



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

8 décembre 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	PEPTAMEN , aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour nutrition entérale
Modèles et références retenus :	Mélange semi-élémentaire, normoénergétique, normoprotidique Poche de 500 ml
Fabricant/demandeur :	NESTLE Clinical Nutrition France SAS
Données disponibles :	Quatre études spécifiques de PEPTAMEN : - 1 étude dans la maladie de Crohn chez 22 patients suivis pendant 12 mois, - 2 études dans la pancréatite aiguë chez 62 patients suivis pendant 5 à 17 jours, - 1 étude chez 16 patients hospitalisés pour une chirurgie de reconstruction anale et suivis pendant 6 jours.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , compte tenu de - l'intérêt thérapeutique de PEPTAMEN chez les patients dénutris ou à risque de dénutrition et atteints de maladie de Crohn, de pancréatite aiguë ou de syndromes de malabsorption ; - l'intérêt de santé publique de prise en charge de la dénutrition (gravité et fréquence de cette pathologie).
Indications :	Nutrition entérale à domicile de l'adulte dénutri ou à risque de dénutrition dans les indications suivantes : maladie de Crohn, pancréatite aiguë et syndromes de malabsorption (maladies inflammatoires du grêle, syndrome du grêle court....). Les conditions de prise en charge des produits pour nutrition entérale à domicile destinés aux adultes sont précisées par arrêté du 9 novembre 2009: 1) Chez des malades dont la fonction intestinale est normale mais dénutris selon les critères de dénutrition suivants : a. Pour les adultes de moins de 70 ans : – perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois ; – ou indice de masse corporelle (IMC) $\leq 18,5$ (hors maigreur constitutionnelle). b. Pour les adultes de plus de 70 ans : – perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois ; – ou IMC ≤ 21 – ou mini nutritional assessment (MNA) ≤ 17 (/30) ; – ou albuminémie < 35 g/l. 2) Chez des malades ayant un risque significatif de dénutrition en raison d'une incapacité à couvrir ses besoins nutritionnels, en raison de la présence d'un ou plusieurs des trois mécanismes suivants : – apports spontanés insuffisants par rapport aux besoins estimés ou mesurés ; – hypermétabolisme et/ou hypercatabolisme ; – syndrome de malabsorption. Les besoins en macronutriments sont déterminés pour un apport nutritionnel quotidien minimum de 1 500 kcal, la nutrition entérale pouvant être exclusive.

Eléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles précisées dans l'arrêté du 9 novembre 2009 (journal officiel du 17 novembre 2009) relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge de l'alimentation non physiologique et prestations associées et des dispositifs médicaux d'administration par voie entérale chez l'adulte.
Amélioration du SR :	- dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de maladie de Crohn et de pancréatite aiguë : ASR de niveau V par rapport aux traitements conventionnels et aux mélanges polymériques ; - dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de syndromes de malabsorption : ASR de niveau IV par rapport aux mélanges polymériques
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Entre 500 et 1300 patients par an.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Poche de 500 ml

■ Conditionnement

PEPTAMEN est conditionné en poche Dripac-flex de 500 ml.

■ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Maintien et restauration de l'état nutritionnel des patients dont les besoins ne peuvent être couverts par une alimentation normale, ces patients étant atteints principalement de maladies inflammatoires du grêle, de syndromes de malabsorption sévère, d'insuffisance pancréatique aiguë et de syndrome du grêle court.

PEPTAMEN est adapté à la nutrition des patients souffrant de malabsorption, d'intolérance digestive, intolérance aux produits polymériques et lors de relais de nutrition parentérale ».

Historique du remboursement

L'arrêté du 9 novembre 2009 (Journal Officiel du 17 novembre 2009) prévoit deux types d'inscription des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS) pour nutrition entérale sur la LPPR :

- Descriptions génériques pour les produits « standards » avec spécificités nutritionnelles définies pour chaque ligne (protéines, calories, lipides, glucides, conditionnement etc...)
- Nom de marque pour les produits ayant une composition spécifique ou des indications ciblées :
 - les mélanges à base de protéines hydrolysées destinés aux adultes ;
 - les mélanges enrichis en nutriments particuliers (glutamine, arginine, acides gras n-3, etc.) ;
 - les mélanges indiqués dans les troubles de la glycémie ;
 - les mélanges d'acides aminés.

