



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

07 décembre 2010

**Sous réserve d'un avis favorable de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de
l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)**

CONCLUSIONS	
Nom :	RESPIFOR , aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour nutrition orale des adultes.
Modèles et références retenus :	Mélange nutritif, hyperprotidique, hyperénergétique, de ratio glucido-lipidique élevé, enrichi en antioxydants (caroténoïdes, vitamine C, vitamine E, sélénium & cuivre) Bouteille de 125 ml
Fabricant/demandeur :	NUTRICIA France
Données disponibles :	Quatre études : ▪ 2 études comparatives versus placebo (60 patients suivis 7 semaines ; 47 patients suivis 8 jours) ; ▪ 1 étude en cross-over versus un autre complément nutritionnel oral (11 patients, observés après une seule administration) ; ▪ 1 étude comparant 2 posologies de RESPIFOR (24 patients suivis 12 semaines).
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique des compléments nutritionnels oraux dans le traitement de la dénutrition ou du risque de dénutrition, - l'intérêt de santé publique de la prise en charge nutritionnelle.
Indications :	Patients dénutris ou à risque de dénutrition Les conditions de prise en charge des produits pour complémentation nutritionnelle orale destinés aux adultes sont précisées par arrêté du 2 décembre 2009 paru au journal officiel du 8 décembre 2009 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.
Eléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	-
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles précisées dans l'arrêté du 2 décembre 2009 (paru au journal officiel du 8 décembre 2009) modifiant la procédure d'inscription et les conditions de prise en charge des nutriments pour supplémentation orale

Amélioration du SA :	Dans la prise en charge des patients dénutris ou à risque de dénutrition : ASA de niveau V par rapport à la description générique code LPPR 1188477 « Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. hyperénerg, > ou = 100 et < ou = 150, B/4 - Mélange polymérique hyperprotidique et hyperénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 4 rations de 100g ou ml à 150g ou ml. » de l'arrêté du 2 décembre 2009 paru au journal officiel du 8 décembre 2009
Type d'inscription :	Description générique
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 446.000 et 754.000 patients.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande 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**

3 arômes : vanille, fraise et chocolat

■ **Conditionnement**

RESPIFOR est conditionné en bouteille de 125 ml par pack de 4 bouteilles.

■ **Applications**

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Maintien et restauration de l'état nutritionnel des patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Historique du remboursement

RESPIFOR n'est pas inscrit à ce jour sur la LPPR.

RESPIFOR répond aux spécifications techniques de la ligne générique 1188477 « Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. hyperénerg, > ou = 100 et < ou = 150, B/4 - Mélange polymérique hyperprotidique et hyperénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 4 rations de 100g ou ml à 150g ou ml. »

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ **Marquage CE**

Sans objet s'agissant d'un ADDFMS

RESPIFOR n'est pas 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. Les teneurs dans 100 kJ de RESPIFOR en vitamine E, en vitamine C et en sélénium sont supérieures aux spécifications techniques (teneur maximale dans 100 kJ) de l'arrêté précédemment cité.

■ **Description**

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

RESPIFOR est un mélange nutritif, hyperprotidique, hyperénergétique, de ratio glucido-lipidique élevé, enrichi en antioxydants (caroténoïdes, vitamine C, vitamine E, sélénium & cuivre).

Tableau 1 : Composition nutritionnelle de RESPIFOR

	Pour 100 ml	Pour 125 ml (1 unité)
Valeur énergétique	633 kJ 150 kcal	791,25 kJ 187,5 kcal
Protéines (g) : 20% de l'AET*	7,5	9,37
- Protéines du lactosérum (g)	3,75	4,69
- Caséines (g)	3,75	4,69
Lipides (g) : 20% de l'AET*	3,33	4,16
- Saturés (g)	0,57	0,71
- Mono insaturés (g)	1,88	2,35
- Poly insaturés (g)	0,88	1,1
Glucides (g) : 60% de l'AET*	22,5	28,12
- Sucres (g)	6,37	7,96

*AET : apport énergétique total

Tableau 2 : Composition de RESPIFOR en antioxydants :

Antioxydant	Pour 100 ml
Vitamine C (mg)	32
Vitamine E (mg)	4
Sélénium (µg)	23
Cuivre (µg)	360
Caroténoïdes (mg)	0,8

Durée de conservation : 12 mois

Par mesure de sécurité, après ouverture, la bouteille se conserve 24 heures au réfrigérateur (bouteille bien fermée).

■ Fonctions assurées

Les ADDFMS ont pour fonction de maintenir ou de restaurer le bon état nutritionnel des patients. RESPIFOR de ratio glucido-lipidique élevé, enrichi en antioxydants est conditionné en petit volume pour éviter une dyspnée et assurer une satiété postprandiale.

