

EVALUATIE rapport dag 60

LIPOPLUS 200 mg/ml, emulsie voor intraveneuze infusie
100 ml emulsie 200 mg/ml
250 ml emulsie 200 mg/ml
500 ml emulsie 200 mg/ml

intraveneuze

B05BA02

middellange keten triglyceriden + sojaolie + triglyceriden met omega-3-vetzuren

registratie

Titul.: B Braun Melsungen AG
Delegation of Power : B Braun Medical

reg.n°: 3534 IE 20 F 12 – 3534 IE 21 F 12 – 3534 IE 22 F 12
reg. datum: 05-12-2005 (valid.: 16-01-2009)

Procedure:

BE - compl. - KB 03.07.1969

-

contract.

B BRAUN MEDICAL, Woluwelaan 140 B, 1831 DIEGEM

1. Identificatie van de specialiteit

1.1. volledige naam van de specialiteit

LIPOPLUS 200 mg/ml, emulsie voor intraveneuze infusie

1.2. werkzaam bestanddeel (werkzame bestanddelen)

middellange keten triglyceriden + sojaolie + triglyceriden met omega-3-vetzuren, 200 mg/ml

1.3. galenische vorm

emulsie

1.4. primaire verpakking

glazen fles type II

1.5. totaal volume in de verkoopsverpakking

100 ml emulsie

250 ml emulsie

500 ml emulsie

1.6. andere geregistreerde verpakkingen en hun vergoedingsstatuut op datum van de huidige aanvraag

-

1.7. toedieningsweg

intraveneuze

1.8. ATC code

B05BA02

Bestaande ATC code	ATC code binnen het forfait

1.9. identiteit van de aanvrager

B BRAUN MEDICAL

Woluwelaan 140 B

1831 DIEGEM

delegation of power: B Braun Medical

1.10. registratie

n° : 3534 IE 20 F 12 – 3534 IE 21 F 12 – 3534 IE 22 F 12

datum : 05-12-2005

uiterste geldigheidsdatum : 16-01-2009

statuut en gevolgde procedure :

BE - compl. - KB 03.07.1969

-

1.11. Wetenschappelijke bijsluiters (datum : 05-12-2005) :

Indicaties:

Aanvoer van lipiden, waaronder essentiële omega-6-vetzuren en omega-3-vetzuren, als onderdeel van een parenterale voedingskuur voor volwassenen, als een orale of enterale voeding onmogelijk, onvoldoende of gecontra-indiceerd is.

Dosering en wijze van toediening:

Volwassenen

De dosering moet worden aangepast aan de individuele behoeften van de patiënt.

Aanbevolen dosering:

1 tot 2 g vet per kg lichaamsgewicht per dag, overeenkomend met 5 tot 10 ml Lipoplus
200 mg/ml per kg lichaamsgewicht per dag.

Infusiesnelheid:

De infusie moet worden toegediend met de laagst mogelijke infusiesnelheid. De infusiesnelheid tijdens de eerste 15 minuten mag slechts 50 % bedragen van de maximaal te gebruiken infusiesnelheid.

Maximale infusiesnelheid:

Tot 0,15 g lipiden per kg lichaamsgewicht per uur,
overeenkomend met
- tot 0,75 ml Lipoplus 200 mg/ml per kg lichaamsgewicht per uur.

Bij ondervoede patiënten moet de infusiesnelheid worden verminderd.

Aangezien de klinische ervaring met het gebruik van Lipoplus op lange termijn beperkt is, mag dit middel normaal niet langer dan een week worden toegediend. Alleen in geval van duidelijke noodzaak mag de emulsie langere tijd toegediend worden met zorgvuldige metabole monitoring.

Lipoplus is geschikt voor zowel centrale als perifere intraveneuze infusie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid bij kinderen en adolescenten werden niet vastgesteld.

2. Voorstel voor terugbetaling en verantwoording, zoals door de aanvrager voorgesteld

INSCHRIJVING IN DE VERGOEDBAARHEID		
type specialiteit	Klasse 2B	
Vergoedingsvoorwaarden	Hoofdstuk III Code M: blanco G, C: niet van toepassing Open officina, *, ** Tarifieringseenheid: blanco Tarifieringsschijf : Grootste individuele verpakking zie KB 21.12.2001 Art. 95 §1 b)	
Referentietrugbetaling	neen	
Vergoedingscategorie en – groep	B - 185	XXI.1.5 lipiden.