Cet arrêté fait suite à l'avis de la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations (CEPP) du 27 septembre 2006¹.

Certains produits sont présentés comme disposant de propriétés spécifiques (notamment une meilleure absorption intestinale) du fait de leur teneur en protéines hydrolysées ou en oligopeptides. La CEPP a considéré que leurs indications restreintes, patients ayant un syndrome de malabsorption sévère, quelle qu'en soit l'origine, le faible nombre de patients concernés par cette indication, le profil peptidique varié des produits actuellement commercialisés et l'absence de consensus scientifique sur le niveau d'hydrolyse souhaitable (pourcentage de di- et tri-peptides, pourcentage maximum d'acides aminés libres, etc.), justifiaient l'inscription sous nom de marque.

La prise en charge sous nom de marque est assurée jusqu'au 28 février 2010 pour les produits précédemment inscrits et ne répondant pas à la nouvelle description générique (dont le code 1197275 correspondant à PEPTAMEN).

¹ HAS. Avis de la CEPP du 27 septembre 2006 : Produits pour nutrition à domicile et prestations associées, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_479172/produits-pour-nutrition-a-domicile-et-prestations-associees

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Sans objet s'agissant d'un ADDFMS

PEPTAMEN est conforme à la Directive 1999/21/CE du 25 Mars 1999 (JOCE du 7 avril 1999) relative aux Aliments Diététiques Destinés à des Fins Médicales Spéciales (ADDFMS) transcrite en droit français par l'arrêté du 20 septembre 2000.

■ Description

PEPTAMEN est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS).

PEPTAMEN est un mélange nutritif semi-élémentaire, liquide, complet, **normoénergétique** et **normoprotidique**. Il s'agit d'un mélange à base de peptides de lactosérum, riche en triglycérides à chaîne moyenne, sans lactose, sans gluten, présenté sous forme liquide. Son osmolarité est de 200 mOsm/L.

Composition nutritionnelle :

	PEPTAMEN
Calories	1 kcal/ml
Protéines = Peptides de protéines de lactosérum	16% AET* 4 g/100ml
Azote	0,64 g/100ml
Lipides : soja, lait	33% AET 3,7 g/100ml
TCM/TCL**	70/30
Glucides : maltodextrine, amidon	51% AET 12,8 g/100ml

*AET : apport énergétique total

**TCM/TCL : triglycérides à chaîne moyenne et à chaîne longue

Durée de conservation PEPTAMEN : 12 mois

■ Fonctions assurées

Les ADDFMS ont pour fonction de maintenir et de restaurer le bon état nutritionnel des patients. La formulation de PEPTAMEN enrichie en lipides vise à améliorer l'absorption de cette nutrition.

■ Acte ou prestation associée

Les actes associés sont inscrits à la CCAM.

Les prestations associées sont inscrites sur la LPPR.

Au domicile du patient, la Nutrition Entérale A Domicile (NEAD) est assurée par des prestataires sur prescription hospitalière. La prise en charge se fera selon l'arrêté du 9 novembre 2009 (JO du 17 novembre 2009) relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge de l'alimentation non physiologique et prestations associées et des dispositifs médicaux d'administration par voie entérale.

Service rendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique/effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Le dossier repose sur 17 études spécifiques de PEPTAMEN :

- 4 études n'ont pas été retenues : une étude de cas², une étude chez des volontaires sains³ et 2 études expérimentales chez le rat et le porc^{4,5}.
- 9 autres études fournies^{6,7,8,9,10,11,12,13,14}. Ces études ont été prises en compte dans l'avis de la CEPP du 11 juin 2003 et ont permis de conclure à un rapport performances /risques de PEPTAMEN favorable.
- 4 nouvelles études avec PEPTAMEN par rapport au dossier initial : 1 étude dans la maladie de Crohn¹⁵, 2 études^{16,17} dans la pancréatite aiguë, 1 étude¹⁸ dans le cadre de suites chirurgicales. Ces études sont détaillées en annexe.

1- dans le cadre de la maladie de Crohn : 1 étude clinique

- une étude¹⁵ prospective, randomisée a comparé PEPTAMEN et une corticothérapie pendant 12 mois chez 22 patients. Dans le groupe PEPTAMEN après 2 semaines de traitement, il a été observé une amélioration du score d'activité de la maladie de Crohn ($5,6 \pm 0,8$ vs $2,0 \pm 1,4$), de l'indice de masse corporelle ($18,5 \pm 3,0$ vs $19,2 \pm 3,1$) par rapport à la valeur basale. Seuls les résultats comparant l'évolution avant-après dans chaque bras est rapportée. L'analyse comparative entre les groupes n'est pas rapportée. Le critère de jugement principal n'a pas été individualisé.

