP: 417 806-0)

PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2, solution pour perfusion
250 ml de solution en poche bi-compartment, boîte de 10 (CIP: 417 807-7)

Laboratoire FRESenius KABI FRANCE

Mélange binaire : glucose, acides aminés, électrolytes et oligo-éléments

Code ATC : B05BA10 (solutions pour nutrition parentérale)

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière

Date des AMM (procédure nationale) : 2 mai 2011

Motif de la demande : Inscription Collectivités

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1

	Compartiment acides aminés 125 mL	Compartiment glucose 125 mL	Solution mélangée prête à l'emploi	
			250 mL	1000 mL
Alanine	0,36 g		0,36 g	1,44 g
Arginine	0,24 g		0,24 g	0,96 g
Acide aspartique	0,24 g		0,24 g	0,96 g
Acétylcystéine	0,08 g		0,08 g	0,32 g
Equivalent en cystéine	0,06 g		0,06 g	0,24 g
Acide glutamique	0,41 g		0,41 g	1,64 g
Glycine	0,12 g		0,12 g	0,48 g
Histidine	0,12 g		0,12 g	0,48 g
Isoleucine	0,18 g		0,18 g	0,72 g
Leucine	0,40 g		0,40 g	1,60 g
Lysine monohydratée	0,36 g		0,36 g	1,44 g
Equivalent à lysine anhydre	0,32 g		0,32 g	1,28 g
Méthionine	0,07 g		0,07 g	0,28 g
Phénylalanine	0,16 g		0,16 g	0,64 g
Proline	0,32 g		0,32 g	1,28 g
Sérine	0,22 g		0,22 g	0,88 g
Taurine	0,02 g		0,02 g	0,08 g
Thréonine	0,21 g		0,21 g	0,84 g
Tryptophane	0,08 g		0,08 g	0,32 g
Tyrosine	0,03 g		0,03 g	0,12 g
Valine	0,21 g		0,21 g	0,84 g
Glucose monohydraté		27,5 g	27,5 g	110,0 g
Equivalent à glucose anhydre		25,0 g	25,0 g	100,0 g
Gluconate de calcium monohydraté		1,05 g	1,05 g	4,20 g
Lactate de magnésium dihydraté		0,12 g	0,12 g	0,48 g
Acétate de zinc dihydraté		1,70 mg	1,70 mg	6,80 mg
Sulfate de cuivre pentahydraté		0,23 mg	0,23 mg	0,92 mg
Fluorure de sodium		44,2 µg	44,2 µg	0,18 mg
Dioxyde de sélénium		6,7 µg	6,7 µg	0,03 mg
Chlorure de manganèse tétrahydraté		5,4 µg	5,4 µg	0,02 mg
Iodure de potassium		3,3 µg	3,3 µg	0,01 mg
Chlorure de chrome hexahydraté		2,6 µg	2,6 µg	0,01 mg

PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2

Principes actifs	Compartment acides aminés	Compartment glucose	Solution mélangée prête à l'emploi	
	125 mL	125 mL	250 mL	1000 mL
Alanine	0,41 g		0,41 g	1,64 g
Arginine	0,27 g		0,27 g	1,08 g
Acide aspartique	0,27 g		0,27 g	1,08 g
Acétylcystéine	0,094 g		0,094 g	0,38 g
Equivalent en cystéine	0,07 g		0,07 g	0,28 g
Acide glutamique	0,46 g		0,46 g	1,84 g
Glycine	0,14 g		0,14 g	0,56 g
Histidine	0,14 g		0,14 g	0,56 g
Isoleucine	0,20 g		0,20 g	0,80 g
Leucine	0,46 g		0,46 g	1,84 g
Lysine monohydratée	0,40 g		0,40 g	1,60 g
Equivalent à lysine anhydre	0,36 g		0,36 g	1,44 g
Méthionine	0,08 g		0,08 g	0,32 g
Phénylalanine	0,18 g		0,18 g	0,72 g
Proline	0,36 g		0,36 g	1,44 g
Sérine	0,25 g		0,25 g	1,00 g
Taurine	0,02 g		0,02 g	0,08 g
Thréonine	0,23 g		0,23 g	0,92 g
Tryptophane	0,09 g		0,09 g	0,36 g
Tyrosine	0,03 g		0,03 g	0,12 g
Valine	0,23 g		0,23 g	0,92 g
Phosphate monopotassique	0,31 g		0,31 g	1,24 g
Hydroxyde de potassium	0,11 g		0,11 g	0,44 g
Glucose monohydraté		27,5 g	27,5 g	110,0 g
Equivalent à glucose anhydre		25,0 g	25,0 g	100,0 g
Gluconate de calcium monohydraté		0,86 g	0,86 g	3,44 g
Lactate de magnésium dihydraté		0,098 g	0,098 g	0,39 g
Chlorure de sodium		0,29 g	0,29 g	1,16 g
Acétate de zinc dihydraté		1,93 mg	1,93 mg	7,72 mg
Sulfate de cuivre pentahydraté		0,26 mg	0,26 mg	1,04 mg
Fluorure de sodium		49,7 µg	49,7 µg	0,20 mg
Dioxyde de sélénium		7,4 µg	7,4 µg	0,03 mg
Chlorure de manganèse tétrahydraté		5,4 µg	5,4 µg	0,02 mg
Iodure de potassium		3,3 µg	3,3 µg	0,01 mg
Chlorure de chrome hexahydraté		3,8 µg	3,8 µg	0,02 mg