■ Acte ou prestation associée

Néant

Service Attendu

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 fabricant a transmis 7 études spécifiques de RESPIFOR dont 1 étude médico-économique.

L'étude **Broekhuisen, 2005¹** n'a pas été retenue : étude rétrospective dont la méthodologie permettant la sélection des patients dans le groupe témoin historique comparateur n'est pas renseignée, ce qui rend les résultats ininterprétables.

¹ Broekhuisen R, EC. Creutzberg, CAPM Weling-Scheepers, EFM Wouters and AMWJ Schols. Optimizing oral nutrition drink supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Br. J. Nutrition, 2005, 93,: 965-971.

Deux études dont l'objectif est de comparer un programme de réhabilitation respiratoire (utilisant RESPIFOR) à l'utilisation de soins courants ne permettent pas d'évaluer RESPIFOR :

- Etude **Pison**², en cours de soumission pour publication, inclut, par ailleurs, des patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique et non uniquement de BPCO.
- Etude médico-économique **Van Wetering**³.

Quatre études ont été retenues :

- 2 études comparatives versus placebo ;
- 1 étude en cross-over versus un autre complément nutritionnel oral ;
- 1 étude comparant 2 posologies de RESPIFOR.

Etude Vermeeren⁴, 2001 (Cf Tableau page 10)

Cette étude, prospective, randomisée, monocentrique, en cross over, en double aveugle a étudié l'effet d'une supplémentation nutritionnelle administrée 1 seule fois, sur le métabolisme et la capacité à l'exercice physique chez des patients stables atteints de BPCO.

Cette étude comprend 2 parties. La 1^{ère} partie, qui a étudié l'effet de différents niveaux de supplémentation énergétique, ne concerne pas RESPIFOR, n'a pas été retenue.

La seconde partie a inclus 11 patients qui reçoivent successivement (plan de randomisation non renseigné) une supplémentation nutritionnelle riche en glucides (RESPIFOR - AET : 20% Protéines, 20% Lipides, 60% Glucides) et une supplémentation nutritionnelle riche en lipides (AET : 20% Protéines, 60% Lipides, 20% Glucides).

Le critère principal est multiple, il inclut la mesure de plusieurs paramètres de la fonction respiratoire (fonction pulmonaire et durée des tests).

La fonction pulmonaire a été mesurée avant et après supplémentation nutritionnelle par différents paramètres : la capacité vitale forcée (FVC) ; le volume expiratoire maximum en 1 seconde (VEMS), le débit expiratoire de pointe (PEF)).

La capacité vitale forcée (FVC) et le volume expiratoire maximum en 1 seconde (VEMS) ne diffèrent pas significativement avant et après supplémentation dans les 2 groupes.

Le débit expiratoire de pointe (PEF) ne diffère pas significativement avant et après une supplémentation nutritionnelle riche en lipides (Avant 3,1±0,9 L/s ; Après 3,1±0,9 L/s, NS). En revanche, le PEF est significativement augmenté après administration de RESPIFOR (Avant : 3,1±0,9 L/s ; Après : 3,3±1,2 L/s ; p<0,05).

La durée du test à l'effort n'est pas différente entre les 2 groupes (Groupe RESPIFOR : 12,6±7,2min. Groupe nutriment riche en lipides : 13,1±7,1min, NS).

La glycémie basale, (Groupe RESPIFOR : 5,7±1,3 mmol/L versus Groupe nutriment riche en lipides : 5,3±0,7 mmol/L, NS) et la glycémie durant l'exercice (résultats chiffrés non renseignés) ne sont pas différentes entre les 2 groupes.

Le critère principal non individualisé et l'étude réalisée en aigu constituent des limites de l'étude.

De plus, la taille de l'échantillon et la puissance de l'étude n'ont pas été calculées a priori.

Par ailleurs, pour les critères de mesure de la fonction pulmonaire (critère principal - FVC, VEMS, PEF), aucune comparaison entre les 2 types de traitements (riche en glucides/riche en lipides) n'a été effectuée.

Etude Steiner⁵ 2003 (Cf Tableau page 12)

Cette étude est prospective, comparative, randomisée, monocentrique chez 85 patients dénutris atteints de BPCO.

² Pison C and Pichard C. Home implementation of rehabilitation guidelines improves clinical outcomes in malnourished patients with chronic respiratory failure: a multicenter randomized controlled trial. En cours de soumission.

³ Van Wetering CR, Hoogendoorn M, R Broekhuisen, Geraert G, De Munck DRAJ, Rutten-Van Mölken MPMH et Schols AM. Efficacy and costs of nutritional rehabilitation in patients with COPD in a community-based setting. Rapport Clinique.