2- dans le cadre de la pancréatite aiguë : 2 études cliniques

- une étude¹⁶ monocentrique, comparative, randomisée, simple aveugle a comparé PEPTAMEN à SONDALIS ISO (mélange polymérique) chez 30 patients. Après 7 jours de nutrition, il n'a pas

² Rodriguez DJ, Clevenger FW. Successful enteral refeeding after massive small bowel resection. West J Med 1993;159:192-4.

³ Gattas V, Barrera G, Leiva L, de la Maza MP, Bunout D, Steenhout P, et al. Glycemic and insulin indices of tube feeding formulas in healthy adults. Rev Med Chil 2007;135:879-84.

⁴ Zonta S, Doni M, Alessiani M, Lovisetto F, Vigano J, Mazzilli M, et al. Elemental enteral nutrition preserves the mucosal barrier and improves the trophism of the villi after small bowel transplantation in piglets. Transplant Proc 2007;39:2024-7.

⁵ Delpierre E, Moinard C, Loi C, Moulis J, Neveux N, Butel MJ, et al. Intérêts d'une nutrition entérale semi élémentaire chez le rat traumatisé crânien. Nutr Clin Metab 2008;22 - suppl 1:S28-S29.

⁶ Polk DB, Hattner JA, Kerner JA, Jr. Improved growth and disease activity after intermittent administration of a defined formula diet in children with Crohn's disease. J Parenter Enteral Nutr 1992;16:499-504.

⁷ Royall D, Jeejeebhoy KN, Baker JP, Allard JP, Habal FM, Cunnane SC, et al. Comparison of amino acid v peptide based enteral diets in active Crohn's disease: clinical and nutritional outcome. Gut 1994;35:783-7.

⁸ Royall D, Greenberg GR, Allard JP, Baker JP, Jeejeebhoy KN. Total enteral nutrition support improves body composition of patients with active Crohn's disease. J Parenter Enteral Nutr 1995;19:95-9.

⁹ Khoshoo V, Reifen R, Neuman MG, Griffiths A, Pencharz PB. Effect of low- and high-fat, peptide-based diets on body composition and disease activity in adolescents with active Crohn's disease. J Parenter Enteral Nutr 1996;20:401-5.

¹⁰ Fried MD, Khoshoo V, Secker DJ, Gilday DL, Ash JM, Pencharz PB. Decrease in gastric emptying time and episodes of regurgitation in children with spastic quadriplegia fed a whey-based formula. J Pediatr 1992;120:569-72.

¹¹ Borlase BC, Bell SJ, Lewis EJ, Swails W, Bistran BR, Forse RA, et al. Tolerance to enteral tube feeding diets in hypoalbuminemic critically ill, geriatric patients. Surg Gynecol Obstet 1992;174:181-8.

¹² Donald P, Miller E, Schirmer B. Repletion of nutritional parameters in surgical patients receiving peptide versus amino acid elemental feedings. Nutr Res 1994;14:3-12.

¹³ Heimbürger DC, Geels VJ, Bilbrey J, Redden DT, Keeney C. Effects of small-peptide and whole-protein enteral feedings on serum proteins and diarrhea in critically ill patients: a randomized trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1997;21:162-7.

¹⁴ Khoshoo V, Brown S. Gastric emptying of two whey-based formulas of different energy density and its clinical implication in children with volume intolerance. Eur J Clin Nutr 2002;56:656-8.

¹⁵ Zoli G, Care M, Parazza M, Spano C, Biagi PL, Bernardi M, et al. A randomized controlled study comparing elemental diet and steroid treatment in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:735-40.

¹⁶ Tiengou LE, Gloro R, Pouzoulet J, Bouhier K, Read MH, Arnaud-Battandier F, et al. Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study. J Parenter Enteral Nutr 2006 Jan;30(1):1-5.

¹⁷ McClave SA, Greene LM, Snider HL, Makk LJ, Cheadle WG, Owens NA, et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1997;21:14-20.