1.2. Originalité

PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1 est un mélange binaire d'alimentation parentérale destiné aux prématurés et aux nouveaux nés au cours des 48 premières heures de vie.

PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2 permet d'assurer le relais de PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1 jusqu'à l'âge d'un mois.

1.3. Indications

PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1 :

« Les indications sont celles de la nutrition parentérale lorsque l'alimentation entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1 est indiqué pour répondre aux besoins quotidiens en azote (acides aminés de la série L), glucose, électrolytes, oligoéléments et besoins liquidiens du nouveau-né lors des 24 à 48 premières heures de vie, qu'il soit prématuré ou non. »

PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2 :

« Les indications sont celles de la nutrition parentérale lorsque l'alimentation entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2 est indiqué pour répondre aux besoins quotidiens en azote (acides aminés de la série L), glucose, électrolytes, oligoéléments et besoins liquidiens du nouveau-né, prématuré ou non, à partir du 2ème jour de vie jusqu'à l'âge d'un mois (en âge corrigé pour les prématurés). »

1.4. Posologie

Cf. RCP

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

B	: Sang et organes hématopoïétiques
B05	: Substituts du sang et solutions de perfusion
B05B	: Solutions intraveineuses
B05BA	: Solutions pour nutrition parentérale
B05BA10	: Associations (solutions pour nutrition parentérale)

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il existe une solution nutritive binaire indiquée chez le nouveau-né prématuré pour une alimentation parentérale : NP100 PREMATURES AP-HP.

NUMETAH G13%E est un mélange ternaire de nutrition parentérale chez les nouveau-nés prématurés et jusqu'à l'âge d'un mois.

Ces médicaments ne contiennent pas d'oligo-éléments.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des solutions présentées séparément pouvant être utilisées en nutrition parentérale du nouveau-né. Elles sont à base d'acides aminés, glucose, solutions d'électrolytes, de lipides et d'oligoéléments. Ces différents nutriments et micronutriments sont reconstitués au préalable dans une poche nutritive ou administrés conjointement par perfusion.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE n'a pas fait l'objet d'études cliniques spécifiques, notamment en raison de la difficulté d'évaluer l'efficacité d'une nutrition après une courte durée d'administration (inférieure à 48 heures pour PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU NE 1 et inférieure à 1 mois pour PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU NE 2).

Les deux spécialités ont fait l'objet d'une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) de cohorte octroyée en avril 2007.

PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU NE est composé des éléments suivants :

Acides aminés

La composition en acides aminés des spécialités PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE est similaire à celle de VAMINOLACT, solution d'acides aminés ayant une composition en acides aminés proche de celle retrouvée dans le lait maternel. VAMINOLACT, commercialisé depuis près de 25 ans, est indiqué dans la nutrition artificielle du prématuré, du nouveau-né à terme, du nourrisson et de l'enfant.

Glucose

Les spécialités PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE apporte du glucose à la concentration de 10%. Les glucides, apportés sous forme de glucose doivent fournir de l'ordre de 110 à 120 kcal/kg/j chez le prématuré, et de 75 à 90 kcal/kg/j chez le nouveau-né à terme. Cet apport glucosé est indispensable, d'autant que le prématuré et le nouveau né de faible poids de naissance sont à haut risque d'hypoglycémie par insuffisance de réserve en glycogène, déficit en substrats néoglucogéniques et immaturité de certaines enzymes de la néoglucogénèse.

Electrolytes

Les apports en électrolytes sont différents selon les spécialités PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE.

PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU NE 1 destiné à couvrir les besoins hydriques et métaboliques des nouveau nés, prématurés ou non, au cours des 24 à 48 premières heures de vie, contient peu de sodium (4,5 mmol/l) et de chlore (5 mmol/l). Il contient du calcium (9 mmol/l) et du magnésium (2,1 mmol/l) mais pas de phosphore. L'apport de calcium dès la naissance permet de prévenir la chute post-natale de la calcémie et l'hypocalcémie précoce du prématuré. L'absence de phosphore contre-indique l'utilisation prolongée de PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU NE 1 au-delà des 48 premières heures de vie.

PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU NE 2 contient 7,6 mmol/ de calcium, 9,1 mmol/l de phosphore, 1,6 mmol/l de magnésium, 20 mmol/l de sodium, 17 mmol/l de potassium et 26 mmol/l de chlore.

La composition en électrolytes est en accord avec celle des recommandations européennes¹.

¹ Koletzko B et al. Parenteral Nutrition Guidelines Working Group; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); European Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;41: Suppl 2:S33-38.

Oligo-éléments

La composition en oligo-éléments, quantitativement différentes pour PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU NE 1 et 2, est proche de celles des recommandations¹. Elles permettent des apports en chrome, cuivre, iode, fluor, manganèse, sélénium et zinc.

Absence de lipides

PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE est un mélange binaire et ne contient donc pas de lipides. Les recommandations européennes² n'établissent pas de choix sur l'utilisation de mélanges binaires ou ternaires. Cependant l'apport lipidique fait partie intégrante de la nutrition parentérale pédiatrique et il est recommandé chez tous les patients, y compris chez les nouveau nés prématurés dès le premier jour de vie (et au plus tard à partir du 3^e jour), d'une part pour apporter les acides gras essentiels, et d'autre part pour procurer un apport énergétique suffisant sans surcharge glucidique¹.

L'absence d'apports lipidiques de PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE permet de rendre les apports indépendants des autres, de choisir le volume adapté à chaque situation et, si besoin de suspendre transitoirement uniquement la perfusion de lipides.

Des essais de compatibilité des solutions de PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE avec des émulsions lipidiques ont montré qu'il est possible de les administrer avec des lipides perfusés en Y.

3.2. Tolérance

Données issues de l'utilisation en ATU³

Les spécialités PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE ont bénéficié d'une ATU de cohorte octroyée en avril 2007.

Sur une période de 4 ans, du 30 avril 2007 au 30 avril 2011, 46 563 poches de PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU NE 1 et 82 350 poches de PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU NE 2 ont été distribuées. Au total, 97 établissements hospitaliers ont utilisé des poches PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE.

Au cours de ces 4 années, 56 effets indésirables pouvant être attribués aux 2 spécialités PEDIAVEN ont été déclarés dont 40 classés en « manifestations générales et anomalies du site d'application et 16 en « Troubles du métabolisme et de la nutrition ».

Les 16 effets indésirables graves liés à l'administration de PEDIAVEN se répartissent comme suit :

- 1 hyperkaliémie par mésusage,
- 3 hypercalcémies dont une évolution fatale sans rapport avec l'hypercalcémie,
- 1 hyperglycémie,
- 7 nécroses cutanées,
- 1 œdème du membre supérieur,
- 1 incompatibilité physicochimique considérée comme grave mais sans conséquence, clinique et biologique pour le patient
- 1 extravasation (brûlure du 2nd degré),
- 1 défaillance multiviscérale due à un mésusage (l'enfant a reçu en 1 heure 30 la posologie de nutrition parentérale par PEDIAVEN NOUVEAU-NE 2 des 24 heures).

² Koletzko B et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) coordinated international expert group. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;41(5):584-99.

³ Rapport périodique de synthèse pour les Autorisation Temporaires d'Utilisation de cohorte. 30 avril 2007 au 30 avril 2011.

Données du RCP

Le RCP fait mention d'effets indésirables liés à la nutrition parentérale en générale et notamment des troubles du métabolisme et de la nutrition (hyperglycémie, acidose métabolique, hyperphénylalaninémie, déséquilibre de la balance électrolytique).

De mauvaises conditions d'utilisation (apport excessif ou inapproprié ou vitesse de perfusion trop rapide) peuvent entraîner des signes d'hyperglycémie, d'hypercalcémie ou d'hypovolémie.

3.3. Conclusion

PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU NE 1 (à la posologie de 60 à 120 ml/kg) et PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU NE 2 (à la posologie de 80 à 180 ml/kg) permettent, en concordance avec les besoins en apports hydriques quotidiens moyens chez le prématuré et le nouveau-né, d'apporter les principaux nutriments aux doses recommandées à l'exception des lipides et des vitamines. Ils constituent une avancée en termes de commodité et de sécurité d'emploi chez le nourrisson.