⁴ Vermeeren MAP, EF Wouters, LH Nelissen, A van Lier, Z Hofman, AM Schols. Acute effects of different nutritional supplements on symptoms and functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease Am J Clin Nutr, 2001, 73: 295-301.

⁵ Steiner MC, Barton RL, Singh SJ and MDL Morgan. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Thorax 2003, 58:745-751.

Cette étude a comparé lors d'une thérapie de réhabilitation respiratoire de 7 semaines une supplémentation nutritionnelle par RESPIFOR 3x125ml/jour (n=43) ou par un placebo aromatisé, non nutritionnel (Groupe témoin ; n=42).

Les 2 groupes ne sont pas différents à l'état basal en ce qui concerne les paramètres de population (ratio homme/femme, âge), les paramètres respiratoires, les paramètres de composition corporelle (poids, masse grasse et maigre) et les performances de marche.

L'analyse a été effectuée en per protocole. Suite à des arrêts de traitement, 60 patients ont été analysés, 35 dans le groupe témoin et 25 dans le groupe RESPIFOR. Significativement plus d'arrêts de traitement ont été observés dans le groupe RESPIFOR que dans le groupe témoin (15/42 versus 7/43 ; p=0,027), ce qui constitue une limite de l'étude.

La mesure de la performance de marche (critère principal) est estimée par les tests de marche progressive (ISWT) et d'endurance (ESWT). Ces paramètres sont supérieurs dans le groupe RESPIFOR par rapport au groupe témoin mais les différences ne sont pas significatives (Différences moyennes avant-après : ISWT 18 m [-8 ; 45] NS ; ESWT 103 s [-55 ; 255] NS).

La principale limite de cette étude est l'analyse en per protocole en excluant les patients non observants.

Etude Vermeeren⁶, 2004 (Cf Tableau page 14)

Cette étude, prospective, comparative, randomisée, multicentrique en double aveugle a évalué la faisabilité et l'efficacité d'une supplémentation nutritionnelle énergétique par RESPIFOR lors d'une hospitalisation pour une exacerbation aiguë de BPCO chez 57 patients dénutris.

Les patients ont reçu 125 ml de RESPIFOR 3 fois par jour (Groupe RESPIFOR) ou un placebo (125 ml d'eau aromatisée 3 fois par jour) dès le premier jour d'hospitalisation.

L'analyse a été effectuée en per protocole. Neuf patients ont été exclus de l'analyse suite à des problèmes médicaux (n=4) ; un délirium alcoolique (n=1) ou des nausées après supplémentation (n=4). Quarante-sept patients ont été analysés, 24 dans le groupe témoin et 23 dans le groupe RESPIFOR.

Le critère principal n'est pas défini.

L'énergie de la prise alimentaire durant l'hospitalisation est significativement augmentée dans le groupe RESPIFOR par rapport au groupe témoin (10890±2010 kJ/jour versus 9400±2540 kJ/jour (p<0,05)).

Les pourcentages d'augmentation du poids corporel (Groupe RESPIFOR 2,6±2,5% versus +2,0±2,2% ; NS), de la masse grasse (Groupe RESPIFOR : 1,7±2,5 kg versus Groupe témoin : 1,5±2,5 kg ; NS), de la force musculaire (Force de la poigne : Groupe RESPIFOR : 3±8 N m versus Groupe témoin : 2±9 N m ; NS - Force du quadriceps entre le 4^{ème} et le 8^{ème} jour : Groupe RESPIFOR : 0±3 kg versus Groupe témoin : 0±3 kg NS) ne sont pas différents entre les 2 groupes.

Les limites de cette étude sont : l'absence de calcul de la taille de l'échantillon et de la puissance, le grand nombre de patients exclus de l'analyse et l'analyse en per protocole.

De plus, la méthode randomisation n'est pas renseignée, le critère n'est pas individualisé et cette étude concerne des patients hospitalisés.

Etude Planas⁷, 2005 (Cf Tableau page 16)

Cette étude est prospective, comparative, randomisée, multicentrique chez 28 patients atteints de BPCO.