¹⁸ Joos AK, Palma P, Jonescheit JO, Hasenberg T, Herold A. Enteral vs parenteral nutrition in reconstructive anal surgery--a prospective-randomized trial. Colorectal Dis 2008;10:605-9.

été observé de différence entre les 2 groupes en termes de compliance, douleurs, consommation d'antalgiques, absorption de la nutrition, incidence d'infection, inflammation, amylase et albumine sérique. Il a été observé une diminution de la perte pondérale et une réduction de la durée d'hospitalisation dans le groupe PEPTAMEN par rapport au groupe SONDALIS.

L'analyse statistique est à interpréter avec prudence du fait de la multiplicité des tests statistiques, de l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires, de l'absence de détermination d'un critère de jugement principal et de la multiplicité de critères secondaires.

- une étude¹⁷ prospective, randomisée a comparé, pendant 5 à 17 jours, PEPTAMEN à un autre mélange normoénergétique en nutrition parentérale chez 32 patients. Il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes en termes de durée d'hospitalisation, paramètre sur lequel a été calculée la taille de l'échantillon.

L'analyse statistique est à interpréter avec prudence du fait de la multiplicité des tests statistiques et le nombre de sujets nécessaires n'a été calculé que pour un seul critère. De plus, le critère de jugement principal n'a pas été individualisé et les résultats rapportés portent sur des critères secondaires.

3- dans le cadre de suites chirurgicales : 1 étude clinique

- une étude¹⁸ prospective, randomisée a comparé l'influence d'une nutrition entérale associant plusieurs produits dont PEPTAMEN, à celle d'une nutrition parentérale sur l'évolution intestinale suite à une chirurgie de reconstruction anale, pendant 6 jours chez 32 patients. Il n'a pas été observé de différence entre les groupes pour le temps d'apparition de la première défécation ni l'incidence des autres défécations (différence non significative).

L'intérêt de PEPTAMEN est difficile à évaluer du fait du choix du critère principal (temps d'apparition de la 1^{ère} défécation).

Critique de ces études :

L'évolution a été favorable pour les différents groupes de patients atteints de maladie de Crohn, de pancréatite aiguë ou dénutris en post chirurgical et traités par nutrition entérale.

Cependant, ces études présentent des limites. En effet, l'analyse statistique est à interpréter avec prudence du fait de la multiplicité des tests statistiques, de l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires, de l'absence de détermination d'un critère de jugement principal, de la multiplicité de critères secondaires et de résultats portant sur une comparaison avant-après et non sur une comparaison entre les bras.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge de la dénutrition s'appuie, dans la majorité des cas, sur des moyens d'intervention adaptés aux différentes situations cliniques :

- 1- Mise en place de mesures hygiéno-diététiques afin de renforcer le contenu calorique et protéique de la prise alimentaire spontanée.
- 2- Utilisation de nutriments pour supplémentation par voie orale pour compléter les ingestions spontanées.
- 3- Mise en œuvre d'une nutrition entérale.
- 4- Nutrition parentérale.

A domicile comme en milieu hospitalier, où elle a le plus souvent débuté, l'assistance nutritionnelle doit être graduée en fonction de la gravité de la défaillance. La priorité absolue est de privilégier la voie orale, si possible avec l'aide de diététicien(ne)s, d'abord en optimisant et en adaptant l'alimentation orale spontanée, puis en instituant une complémentation orale (CNO) avant d'envisager le recours à la nutrition artificielle à domicile. Plus physiologique, plus économique, plus aisée à mettre en œuvre et générant une moindre morbidité, la nutrition entérale à domicile (NED) doit être préférée de principe à la nutrition parentérale. Cette dernière

n'est indiquée que lorsque les apports nutritionnels adéquats ne sont plus possibles par voie digestive (intestin court, occlusion, etc)¹.

Chez les patients atteints de maladie de Crohn et de pancréatite aiguë ayant des fonctions digestives altérées et dont la dénutrition ne peut être corrigée par l'alimentation naturelle, le recours à des compléments nutritionnels oraux peut être nécessaire^{19,20}. L'alimentation entérale à débit continu a une efficacité démontrée dans le traitement des poussées de la maladie de Crohn et dans la pancréatite aiguë et peut participer à la correction de la dénutrition. Cependant il n'a pas été démontré d'avantage à utiliser des mélanges semi-élémentaires par rapport aux mélanges polymériques^{21,22,23}.

