



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

19 octobre 2011

**PEDIAVEN AP-HP G15, solution pour perfusion**

**1000 ml de solution en poche bi-compartment, boîte de 4 (CIP: 419 999-0)**

**PEDIAVEN AP-HP G20, solution pour perfusion**

**1000 ml de solution en poche bi-compartment, boîte de 4 (CIP: 419 957-6)**

**PEDIAVEN AP-HP G25, solution pour perfusion**

**1000 ml de solution en poche bi-compartment, boîte de 4 (CIP: 216 036-3)**

**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) : 28 septembre 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

Apports nutritionnels pour 1000 ml	PEDIAVEN AP-HP G15	PEDIAVEN AP-HP G20	PEDIAVEN AP-HP G25
Glucose	150 g	200 g	250 g
Acides aminés	15 g	20 g	25 g
Azote total	2,14 g	2,85 g	3,56 g
Energie totale	660 kcal	880 kcal	1100 kcal
Energie non protéique	600 kcal	800 kcal	1000 kcal
Sodium	30 mmol	30 mmol	40 mmol
Potassium	25 mmol	25 mmol	40 mmol
Calcium	6 mmol	6 mmol	8 mmol
Magnésium	4 mmol	4 mmol	6 mmol
Chlorure	39 mmol	39 mmol	60 mmol
Phosphore	8 mmol	8 mmol	10 mmol
Chrome	20 µg	20 µg	40 µg
Cobalt	150 µg	150 µg	300 µg
Cuivre	300 µg	300 µg	600 µg
Fer	500 µg	500 µg	1000 µg
Fluor	500 µg	500 µg	1000 µg
Iode	50 µg	50 µg	100 µg
Manganèse	100 µg	100 µg	200 µg
Molybdène	50 µg	50 µg	100 µg
Sélénium	50 µg	50 µg	100 µg
Zinc	2000 µg	2000 µg	4000 µg

## 1.2. Originalité

PEDIAVEN AP-HP G15, G20 et G25 sont des solutions binaires d'alimentation parentérale destinées aux nourrissons, enfants et adolescents. Leur composition est conforme aux recommandations.

## 1.3. Indications

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

PEDIAVEN AP-HP G15, G20 et G25 sont indiqués pour répondre aux besoins quotidiens en azote (acides aminés de la série L), glucose, électrolytes, oligoéléments et besoins liquidiens du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent, en état stable, notamment sans pertes digestives excessives et sans dénutrition sévère ».

## 1.4. Posologie

Cf. RCP

## 2 MEDICAMENTS 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

NUMETAH G16%E est un mélange ternaire indiqué l'enfant de moins de 2 ans et NUMETAH G19%E chez l'enfant de plus de 2 ans. Le compartiment des lipides de ces spécialités peut ne pas être administré si besoin.

Il existe une solution nutritive binaire indiquée chez l'enfant : NP2 ENFANTS AP-HP.  
Ces médicaments sont dépourvus d'oligo-éléments.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des solutés présentés séparément pouvant être utilisés en nutrition parentérale pour le nourrisson, l'enfant et l'adolescent. Ces solutés 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

Les spécialités PEDIAVEN AP-HP G15, G20 et G25 n'ont pas fait l'objet d'études cliniques spécifiques.

Une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) de cohorte leur a été octroyée en mars 2007.

La gamme PEDIAVEN est composée des éléments suivants :

##### Acides aminés

La composition en acides aminés des spécialités PEDIAVEN AP-HP G15, G20 et G25 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 pour la nutrition artificielle du prématuré, du nouveau né à terme, du nourrisson et de l'enfant.

##### Glucose

Ces spécialités apportent du glucose à la concentration de 15%, 20% ou 25%. C'est le seul glucide utilisé comme substrat énergétique dans ces mélanges.

##### Electrolytes

Les apports en électrolytes sont différents selon les spécialités PEDIAVEN AP-HP G15, G20 et G25. Ces compositions en électrolytes sont en accord avec les recommandations européennes<sup>1</sup>.