Cette étude a comparé les effets d'une complémentation nutritionnelle orale par RESPIFOR à 2 niveaux d'apport énergétique (Groupe A : Facteur 1,7/besoin énergétique calculé selon l'équation

⁶ Vermeeren MAP, Wouters EFM, Geraerts-Keeris AJW and Schols AMWJ. Nutritional support in patients with chronic obstructive pulmonary disease during hospitalization for an acute exacerbation: a randomized controlled feasibility trial. Clinical Nutrition, 2004, 23: 1184-1192

⁷ Planas M, Alvarez J, Garcia-Peris PA, de la Cuerda C, de Lucas P, Castellà M, Canseco F and Reyes L. Nutritional support and quality of life in stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. Clinical Nutrition 2005, 24: 433-441.

de Harris-Benedict⁸ (n=15), Groupe B : Facteur 1,3/besoin énergétique calculé (n=13)), sur la qualité de vie des patients atteints de BPCO.

L'analyse a été effectuée en per protocole. Vingt-quatre patients ont été analysés, 14 dans le groupe A et 10 dans le groupe B. Quatre patients ont été exclus de l'analyse : suite à un refus volontaire de suivre le protocole (n=3) ou à un recueil des données inapproprié (n=1).

Aucune comparaison entre les 2 groupes n'a été effectuée, seules des comparaisons intra groupe, avant/après traitement ont été effectuées.

La qualité de vie globale (critère principal) estimée par le test QRS (Chronic Respiratory Disease Questionnaire) a été significativement augmentée dans le groupe B (17,6±6,0 ; 21,6±4,4 ; p=0,007) mais pas dans le groupe A (résultats globaux chiffrés non renseignés ; NS).

Le poids corporel a été augmenté significativement dans le groupe A (Basal 55,3±8,1kg, Après 12 sem. 58,5±9,0kg p=0,001) et non significativement dans le groupe B (Basal 52,2±8,6kg, Après 12 sem. 56,6±9,6kg ; NS).

La masse grasse a été augmentée significativement dans le groupe A (Basal 14,9±4,6kg, Après 12 sem. 17,7±5,2kg ; p=0,02), mais pas dans le groupe B (Basal 15,0±1,8kg, Après 12 sem. 15,6±2,3kg ; NS).

Les limites de cette étude sont : l'absence de comparaison entre les 2 groupes (comparaison uniquement intra groupe avant/après traitement), de calcul de la taille de l'échantillon et de la puissance, le grand nombre de patients exclus de l'analyse dans le groupe B (3/13) et l'analyse en per protocole.

De plus, la méthode de randomisation, l'état nutritionnel des patients (dénutris ou non) et la méthode de traitement (aveugle ou ouvert) ne sont pas renseignés.

Ces études sont de faible niveau de preuve. Aucune étude ne compare RESPIFOR à un autre complément nutritionnel oral dans un programme de réhabilitation respiratoire.

Les effets démontrés sont faibles et difficilement attribuables spécifiquement à RESPIFOR, notamment sur le plan respiratoire.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La Société de pneumologie de langue française (SPLF)⁹⁻¹⁰⁻¹¹, le Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)¹² et la HAS¹³ recommandent une prise en charge nutritionnelle des patients atteints BPCO dans le cadre du programme de réhabilitation respiratoire.

L'ESPEN (European society for clinical nutrition and metabolism)¹⁴ recommande, chez les patients stables atteints de BPCO, l'utilisation de compléments nutritionnels oraux standards hyperprotéiques ou hyperénergétiques par rapport à des compléments nutritionnels oraux spécifiques à teneur faible en glucides et élevée en lipides.

Compte tenu des données fournies, la Commission estime que RESPIFOR a un intérêt thérapeutique pour les patients dénutris ou à risque de dénutrition.

Aucune donnée clinique ne permet de déterminer l'intérêt spécifique de RESPIFOR par rapport aux autres compléments nutritionnels oraux hyperénergétiques, hyperprotéiques pour le maintien ou la restauration de l'état nutritionnel de patients atteints de BPCO.

⁸ Equation de Harris-Benedict : Méthode permettant d'estimer le besoin quotidien en calories.

⁹ SPLF. Recommandations de la Société de Pneumologie de la Langue Française sur la réhabilitation du malade atteint de BPCO. Rev Mal Respir 2005, 22 :7S8-7S14.

¹⁰ SPLF. Manifestations systémiques de la BPCO. Rev Mal Respir 2007, 24 :16-23.

¹¹ SFLP Prise en charge de la BPCO. Mise à jour 2009, . Rev Mal Respir 2010, 27 :522-548.

¹² Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2009). www.goldcopd.org.

¹³ HAS. Guide médecin pour l'affection de longue durée, ALD14, «Insuffisance respiratoire chronique grave de l'adulte secondaire à une bronchopneumopathie chronique obstructive». 2006 et 2008. www.has-sante.fr

¹⁴ Anker SD, John M, Pedersen PU, Raguso C, Ciccoira M, Dardai E, Laviano A, Ponikowski P, schols AMWJ, and DGEM (German Society for Nutritional Medicine) : Becker HF, Böhm, Brunkhorst FM, Vogelmeier C. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: cardiology and pulmonology, Clinical Nutrition, 2006, 25: 311-318.