Lipoplus 200 mg/ml, emulsie voor intraveneuze infusie 100 ml

basis van tegemoetkoming (EURO)	XXXX		
		Bedrijf	ECONOM
ter informatie	verkoopprijs publiek (EURO)	XXXX	XXXX
	verkoopprijs buiten bedrijf (EURO)	XXXX	XXXX

Lipoplus 200 mg/ml, emulsie voor intraveneuze infusie 250 ml

basis van tegemoetkoming (EURO)	20,92		
		Bedrijf	ECONOM
ter informatie	verkoopprijs publiek (EURO)	XXXX	XXXX
	verkoopprijs buiten bedrijf (EURO)	XXXX	XXXX

Lipoplus 200 mg/ml, emulsie voor intraveneuze infusie 500 ml

basis van tegemoetkoming (EURO)	32,30		
		Bedrijf	ECONOM
ter informatie	verkoopprijs publiek (EURO)	XXXX	XXXX
	verkoopprijs buiten bedrijf (EURO)	XXXX	XXXX

3. Evaluatie

Zelfde evaluatierapport voor de volumina 100-200-500 ml.

3.1 Toepassingsgebied

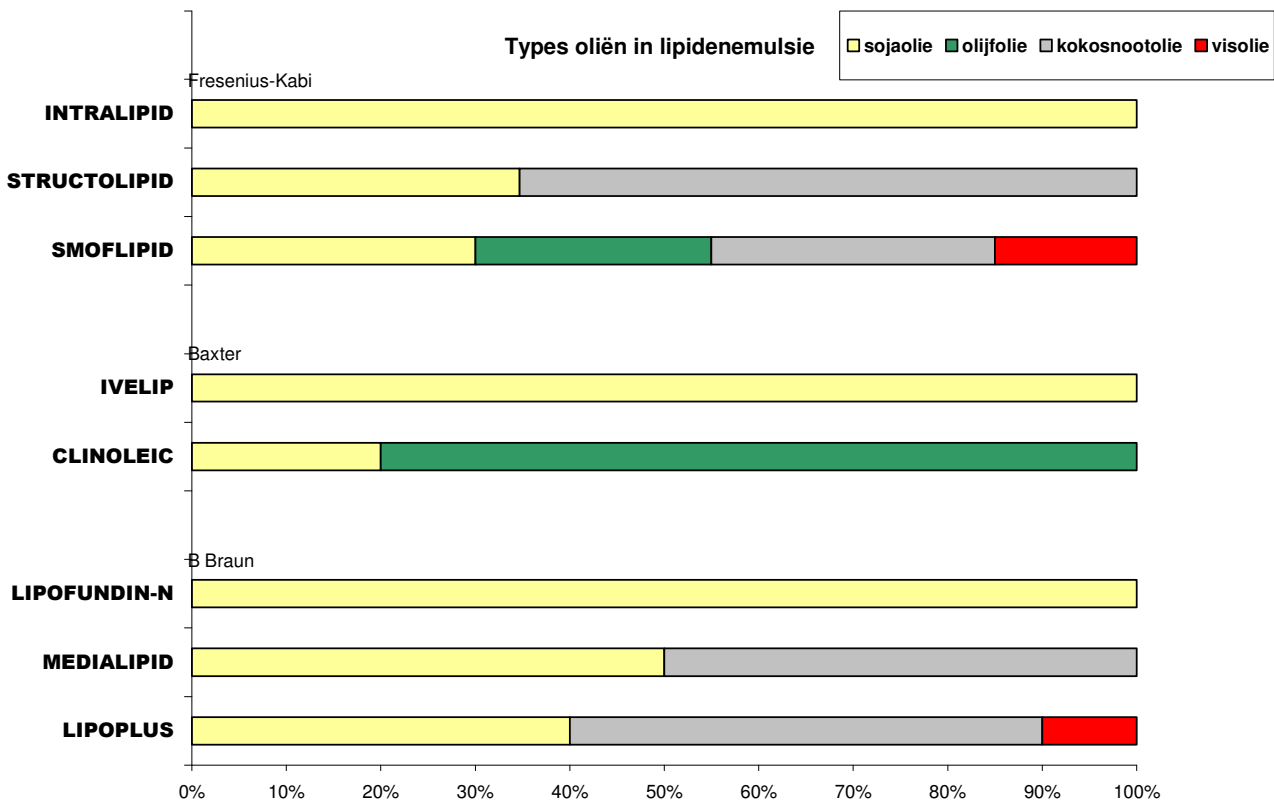
LIPOPLUS is een lipidenemulsie voor intraveuze infusie, als onderdeel van parenterale voeding voor volwassenen bij wie orale voeding of enterale voeding niet kan.

De aanvrager stelt correct dat de epidemiologie van de patiëntendoelgroep onbekend is, aangezien de patiëntengroep erg verscheiden is: van darmresecties tot brandwonden.

3.2. Werkingsmechanisme, plaats in de farmacotherapeutische groep, voorgestelde posologie en toedieningswijze

De aanbevolen dosering is 5 à 10 ml LIPOPLUS per kg lichaamsgewicht per dag. Deze dosering ligt in de lijn met de aanbevolen dosering van de andere lipidenemulsies.