D'après les experts, chez les patients ayant des syndromes de malabsorption, il existe un avantage à utiliser les mélanges semi-élémentaires par rapport aux mélanges polymériques, car ils permettent d'optimiser les fonctions d'absorption et ainsi d'éviter ou retarder le passage à une nutrition parentérale.

Au total :

- ***le rapport performances/risques de PEPTAMEN est similaire à celui des produits polymériques déjà admis au remboursement, chez les patients atteints de maladie de Crohn et de pancréatite aiguë.***
- ***PEPTAMEN présente un intérêt chez les patients atteints d'un syndrome de malabsorption.***

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

La dénutrition résulte de la conjonction de modifications des apports nutritionnels et de perturbations métaboliques. Elle retentit sur les grandes fonctions vitales et représente un facteur majorant la morbidité et la mortalité. Elle est responsable d'allongement des durées d'hospitalisation, de complications indépendamment de l'affection initiale, de dégradation des conditions de vie, et en particulier l'autonomie des patients.

La plupart des pathologies aiguës, subaiguës ou chroniques ont des conséquences métaboliques, responsables d'un retentissement nutritionnel.

La maladie de Crohn, la pancréatite aiguë et les syndromes de malabsorption (maladies inflammatoires du grêle, syndrome du grêle court....) peuvent aggraver la dénutrition.

La dénutrition, notamment chez les patients ayant un hypermétabolisme ou hypercatabolisme ou un syndrome de malabsorption, est susceptible d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Elle majore la morbi-mortalité.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les données épidémiologiques concernant les patients nécessitant la nutrition entérale sont peu nombreuses. Toutefois, une étude européenne rapporte une incidence médiane de la nutrition entérale à domicile de 163 patients par million d'habitants et par an²⁴. Ce chiffre correspond à environ 10 200 patients par an en France. Cette estimation est concordante avec celle de la Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale (SFNEP) qui indique une incidence de 200 patients sous NE par million d'habitants et par an, correspondant en France à environ 12 500 patients par an¹.

¹⁹ Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. Clin Nutr 2006;25:275-84.

²⁰ Haute Autorité de Santé. Guide affection longue durée- Maladie de Crohn. 2007

²¹ Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schutz T, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. Clin Nutr 2006;25:260-74.

²² Petrov MS, Loveday BP, Pylypchuk RD, McIlroy K, Phillips AR, Windsor JA, et al. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. Br J Surg. 2009 ;96:1243-52.

²³ Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD000542.

²⁴ Hebuterne X, Bozzetti F, Moreno Villares JM, Pertkiewicz M, Shaffer J, Staun M, and all. Home enteral nutrition in adults: a European multicentre survey. Clin Nutr. 2003 ;22(3):261-6.

L'incidence de la maladie de Crohn est de l'ordre de 6 nouveaux cas pour 100 000 personnes et sa prévalence d'environ 140 pour 100 000²⁵. La maladie de Crohn concerne préférentiellement les adolescents et adultes jeunes. On estime à 60 000 le nombre de patients touchés en France en 2007²⁶.

En France, selon la conférence de consensus de 2001 la Société nationale française de gastroentérologie, le taux d'incidence de la pancréatite aiguë est de 22 pour 100 000 (population âgée de plus de 15 ans).

Il n'existe pas de données épidémiologiques spécifiques dans la littérature sur la prévalence et l'incidence de malabsorption digestive^{27,28}.

2.3 Impact

PEPTAMEN répond à un besoin déjà couvert.

La prise en charge de la nutrition entérale a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité et de la fréquence de la dénutrition.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDIMTS) estime que le service rendu par PEPTAMEN est suffisant pour son inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

Eléments conditionnant le Service Rendu

■ Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant

■ Modalités d'utilisation et de prescription

Celles précisées dans l'arrêté du 9 novembre 2009 (journal officiel du 17 novembre 2009) relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge de l'alimentation non physiologique et prestations associées et des dispositifs médicaux d'administration par voie entérale chez l'adulte.

Amélioration du Service Rendu

Au vu des données fournies, l'intérêt des produits semi-élémentaires par rapport aux autres traitements (mélanges polymériques, nutrition parentérale, corticothérapie) n'a pas été démontré dans la prise en charge de la maladie de Crohn, de la pancréatite aiguë et dans les syndromes de malabsorption.

