



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

25 juin 2008

**SMOFLIPID 200 mg/ml, émulsion pour perfusion**  
**flacon de 100 ml (CIP : 3767050)**  
**flacon de 250 ml (CIP : 3767067)**  
**flacon de 500 ml (CIP : 3767073)**

**FRESENIUS KABI FRANCE**

Huile de soja raffinée

Triglycérides à chaîne moyenne

Huile d'olive raffinée

Huile de poisson riche en acides oméga 3

Date de l'AMM : 4 juillet 2006

Motif de la demande : inscription collectivités.

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principes actifs

Huile de soja raffinée.....	60,0 g
Triglycérides à chaîne moyenne.....	60,0 g
Huile d'olive raffinée .....	50,0 g
Huile de poisson riche en acides oméga 3.....	30,0 g

### 1.2. Indication

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

### 1.3. Posologie

« La capacité des patients à éliminer les lipides déterminera la posologie et le débit de perfusion.

#### Adultes

La dose standard est de 1,0 - 2,0 g de lipides par kg de poids corporel et par jour, ce qui correspond à 5 -10 ml/kg de poids corporel/jour.

Le débit de perfusion recommandé est de 0,125 g de lipides par kg de poids corporel et par heure, soit 0,63 ml de SMOFLIPID/kg de poids corporel/heure. Il ne doit pas dépasser 0,15 g de lipides par kg de poids corporel et par heure, correspondant à 0,75 ml de SMOFLIPID/kg de poids corporel/heure.

#### Enfants

A ce jour, aucune étude clinique n'a été réalisée avec SMOFLIPID chez l'enfant. Par conséquent, l'administration chez l'enfant n'est pas recommandée. »

## 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

A base de triglycérides à chaînes longues de soja :

- INTRALIPIDE 10%, 20 % et 30 %, émulsion pour perfusion
- ENDOLIPIDE 20%, émulsion pour perfusion
- IVELIP 10 % et 20%, émulsion pour perfusion
- LIPIDEM 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 10% et 20%, émulsion pour perfusion

Triglycérides structurés

- STRUCTOLIPIDE 20%, émulsion pour perfusion

Huiles de poisson

- OMEGAVEN, émulsion pour perfusion.

### **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Ce sont les autres spécialités indiquées dans la nutrition parentérale.

## **3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES**

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

### **3.1. Etude FE-SM-03-DE**

L'étude FE-SM-03-DE<sup>[1]</sup> a comparé l'efficacité et la tolérance de SMOFLIPID 20% à LIPOVENÖS 20% chez des patients de chirurgie. LIPOVENÖS est un produit lipidique classique de nutrition parentérale (émulsion lipidique contenant 200 g/L d'huile de soja, 25 g/L de glycérol, 12 g/L de phospholipides dérivés de jaune d'œuf)<sup>[2]</sup>.

Méthodologie: essai contrôlé randomisé en double aveugle en groupes parallèles, chez des patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie élective abdominale, urologique ou thoracique, et nécessitant une nutrition parentérale.

Les patients ont reçu une nutrition parentérale totale à raison de 30-35 kcal/kg/jour, normoprotéique pendant 5 jours en post-opératoire, comprenant pour apport lipidique, soit du SMOFLIPID, soit du LIPOVENÖS à la posologie de 1,5g/kg/jour. Les patients ont également reçu du glucose, des électrolytes et des vitamines.

La période de suivi a été de 8 jours incluant le jour précédant l'intervention chirurgicale, jusqu'au 6<sup>ème</sup> jour post-opératoire.

Le critère de jugement principal a été l'aire sous la courbe (ASC) des triglycérides sériques.

Résultats : les patients ont été répartis en 2 groupes, après randomisation : 99 patients dans le groupe SMOFLIPID et 100 patients dans le groupe LIPOVENÖS.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les 2 groupes.