De nieuwigheid van LIPOPLUS is de toevoeging van visolie, wat we ook terugvinden bij SMOFLIPID van een andere fabrikant.



Opmerking: Lipofundin-N van de aanvrager is niet op de Belgische markt.

Sojaolie¹, historisch de eerst gebruikte olie, bevat vele lange-keten vetzuren in triglyceriden (meestal verzadigde vetzuren). Olijfolie bevat eveneens lange-keten vetzuren maar dan van het onverzadigde type. Kokosnootolie bevat middellange-keten (C8, C10 en minder C12) vetzuren in triglyceriden, dewelke de lever vlotter kataboliseert en dus als energiebron sneller is². Visolie bevat ω -3 onverzadigde vetzuren, waarvan het belangrijkste alfa-linoleenzuur is. Deze vetzuren zijn essentieel, wat wil zeggen ze moeten uit de voeding betrokken worden want de mens synthetiseert ze niet¹.

Alle triglyceriden samen maken 200 mg/ml LIPOPLUS uit. Door toevoeging van glycerol 25 g/l werd het isotoon aan plasma gemaakt; glycerol dient tevens voor gluconeogenese³.

3.3. Evaluatie van de therapeutische waarde en het belang van de specialiteit

3.3.1. Evidentie afgeleid uit klinische studies

Het Duitse Clinical Expert Report³ over LIPOPLUS bevat een uitgebreide beschrijving over de verschillende componenten van LIPOPLUS. Het gaat om bibliografische data over metabolisatie en interacties, alsook farmacokinetische en biochemische data.

3.3.1.1. Werkzaamheid

Het aanvraagdossier bevat talrijke klinische studies³ met LIPOPLUS, waarbij de werkzaamheid onderzocht wordt op plasma-lipiden, endotoxine-spiegels, celmembranen van lymfocyten, oxidatieve stress-parameters e.d. Deze worden hier niet verder besproken omwille van de afwezigheid van klinisch correlaat.

Een klinische fase III-studie met LIPOPLUS betreft studie n° PH-H-0178, getiteld: "*Effectiveness of a fish oil containing fat emulsion in parenteral nutrition of multiple trauma patients: influence on substrate oxidation*". Het gaat om een dubbel-blinde, actief-gecontroleerde cross-over RCT in Augsburg in de jaren 1996-1998. De equivalentie tussen LIPOPLUS en LIPOFUNDIN-MCT (Duitse naam voor MEDIALIPID op de Belgische markt) diende aangetoond te worden bij n=20 polytraumapatiënten die mechanische ventilatie ondergingen. Het primaire eindpunt was equivalentie in Respiratoir Quotiënt van vetmetabolisatie middels indirecte calorimetrie. Het besluit van deze studie was dat LIPOPLUS en LIPOFUNDIN-MCT equivalent waren in Respiratoir Quotiënt.

Verder bevat het aanvraagdossier enkele posters over verminderde hospitalisatieduur bij gebruik van LIPOPLUS.

3.3.1.2. Bijwerkingen

Het Clinical Expert Report³ behandelt meerdere veiligheidsstudies, waaronder 1 grote multicentrische RCT, dubbel-blind, waarbij bij n=283 LIPOPLUS toegediend kregen en n=270 INTRALIPID. Steeds waren lipidenemulsies deel van volledige parenterale nutritie. Het ging om postoperatieve patiënten aan wie 5 dagen deze parenterale nutritie gegeven werd, met follow-up tot dag 10. Niet onverwacht waren er ongewenste effecten bij 44% van de patiënten (postoperatief) doch de meeste waren niet gerelateerd aan de lipidenoplossingen. Slechts bij een 10-tal % der studiepatiënten waren er beperkte nevenwerkingen in leverfunctietesten en hyperglycemie. Er was geen verschil in bijwerkingen tussen LIPOPLUS en INTRALIPID.

In deze studie en in andere klinische studies specifiek gericht op veiligheid, waren er geen ernstige nevenwerkingen noch meldingen van allergie bij herhaalde toedieningen noch hypercoagulabiliteit, dewelke theoretisch toegeschreven wordt aan de sojaolie.

In een studie van 8 niertransplantaties aan de universiteit van Tel-Aviv⁴ werd LIPOPLUS zowel gegeven aan de hersendode heart-beating donors als aan hun respectieve greffe-ontvangers. Veiligheid in termen van nierfunctie, ionogram en stolling was voldaan.

3.3.1.3. Toepasbaarheid

- LIPOPLUS is geschikt voor zowel centrale als perifere IV infusie.
- De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen werd niet vastgesteld.

3.3.1.4. Gebruiksvriendelijkheid

Zoals elke lipidenemulsie dienen eiwit- en suikeroplossingen toegevoegd te worden om een volledige parenterale nutritie te bekomen.