Cependant, selon les experts, les produits semi-élémentaires ont en pratique un intérêt chez les patients atteints d'un syndrome de malabsorption car ils permettent d'optimiser les fonctions d'absorption et d'éviter ou retarder le passage à une nutrition parentérale.

²⁵ Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.

²⁶ AMELI. Les personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2007. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_20.pdf

²⁷ O'keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:6-10.

²⁸ Koffeman GI, van Gemert WG, George EK, Veenendaal RA. Classification, epidemiology and aetiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:879-93.

La commission s'est prononcée :

- ***pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) de PEPTAMEN par rapport aux mélanges polymériques et aux traitements conventionnels dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de maladie de Crohn et de pancréatite aiguë ;***
- ***pour une amélioration du service rendu mineure (ASR IV) de PEPTAMEN par rapport aux mélanges polymériques dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de syndromes de malabsorption.***

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement : actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Durée d'inscription proposée : 5 ans.

Population cible

Selon l'étude Hebuterne et al.¹, l'incidence médiane de la nutrition entérale à domicile est de 163 patients par million d'habitants et par an, ce qui correspond environ à 10 200 patients par an en France. Cette estimation est concordante avec celle de la Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale qui indique une incidence de 200 patients sous nutrition entérale par million d'habitants et par an, correspondant en France à environ 12 500 patients par an. La population cible de la nutrition entérale à domicile est comprise entre 10 000 et 13 000 patients adultes par an¹.

Il n'existe pas dans la littérature de données épidémiologiques spécifiques sur le nombre de patients ayant une malabsorption digestive, une pancréatite aiguë ou une maladie de Crohn et pouvant tirer un bénéfice d'une nutrition entérale par des produits semi-élémentaires.

Selon les experts, 5 à 10 % des patients sous nutrition entérale pourraient tirer un bénéfice de l'administration de produits semi-élémentaires.