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

La dénutrition résulte de la conjonction de modifications des apports nutritionnels et/ou de perturbations métaboliques. Elle retentit sur les grandes fonctions vitales et représente un facteur majorant la morbidité et la mortalité. Elle est responsable de l'allongement des durées d'hospitalisation, des complications et de la dégradation des conditions de vie. La plupart des pathologies aiguës, subaiguës ou chroniques ont des conséquences métaboliques, responsables d'un retentissement nutritionnel.

La dénutrition est susceptible d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Elle peut engager le pronostic vital.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les données épidémiologiques concernant les patients nécessitant une supplémentation orale sont peu nombreuses. La fréquence varie chez les sujets âgés, selon qu'ils sont ou non en institution.

L'avis de la CEPP du 27 septembre 2006¹⁵ relatif à la révision des modalités de prise en charge des produits pour nutrition à domicile et prestations associées, s'appuyait sur les estimations du groupe technique national de définition des objectifs de santé publique (GTNDO).

Dans cet avis de la HAS, le nombre de personnes souffrant de dénutrition est estimé à :

- âge > 70 ans entre 370.000 et 540.000 personnes
- âge < 70 ans entre 76.000 et 214.000 personnes.

2.3 Impact

RESPIFOR répond à un besoin déjà couvert.

Les compléments nutritionnels oraux hyperénergétiques, hyperprotidiques ont 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 estime que le service attendu de RESPIFOR est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale. Cet avis est sous-tendu à celui de l'Anses, compte tenu de la non-conformité de RESPIFOR 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.

¹⁵ HAS. Avis de la CEPP du 27 septembre 2006 : Produits pour nutrition à domicile et prestations associées <<http://www.has-sante.fr>>

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

-

■ Modalités d'utilisation et de prescription

Selon l'arrêté du 2 décembre 2009 :

Les conditions de prise en charge des produits pour complémentation nutritionnelle orale destinés aux adultes sont :

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.

Amélioration du Service Attendu

En l'absence de données cliniques comparant RESPIFOR aux produits standards, la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu par rapport à la description générique code LPPR 1188477 « Nut. orale, adulte, mél. poly. hyperprot. hyperénerg, > ou = 100 et < ou = 150, B/4 - Mélange polymérique hyperprotidique et hyperénergétique pour complémentation orale destinée aux adultes, conditionnement de 4 rations de 100g ou ml à 150g ou ml ».

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

La population susceptible de recevoir une complémentation nutritionnelle orale (CNO) a été définie par avis de la CEPP du 27 septembre 2006¹⁵.

Le nombre de personnes souffrant de dénutrition est ainsi estimé à :

- âge > 70 ans entre 370 000 et 540 000 personnes

- âge < 70 ans entre 76 000 et 214 000 personnes.

Entre 446 000 et 754 000 personnes souffriraient de dénutrition et seraient susceptibles de bénéficier d'une complémentation nutritionnelle.