Concernant le critère de jugement principal, il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes : la moyenne de l'ASC a été de 0,7240 mmol/l pour le groupe traité par SMOFLIPIDE *versus* 0,7197 mmol/L pour le groupe sous LIPOVENÖS.

Dans le groupe SMOFLIPIDE, 102 (41 %) patients ont présenté des événements indésirables *versus* 51 (41,5 %) dans le groupe LIPOVENÖS. Les principaux événements indésirables sont présentés dans le tableau 1.

<sup>1</sup> Mertes N, Grimm H, Furst P, Stehle P. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOFlipid) in surgical patients: a randomized, double-blind, multicenter study. Ann Nutr Metab 2006;50(3):253-9.

<sup>2</sup> Produit non commercialisé en France

Dans le groupe SMOFLIPIDE, 9 (7,1 %) patients ont eu au moins un événement indésirable sévère contre 13 (10,6 %) dans le groupe LIPOVENÖS. Trois patients dans le groupe SMOFLIPIDE et 4 dans le groupe LIPOVENÖS sont décédés suite à un événement indésirable. Aucun décès n'a été imputé au traitement étudié.

**Tableau 1** : Evénements indésirables dans l'étude FE-SM-03-DE

Evénements indésirables	SMOFLIPID (N=126)		LIPOVENÖS (N=123)		Total (N=249)	
	N	%	N	%	N	%
Nausées	10	7.9	14	11.4	24	9.6
Hyperglycémie	9	7.1	5	4.1	14	5.6
Vomissement	6	4.8	7	5.7	13	5.2
Fièvre	4	3.2	5	4.1	9	3.6
Pneumonie	4	3.2	3	2.4	7	2.8
Hypertension	4	3.2	2	1.6	6	2.4
Sepsis	4	3.2	2	1.6	6	2.4
Tachycardie	4	3.2	1	0.8	5	2.0
Insuffisance respiratoire	0	0.0	4	3.3	4	1.6

### 3.2. Essai clinique FE-SM-04-CH

Cet essai a comparé la sécurité d'emploi et la tolérance de SMOFLIPID 20 % *versus* LIPOVENÖS 20 %.

Méthodologie : essai contrôlé randomisé, en groupes parallèles, mené en double aveugle. La durée de traitement avec SMOFLIPID ou LIPOVENÖS a été comprise entre 10 à 14 jours. Au total 35 patients ont été inclus dans l'étude. Seuls 32 patients ont été analysés pour la tolérance

Le critère principal d'évaluation a été la concentration des triglycérides sériques. Les autres paramètres évalués ont été les paramètres hématologiques, biochimiques et de coagulation.

Résultats : les valeurs médianes des triglycérides ont été comparables entre les 2 groupes. Concernant les paramètres d'hématologie et de coagulation, le nombre médian de thrombocytes était normal pendant toute la durée de perfusion dans le groupe SMOFLIPID, alors qu'il était au-delà des valeurs normales dans le groupe LIPOVENÖS. Pour les autres paramètres biochimiques, aucune différence significative n'est apparue entre les 2 groupes. Il est à signaler que le faible effectif de cette étude ne permet donc pas de conclure avec certitude.

### 3.3. Conclusion

Il n'a pas été mis en évidence de différence sur les triglycérides sériques entre le groupe traité par SMOFLIPIDE et le groupe traité par LIPOVENÖS. L'incidence des événements indésirables n'a pas été différente entre les 2 groupes.

## 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.

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 dans cette indication est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport autres spécialités d'apport lipidique utilisées en nutrition parentérale.

### 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<sup>[3],[4],[5]</sup>. Le patient dénutri est exposé à une augmentation de la morbidité et de la mortalité<sup>[6],[7],[8]</sup>.

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<sup>[9]</sup>. Le choix d'une émulsion lipidique de nutrition parentérale dépend de la composition qualitative

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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](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<sup>[10]</sup>.

#### **4.4. Recommandations de la commission de la transparence**

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

---

<sup>10</sup> 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.