##### Oligo-éléments

Les compositions en oligo-éléments, quantitativement différentes pour PEDIAVEN AP-HP G15/G20 et G25, sont proches de ces recommandations. Elles permettent des apports en chrome, cobalt, cuivre, fer, fluor, iode, manganèse, molybdène, sélénium et zinc.

##### Absence de lipides

PEDIAVEN AP-HP G15, G20 et G25 sont des mélanges binaires et ne contiennent donc pas de lipides. Les recommandations européennes<sup>2</sup> 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<sup>e</sup> jour), d'une part pour apporter les acides gras essentiels, et d'autre part pour procurer un apport énergétique suffisant sans surcharge glucidique<sup>1</sup>.

L'absence d'apports lipidiques de PEDIAVEN AP-HP G15, G20 et G25 permet de rendre les apports en acides aminés, glucose et électrolytes indépendants de celui des lipides, de choisir le volume adapté à chaque situation et de suspendre transitoirement si besoin uniquement la perfusion de lipides.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

D'après l'AMM, des essais de compatibilité des solutions de PEDIAVEN AP-HP G15, G20 et G25 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 ATU<sup>3</sup>

Les spécialités PEDIAVEN AP-HP G15, G20 et G25 ont bénéficié d'une ATU de cohorte octroyée en mars 2007.

Sur une période de 4 ans, du 30 avril 2007 au 30 avril 2011, 18 390 poches de PEDIAVEN AP-HP G15, 18 116 poches de PEDIAVEN AP-HP G20 et 2 400 poches de PEDIAVEN AP-HP G25 ont été distribuées. Au total, 59 établissements hospitaliers ont utilisé des poches PEDIAVEN AP-HP G15, G20 ou G25.

Pour les 3 spécialités PEDIAVEN, 6 effets indésirables, dont 4 hyperglycémies pouvant être attribués aux poches nutritives ont été déclarés au cours de cette période.

#### 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 G15, G20 et G25 permet d'apporter les principaux nutriments aux doses recommandées y compris les oligo-éléments à l'exception des lipides et des vitamines.

Ces spécialités sont prêtes à l'emploi avec une composition permettant un apport nutritionnel conforme aux recommandations avec des suppléments 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.

---

<sup>3</sup> Rapport périodique de synthèse pour les Autorisation Temporaires d'Utilisation de cohorte. 30 avril 2007 au 30 avril 20101.

## 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 : 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 des spécialités qui permettent une alimentation parentérale sous forme de mélange binaire ou ternaire.

#### Intérêt de santé publique

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

Les spécialités PEDIAVEN AP-HP G15, G20 et G25 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 qui sont les seules alternatives, PEDIAVEN AP-HP G15, G20 et G25 apportent une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) dans la prise en charge du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent, en état stable, notamment sans pertes digestives excessives et sans dénutrition sévère lorsque qu'une nutrition parentérale est nécessaire.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Comme toute solution destinée à la nutrition parentérale, les spécialités PEDIAVEN AP-HP G15, G20 et G25 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 nourrisson, enfant et adolescent.

- l'utilisation chez les enfants de solutions de nutrition parentérale destinées à l'adulte mais ayant reçu une AMM pour l'enfant de plus de 2 ans. Une telle prescription est dangereuse à moyen ou long terme, avec un risque élevé de complications métaboliques, car ces solutions sont qualitativement inadaptées à l'usage pédiatrique.

PEDIAVEN AP-HP G15, G20 et G25 peuvent être utilisés chez les enfants et les adolescents hospitalisés en 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<sup>1,2,4,5</sup>.

#### **4.4. Population cible**

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

Au cours d'une période de 4 ans (30 avril 2007 au 30 avril 2011), des fiches de suivi pour l'ATU de cohorte<sup>3</sup> ont été établies pour 1 613 enfants.

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

- 1 000 enfants ont reçu PEDIAVEN AP-HP G15
- 793 enfants ont reçu PEDIAVEN AP-HP G20
- 328 ont reçu PEDIAVEN AP-HP G25.

Certains enfants ont pu recevoir plusieurs présentations de PEDIAVEN.

La durée moyenne de traitement était de 10 jours, et la médiane de 5 jours.

Environ 1/3 des enfants ont reçu une émulsion lipidique en association.

#### **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.

---

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.