Annexe : Données cliniques

RUBRIQUE	DESCRIPTION																									
Référence	Vermeeren MAP, EF Wouters, LH Nelissen, A van Lier, Z Hofman, AM Schols. Acute effects of different nutritional supplements on symptoms and functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease Am J Clin Nutr, 2001, 73: 295-301.																									
Type de l'étude	Prospective, randomisée, double aveugle, cross over, monocentrique																									
Date et durée de l'étude	Aigu Dates de l'étude non renseignées																									
Objectif de l'étude	Etudier l'effet en aigu d'une supplémentation nutritionnelle sur le métabolisme et la capacité à l'exercice physique chez des patients stables atteints de BPCO.																									
METHODE																										
Critères d'inclusion	Patients cliniquement stables, atteints de BPCO, admis à l'hôpital pour un programme de réhabilitation pulmonaire. Critères de non inclusion : patients ayant des signes d'infection respiratoire, des maladies cardiovasculaires, neurologiques, endocriniennes ou des limitations locomotrices et une tension artérielle <7,3 kPa ou un besoin de supplémentation en oxygène.																									
Cadre et lieu de l'étude	Hôpital Universitaire de Maastricht, département de Pneumologie et de Diététique																									
Produits étudiés	2 parties : <u>Partie 1</u> : Non retenue : ne concerne pas RESPIFOR 3 types de supplémentations énergétiques : 1046 kJ, 2092 kJ, placebo (209 kJ) <u>Partie 2</u> : Supplémentation nutritionnelle 1046 kJ Supplémentation nutritionnelle riche en glucides (RESPIFOR - AET : 20% Protéines, 20% Lipides, 60% Glucides) Supplémentation nutritionnelle riche en lipides (AET : 20% Protéines, 60% Lipides, 20% Glucides)																									
Critère de jugement principal	<u>Partie 2</u> : - Fonction pulmonaire (Capacité vitale forcée (FVC) ; Volume expiratoire maximum en 1 seconde (VEMS) ; Débit expiratoire de pointe (PEF)). - Exercice physique : Durée du test à l'effort																									
Critère(s) de jugement secondaire (s)	<u>Partie 2</u> : - Glycémie																									
Taille de l'échantillon	11																									
Méthode de randomisation	Méthode de randomisation non renseignée																									
Méthode d'analyse des résultats	Test en cross over Analyse de variance (ANOVA)																									
RESULTATS																										
Nombre de sujets analysés	11																									
Durée du suivi	Aigu (après 1 dose administrée)																									
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Comparabilité des groupes : Non applicable (étude en cross over)																									
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<u>Partie 2</u> : <u>Fonction respiratoire</u> : <table><tr><td></td><td>RESPIFOR</td><td></td><td>Nutriment riche en lipides</td><td></td></tr><tr><td></td><td>Avant</td><td>Après</td><td>Avant</td><td>Après</td></tr><tr><td>FVL (L)</td><td>3,1±0,7</td><td>3,5±1,3</td><td>3,0±0,6</td><td>3,0±0,7</td></tr><tr><td>VEMS (L)</td><td>1,1±0,3</td><td>1,1±0,4</td><td>1,0±0,4</td><td>1,0±0,4</td></tr><tr><td>PEF (L/s)</td><td>3,1±1,0</td><td>3,3±1,2*</td><td>3,1±0,9</td><td>3,1±0,9</td></tr></table> *p<0,05 Comparaison avant/après		RESPIFOR		Nutriment riche en lipides			Avant	Après	Avant	Après	FVL (L)	3,1±0,7	3,5±1,3	3,0±0,6	3,0±0,7	VEMS (L)	1,1±0,3	1,1±0,4	1,0±0,4	1,0±0,4	PEF (L/s)	3,1±1,0	3,3±1,2*	3,1±0,9	3,1±0,9
	RESPIFOR		Nutriment riche en lipides																							
	Avant	Après	Avant	Après																						
FVL (L)	3,1±0,7	3,5±1,3	3,0±0,6	3,0±0,7																						
VEMS (L)	1,1±0,3	1,1±0,4	1,0±0,4	1,0±0,4																						
PEF (L/s)	3,1±1,0	3,3±1,2*	3,1±0,9	3,1±0,9																						

	<u>Exercice physique :</u> Durée de l'exercice non différente entre les 2 groupes (Groupe RESPIFOR : 12,6±7,2min. Groupe nutriment riche en lipides : 13,1±7,1min, NS)
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<u>Partie 2 :</u> - <u>Glycémie basale</u> , non différente entre les 2 groupes (Groupe RESPIFOR : 5,7±1,3 mmol/L versus Groupe nutriment riche en lipides : 5,3±0,7 mmol/L, NS) - <u>Glycémie durant l'exercice</u> non différente entre les 2 groupes (résultats chiffrés non renseignés)
Limites	Etude en aigu Critère principal multiple Taille et l'échantillon et puissance non calculées Fonction pulmonaire : pas de comparaison entre les 2 types de traitements (riche en glucides/riche en lipides)