Sur ces bases, la population cible de PEPTAMEN serait comprise entre 500 et 1300 patients par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Etude/ méthodologie	Pathologie	Nombre de patients	Suivi	Critères de jugement	Résultats																																							
Zoli ¹⁵ 1997 / prospective, randomisée, monocentrique	Maladie de Crohn	22 patients PEPTAMEN versus corticothérapie (0,5 mg/kg/j) associée à une alimentation normale pendant 14 jours	12 mois	Critères secondaires : score d'activité de la maladie de Crohn (CDAS), taux de sédimentation érythrocytaire, indice de perméabilité intestinale, transthyrélinémie, Retinol Binding protéinémie, indice de masse corporelle, circonférence brachiale, plis cutanés, masse maigre, masse grasse, eau corporelle, interleukine-6, taux de rémission après 2 semaines de traitement et de rechutes après 12 mois de suivi. Critère principal non individualisé	Seule l'analyse avant/après est rapportée. Patients sous PEPTAMEN : <table><tr><td></td><td>Valeur basale</td><td>A 2 semaines</td></tr><tr><td>score d'activité de la maladie de Crohn</td><td>5,6 ± 0,8</td><td>2,0 ± 1,4</td></tr><tr><td>taux de sédimentation érythrocytaire</td><td>21,4 ± 6,0</td><td>16,7 ± 6,7</td></tr><tr><td>transthyrélinémie</td><td>222 ± 80 mg/L</td><td>235 ± 78 mg/L</td></tr><tr><td>indice de masse corporelle</td><td>18,5 ± 3,0</td><td>19,2 ± 3,1</td></tr><tr><td>Retinol Binding protéinémie</td><td>37 ± 7 mg/L</td><td>40 ± 8 mg/L</td></tr></table> Patients sous corticoïdes : <table><tr><td></td><td>Valeur basale</td><td>A 2 semaines</td></tr><tr><td>CDAS</td><td>4,5± 0,7</td><td>3,5± 1,2</td></tr><tr><td>Masse maigre</td><td>45,9± 10,5</td><td>47,2± 10,7</td></tr></table> Pas de comparaison rapportée sur ces critères entre le groupe PEPTAMEN et le groupe sous corticoïdes.		Valeur basale	A 2 semaines	score d'activité de la maladie de Crohn	5,6 ± 0,8	2,0 ± 1,4	taux de sédimentation érythrocytaire	21,4 ± 6,0	16,7 ± 6,7	transthyrélinémie	222 ± 80 mg/L	235 ± 78 mg/L	indice de masse corporelle	18,5 ± 3,0	19,2 ± 3,1	Retinol Binding protéinémie	37 ± 7 mg/L	40 ± 8 mg/L		Valeur basale	A 2 semaines	CDAS	4,5± 0,7	3,5± 1,2	Masse maigre	45,9± 10,5	47,2± 10,7												
	Valeur basale	A 2 semaines																																										
score d'activité de la maladie de Crohn	5,6 ± 0,8	2,0 ± 1,4																																										
taux de sédimentation érythrocytaire	21,4 ± 6,0	16,7 ± 6,7																																										
transthyrélinémie	222 ± 80 mg/L	235 ± 78 mg/L																																										
indice de masse corporelle	18,5 ± 3,0	19,2 ± 3,1																																										
Retinol Binding protéinémie	37 ± 7 mg/L	40 ± 8 mg/L																																										
	Valeur basale	A 2 semaines																																										
CDAS	4,5± 0,7	3,5± 1,2																																										
Masse maigre	45,9± 10,5	47,2± 10,7																																										
Tiengou ¹⁶ 2006/ comparative, randomisée, simple aveugle, monocentrique	pancréatite aiguë	30 patients PEPTAMEN versus SONDALIS ISO	7 jours	Critères secondaires : tolérance de la nutrition, nombre de selles, douleurs gastro-intestinales et abdominales, nombre de jours sous antalgiques de niveau 2 ou plus, absorption de la nutrition à J7. Critère principal non individualisé	Innocuité et tolérance de la nutrition entérale <table><tr><td></td><td>PEPTAMEN</td><td>SONDALIS ISO</td></tr><tr><td>Douleur échelle visuelle analogique (EVA) à J7 (cm)</td><td>1,1±0,5</td><td>0,4±0,2</td></tr><tr><td>Ballonnements</td><td>5/15</td><td>4/15</td></tr><tr><td>Antalgiques (jours)</td><td>0,69±0,15</td><td>1,21±0,69</td></tr><tr><td>Tolérance sur EVA à J7 (cm)</td><td>7,1±0,6</td><td>7,4±0,6</td></tr></table> Evaluation clinique après 7 jours de nutrition entérale <table><tr><td></td><td>PEPTAMEN</td><td>SONDALIS ISO</td></tr><tr><td>Poids initial en kg</td><td>64,1± 4,3</td><td>72,5 ± 2,9</td></tr><tr><td>Poids (D7-D0) en kg</td><td>-1,3 ± 1,1</td><td>-2,4 ± 0,0</td></tr><tr><td>Nombre de jours à l'hôpital</td><td>23±2</td><td>27±1</td></tr><tr><td>Infection (n, %)</td><td>1/15 (6%)</td><td>3/15 (20%)</td></tr><tr><td>CRP, D7-D0 (mg/L)</td><td>-21 ± 10</td><td>-10±13</td></tr><tr><td>Amylase sérique D7-D0 (U/L)</td><td>-55±37</td><td>-17±17</td></tr><tr><td>Albumine sérique D7-D0 (U/L)</td><td>1,93 ±1,1</td><td>1,4±1,0</td></tr></table> Il a été observé une moindre perte pondérale et durée d'hospitalisation sous PEPTAMEN que sous SONDALIS.		PEPTAMEN	SONDALIS ISO	Douleur échelle visuelle analogique (EVA) à J7 (cm)	1,1±0,5	0,4±0,2	Ballonnements	5/15	4/15	Antalgiques (jours)	0,69±0,15	1,21±0,69	Tolérance sur EVA à J7 (cm)	7,1±0,6	7,4±0,6		PEPTAMEN	SONDALIS ISO	Poids initial en kg	64,1± 4,3	72,5 ± 2,9	Poids (D7-D0) en kg	-1,3 ± 1,1	-2,4 ± 0,0	Nombre de jours à l'hôpital	23±2	27±1	Infection (n, %)	1/15 (6%)	3/15 (20%)	CRP, D7-D0 (mg/L)	-21 ± 10	-10±13	Amylase sérique D7-D0 (U/L)	-55±37	-17±17	Albumine sérique D7-D0 (U/L)	1,93 ±1,1	1,4±1,0
	PEPTAMEN	SONDALIS ISO																																										
Douleur échelle visuelle analogique (EVA) à J7 (cm)	1,1±0,5	0,4±0,2																																										
Ballonnements	5/15	4/15																																										
Antalgiques (jours)	0,69±0,15	1,21±0,69																																										
Tolérance sur EVA à J7 (cm)	7,1±0,6	7,4±0,6																																										
	PEPTAMEN	SONDALIS ISO																																										
Poids initial en kg	64,1± 4,3	72,5 ± 2,9																																										
Poids (D7-D0) en kg	-1,3 ± 1,1	-2,4 ± 0,0																																										
Nombre de jours à l'hôpital	23±2	27±1																																										
Infection (n, %)	1/15 (6%)	3/15 (20%)																																										
CRP, D7-D0 (mg/L)	-21 ± 10	-10±13																																										
Amylase sérique D7-D0 (U/L)	-55±37	-17±17																																										
Albumine sérique D7-D0 (U/L)	1,93 ±1,1	1,4±1,0																																										