Les spécialités PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU NE 1 et 2 sont prêtes à l'emploi avec une composition permettant un apport nutritionnel conforme aux recommandations avec des supplémentations à adapter selon les cas cliniques. Elles apportent une qualité et une sécurité pharmaceutiques plus importantes que pour les préparations hospitalières réalisées selon la formule grâce à des manipulations moindres et un plus faible risque de contamination septique.

De plus, leur composition permet de s'adapter à un nombre important de situations cliniques lors des 48 premières de vie et du premier mois en concordance avec les besoins nutritionnels des nouveau-nés qui évoluent lors des premières semaines de vie.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La nutrition parentérale chez l'enfant ayant une intolérance digestive, totale ou partielle, prolongée, vise à éviter les conséquences cliniques à court et moyen termes d'une malnutrition ou d'une dénutrition pouvant conduire à une hospitalisation prolongée et à des séquelles, voire au décès.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Ce sont des traitements de substitution à une alimentation entérale. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces mélanges binaires est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques. Il s'agit de préparations hospitalières de poches nutritives, réalisées en particulier à partir de différents solutés disponibles sur le marché. Ces préparations sont administrées par perfusion en Y sur des rampes de perfusion.

Il existe également sous forme un mélange binaire destiné aux nouveau-nés : NP 100 PREMATURES mais dont la composition ne répond pas aux recommandations internationales.

Intérêt de santé publique

Les pathologies nécessitant une nutrition parentérale sont des situations cliniques graves, en particulier chez le nouveau-né prématuré ou en cas d'intolérance digestive. Le fardeau représenté par ces troubles peut être considéré comme modéré.

La réduction de la mortalité périnatale est un besoin de santé publique inscrit dans la loi de santé publique de 2004.

Les spécialités PEDIAVEN NOUVEAU NE 1 et 2 semblent pouvoir permettre, notamment en situation d'urgence, une meilleure accessibilité dans des délais plus courts à des soins de qualité (composition du soluté, asepsie). Elles répondent ainsi en partie à ce besoin.

Cependant, en l'absence de données cliniques, leur impact en termes de morbi-mortalité ne peut être quantifié. Un impact positif de ces spécialités sur l'organisation des soins est attendu mais, en l'état actuel, il ne peut être quantifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu de leurs compositions conformes aux recommandations, de la qualité et la sécurité pharmaceutiques plus importantes que celles des préparations hospitalières, de l'absence d'alternatives hormis ces préparations, et de l'apport particulièrement adapté de PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU NE 1 au deux premiers jours de vie, l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU NE 1 est modérée (de niveau III) et l'ASMR de PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU NE 2 est mineure (de niveau IV) dans la prise en charge du nouveau-né, prématuré ou non, lorsque qu'une nutrition parentérale est nécessaire des premières heures de vie et jusqu'à l'âge d'un mois.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Comme toute solution destinée à la nutrition parentérale, les spécialités PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE sont indiquées dans des affections contre-indiquant ou restreignant l'utilisation de la voie entérale.

Les moyens disponibles pour la nutrition parentérale pédiatrique sont actuellement :

- la prescription et la fabrication de solutions personnalisées, c'est-à-dire théoriquement adaptées au jour le jour aux besoins du nouveau-né.
- des spécialités pharmaceutiques sous forme de solutés séparés.

PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE peut être utilisé chez les nouveau-nés hospitalisés nécessitant une nutrition parentérale, en situation clinique stable, en particulier dans les hôpitaux ne disposant pas d'une unité centralisée de fabrication de solutions de nutrition parentérale.

Sa composition permet des apports correspondants aux recommandations internationales^{1,2,4,5}.

⁴ American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. Clinical Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients, 2009. J Parenter Enteral Nutr. 2009;33:255-9.

⁵ ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. Section VII : Normal Requirements-Pediatrics. J Parenter Enteral Nutr. 2002;26(1 Suppl):26SA-32SA.

4.4. Population cible

La population cible concerne l'ensemble des nouveau-nés ayant une intolérance digestive, totale ou partielle prolongée pour lesquels une nutrition parentérale est nécessaire.

Au cours de d'une période de 4 ans (30 avril 2007 au 30 avril 2011), d'après les fiches de suivi établies pour l'ATU de cohorte³, plus de 14 700 nouveau-nés ont reçu une solution de PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE.

Ces enfants sont prématurés dans 70% des cas.

La répartition en fonction du type de solution PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE est la suivante :

- 11 098 enfants ont reçu PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1
- 7 847 enfants ont reçu PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2.

Certains nouveau-nés ont reçu les 2 formules.

La grande majorité des enfants (90%) n'a pas reçu d'administration simultanée de solution lipidique.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.