RUBRIQUE	DESCRIPTION																																			
Référence	Steiner MC, Barton RL, Singh SJ and MDL Morgan. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Thorax 2003, 58:745-751.																																			
Type de l'étude	Prospective, randomisée, monocentrique, en double aveugle																																			
Date et durée de l'étude	Non renseigné																																			
Objectif de l'étude	Evaluer l'effet d'une supplémentation nutritionnelle par RESPIFOR sur l'augmentation de la capacité d'exercice chez des patients atteints de BPCO.																																			
METHODE																																				
Critères d'inclusion	Patients stables atteints de BPCO, suivant un traitement médical optimisé au moment du recrutement Critères de non inclusion : Capacité d'exercice liée à des pathologies cardiaques, neuropsychiatriques ou musculosquelettiques, diabète ou d'intolérance au glucose, IMC (indice de masse corporelle) > 30mg/m2																																			
Cadre et lieu de l'étude	Hôpital de Glenfield (Royaume-Uni)																																			
Produits étudiés	Programme de réhabilitation respiratoire pendant 7 semaines : - Groupe RESPIFOR : supplémentation nutritionnelle, administrée trois fois par jour (3x125ml) soit 570kcal/j - Groupe témoin : placebo, aromatisé, non nutritionnel, administré trois fois par jour (3x125ml).																																			
Critère de jugement principal	Capacité d'exercice évaluée par les mesures de performance à la marche (test de marche progressif (ISWT) et d'endurance (ESWT))																																			
Critère(s) de jugement secondaire (s)	Etat de santé (Indice de masse corporelle (IMC), qualité de vie (questionnaire CRQ - Chronic Respiratory Disease Questionnaire), poids corporel, masse maigre/masse grasse (DEXA), force du quadriceps (QS), force de la poigne (HGS)																																			
Taille de l'échantillon	85 Groupe témoin (n=43) Groupe RESPIFOR (n=42)																																			
Méthode de randomisation	Non renseignée																																			
Méthode d'analyse des résultats	Taille de l'échantillon calculée pour obtenir une augmentation de 35 m supplémentaire de l'ISWT, en supposant un taux de 25% de non inclusion au programme de réhabilitation = 85 patients à recruter dont 56 doivent compléter l'étude (puissance de 80%). Analyse en sous-groupes prévue chez les patients IMC>19 kg/m ² . Comparaison entre les groupes : o variables quantitatives normalement distribuées : analyse de covariance (ANCOVA) o variables quantitatives non distribuées normalement ou variables qualitatives : test de Mann-Whitney																																			
RESULTATS																																				
Nombre de sujets analysés	60 Groupe témoin (n=35) 7 arrêts du traitement Groupe RESPIFOR (n=25) 15 arrêts du traitement																																			
Durée du suivi	7 semaines																																			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Pas de différence significative entre les 2 groupes à l'entrée de l'étude																																			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table><tr><td></td><td>RESPIFOR (n=35)</td><td>Témoins (n=25)</td><td>Différence moyenne</td><td>p</td></tr><tr><td>ISWT (m)</td><td>60,0 [39,1 ; 80,9]</td><td>42,6 [25,0 ; 60,1]</td><td>18 [-8 ; 45]</td><td>NS</td></tr><tr><td>ESWT (s)</td><td>328 [223 ; 554]</td><td>191 [131 ; 304]</td><td>103 [-55 ; 255]</td><td>NS</td></tr></table>		RESPIFOR (n=35)	Témoins (n=25)	Différence moyenne	p	ISWT (m)	60,0 [39,1 ; 80,9]	42,6 [25,0 ; 60,1]	18 [-8 ; 45]	NS	ESWT (s)	328 [223 ; 554]	191 [131 ; 304]	103 [-55 ; 255]	NS																				
	RESPIFOR (n=35)	Témoins (n=25)	Différence moyenne	p																																
ISWT (m)	60,0 [39,1 ; 80,9]	42,6 [25,0 ; 60,1]	18 [-8 ; 45]	NS																																
ESWT (s)	328 [223 ; 554]	191 [131 ; 304]	103 [-55 ; 255]	NS																																
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Moyenne (après-avant traitement), IC 0,95% <table><tr><td></td><td>RESPIFOR</td><td>Témoins</td><td>Différence moyenne</td><td>p</td></tr><tr><td>HGS (kg)</td><td>0,64 [-0,03 ; 1,31]</td><td>-0,05 [-0,78 ; 0,68]</td><td>1,23 [0,42 ; 2,05]</td><td>NS</td></tr><tr><td>QS (N)</td><td>17,4 [3,3 ; 31,6]</td><td>3,6 [-8,1 ; 15,3]</td><td>0,46 [-1,2 ; 34,2]</td><td>NS</td></tr><tr><td>Poids (kg)</td><td>0,63 [0,03 ; 1,23]</td><td>-0,58 [-1,11 ; -0,05]</td><td>1,23 [0,42 ; 2,05]</td><td>0,004</td></tr><tr><td>IMC (kg/m²)</td><td>0,24 [0,03 ; 0,44]</td><td>-0,22 [-0,42 ; -0,02]</td><td>0,46 [0,17 ; 0,75]</td><td>0,002</td></tr><tr><td>Masse maigre (kg)</td><td>0,13 [-0,43 ; 0,70]</td><td>0,63 [-0,18 ; 1,08]</td><td>-0,51 [-1,23 ; 0,20]</td><td>NS</td></tr><tr><td>Masse grasse (kg)</td><td>0,67 [0,03 ; 1,30]</td><td>-0,76 [-1,27 ; -0,25]</td><td>1,46 [0,65 ; 2,27]</td><td>0,001</td></tr></table> Qualité de vie (questionnaire CRQ) : Pas de différence entre les 2 groupes (résultats globaux du questionnaire non renseignés) Analyse en sous groupes : Sous-groupes de patients avec un IMC >19kg/m² (n=52)		RESPIFOR	Témoins	Différence moyenne	p	HGS (kg)	0,64 [-0,03 ; 1,31]	-0,05 [-0,78 ; 0,68]	1,23 [0,42 ; 2,05]	NS	QS (N)	17,4 [3,3 ; 31,6]	3,6 [-8,1 ; 15,3]	0,46 [-1,2 ; 34,2]	NS	Poids (kg)	0,63 [0,03 ; 1,23]	-0,58 [-1,11 ; -0,05]	1,23 [0,42 ; 2,05]	0,004	IMC (kg/m ²)	0,24 [0,03 ; 0,44]	-0,22 [-0,42 ; -0,02]	0,46 [0,17 ; 0,75]	0,002	Masse maigre (kg)	0,13 [-0,43 ; 0,70]	0,63 [-0,18 ; 1,08]	-0,51 [-1,23 ; 0,20]	NS	Masse grasse (kg)	0,67 [0,03 ; 1,30]	-0,76 [-1,27 ; -0,25]	1,46 [0,65 ; 2,27]	0,001
	RESPIFOR	Témoins	Différence moyenne	p																																
HGS (kg)	0,64 [-0,03 ; 1,31]	-0,05 [-0,78 ; 0,68]	1,23 [0,42 ; 2,05]	NS																																
QS (N)	17,4 [3,3 ; 31,6]	3,6 [-8,1 ; 15,3]	0,46 [-1,2 ; 34,2]	NS																																
Poids (kg)	0,63 [0,03 ; 1,23]	-0,58 [-1,11 ; -0,05]	1,23 [0,42 ; 2,05]	0,004																																
IMC (kg/m ²)	0,24 [0,03 ; 0,44]	-0,22 [-0,42 ; -0,02]	0,46 [0,17 ; 0,75]	0,002																																
Masse maigre (kg)	0,13 [-0,43 ; 0,70]	0,63 [-0,18 ; 1,08]	-0,51 [-1,23 ; 0,20]	NS																																
Masse grasse (kg)	0,67 [0,03 ; 1,30]	-0,76 [-1,27 ; -0,25]	1,46 [0,65 ; 2,27]	0,001																																