McClave ¹⁷ 1997 / prospective randomisée, monocentrique	pancréatite aiguë ou chronique	32 patients PEPTAMEN versus nutrition parentérale	5 à 17 jours	Critères secondaires : nombre de jours pour la normalisation de l'amylase et de la lipase, glycémie, reprise de l'oralité, coût, durée d'hospitalisation en réanimation, incidence d'infection nosocomiales, taux de mortalité, douleur, scores de gravité (APACHE, critère de Ranson, défaillance multi-organique) Paramètres d'efficacité : nombre de jours pour reprise du régime par voie orale, durée d'hospitalisation. Critère principal non individualisé	Critères de jugement : <table><tr><th></th><th>Nutrition entérale PEPTAMEN N=16</th><th>Nutrition parentérale N=16</th></tr><tr><td>Nombre de jours pour nutrition par voie orale</td><td>5,6 ±0,8</td><td>7,1±1,1</td></tr><tr><td>Durée d'hospitalisation (jours)</td><td>9,7±1,3</td><td>11,9±2,6</td></tr><tr><td>Durée d'hospitalisation en réanimation</td><td>1,3±0,9</td><td>2,8±1,3</td></tr><tr><td>% d'infections nosocomiales</td><td>12,5±8,5</td><td>12,5±8,5</td></tr><tr><td>Mortalité</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Coût en dollars US de la nutrition</td><td>761±50,3</td><td>3294±551,9</td></tr></table> Le critère de Ranson (évaluant la gravité de la pancréatite) a diminué plus rapidement et significativement (0,5 vs 2,8, p<0,002) chez les patients du groupe PEPTAMEN que ceux sous nutrition parentérale.		Nutrition entérale PEPTAMEN N=16	Nutrition parentérale N=16	Nombre de jours pour nutrition par voie orale	5,6 ±0,8	7,1±1,1	Durée d'hospitalisation (jours)	9,7±1,3	11,9±2,6	Durée d'hospitalisation en réanimation	1,3±0,9	2,8±1,3	% d'infections nosocomiales	12,5±8,5	12,5±8,5	Mortalité	0	0	Coût en dollars US de la nutrition	761±50,3	3294±551,9
	Nutrition entérale PEPTAMEN N=16	Nutrition parentérale N=16																								
Nombre de jours pour nutrition par voie orale	5,6 ±0,8	7,1±1,1																								
Durée d'hospitalisation (jours)	9,7±1,3	11,9±2,6																								
Durée d'hospitalisation en réanimation	1,3±0,9	2,8±1,3																								
% d'infections nosocomiales	12,5±8,5	12,5±8,5																								
Mortalité	0	0																								
Coût en dollars US de la nutrition	761±50,3	3294±551,9																								
Joos ¹⁸ 2008/ prospective, randomisée, monocentrique	Patients hospitalisés pour une chirurgie de reconstruction anale, sans inflammation intestinale, ni résection majeure de l'intestin.	16 patients par groupe Nutriflex Lipid Basal (nutrition parentérale) sur 18h pendant les 6 premiers jours postopératoires versus 3 canettes de Clinutren Fruit, 2 briquettes d'Elemental 028 Extra et 2 canettes de Peptamen les 6 premiers jours postopératoires.	6 jours	Critères principal : apparition des premiers mouvements intestinaux post-chirurgicaux évalués par le temps d'apparition de la première défécation et l'incidence des autres défécations	Pas de différence entre les groupes pour le temps d'apparition de la première défécation ni l'incidence des autres défécations (p>0,05). Cette étude ne permet pas de déterminer l'intérêt spécifique de PEPTAMEN.																					