3.3.1.5. Graad van evidentie van de klinische studies

Niveau 1: meerdere RCT, in termen van veiligheid en respiratoir quotiënt.

3.3.2. Evidentie afgeleid uit de dagelijkse praktijk

Doeltreffendheid, bijwerkingen, toepasbaarheid, gebruiksvriendelijkheid

Op basis van het gebruik van ω -3 onverzadigde vetzuren in andere preparaten in Europa leidt de fabrikant het veilige gebruik af. Vermelden we nog dat visolie in de Europese monografie beschreven is als *Piscis oleum omega-3 acidis abundans*.

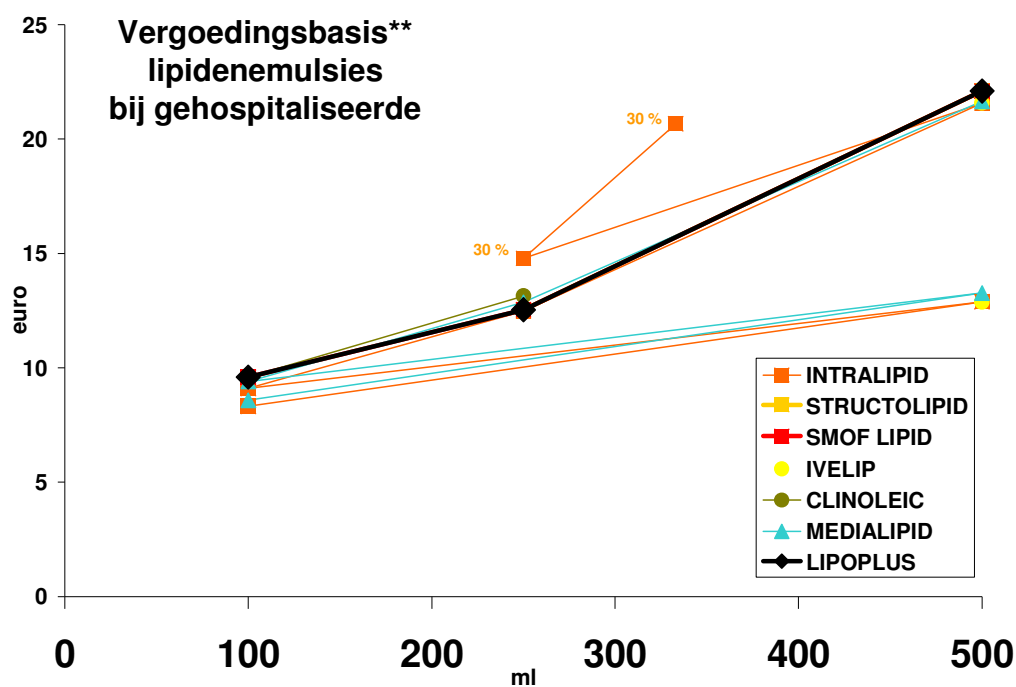
3.4. Budgettaire impact

- Kostenberekening zoals voorgesteld door de firma

Budgetneutraal want zelfde vergoedingsbasis als SMOFLIPID 20% en beperkt duurder dan INTRALIPID 20% doch lipidenemulsies behoren tot het ziekenhuisforfait.

- Opmerkingen door de CTG over de budgetimpact zoals voorgesteld door de firma

Aannemelijke redenering. Zie hier overzicht vergoedingsbasis twee** van lipidenemulsies bij gehospitaliseerden:



4. Algemene conclusie

Het gaat om een 7^{de} en nieuwe lipidenemulsie, in 3 volumina, waarbij ω -3 onverzadigde vetzuren in triglyceriden betrokken werden uit visolie.

- **Therapeutische waarde (gebaseerd op punten 3.3.1 et 3.3.2)**

Vergelijkbaar met andere lipidenemulsies.

- **Therapeutische meerwaarde versus alternatieven**

Geen.

- **Budget**

Statusquo.

5. Referenties waarop de evaluatie steunt

1. * Adolph M. Lipid emulsions in total parenteral nutrition: state of the art and future perspectives. *Clinical Nutrition* 2001;20 Suppl 4:11-14.
2. * Jansing P et al. Über den Abbau von mittel- und langkettigen Triglyzeriden nach intravenöser Infusion beim Menschen. *Infusionstherapie* 1978;5:26-32.
3. Clinical Expert Report for Lipoplus 10% and Lipoplus 20% of B Braun Melsungen AG. B Braun 2002, data on file.
4. Zolotarski V et al. Parenteral fish oil administered to heart-beating organ donors and to renal transplant recipients: effects on renal function. *Transplantation Proceedings* 2003;35:624.

★ **Referenties met een asterisk komen niet van de aanvragende firma**

6. Vragen aan de firma (facultatief)