	Groupe RESPIFOR (n=22) / Groupe témoin (n=30) ISWT, ESWT, poids et masse grasse augmentations plus importantes dans le groupe RESPIFOR que dans le groupe témoin.
Limites	Plus d'arrêts de traitement dans le groupe RESPIFOR que dans le groupe témoin (15/42 versus 7/43 ; p=0,027) Analyse réalisée en per protocole excluant les patients ayant arrêté le traitement

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Vermeeren MAP, Wouters EFM, Geraerts-Keeris AJW and Schols AMWJ. Nutritional support in patients with chronic obstructive pulmonary disease during hospitalization for an acute exacerbation: a randomized controlled feasibility trial. Clinical Nutrition, 2004, 23: 1184-1192.
Type de l'étude	Prospective, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique (2 centres).
Date et durée de l'étude	8 premiers jours de l'hospitalisation
Objectif de l'étude	Evaluer la faisabilité et l'efficacité d'une supplémentation nutritionnelle énergétique par RESPIFOR lors d'une hospitalisation pour une exacerbation aiguë de BPCO chez des patients dénutris.
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients admis à l'hôpital pour exacerbation de BPCO. Indice de masse corporelle (IMC) < 22kg/m ² , ou un IMC < 25kg/m ² et une perte de poids >5% au cours du mois précédant l'hospitalisation ou >10% au cours des 6 derniers mois. Critères de non inclusion : Diabète insulino-dépendant, maladies thyroïdiennes, intestinales ou carcinologiques
Cadre et lieu de l'étude	Hôpital Universitaire de Maastricht, département de Médecine Respiratoire et département de Diététique ; Maxima Medical Center de Veldhoven, Pays-Bas.
Produits étudiés	Groupe témoin : Placebo, 3x125ml d'eau aromatisée, 0kJ/jour Groupe RESPIFOR : 3x125ml/jour ; 2380 kJ/jour
Critère de jugement principal	Non identifié
Critère(s) de jugement secondaire (s)	Energie de la prise alimentaire durant l'hospitalisation Poids et composition corporelle Force musculaire Ré-hospitalisation dans les 3 mois
Taille de l'échantillon	56 Taille de l'échantillon non calculée Groupe témoin : n=27 Groupe RESPIFOR : n=29
Méthode de randomisation	Non renseignée
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en per protocole Analyse de variance (ANOVA)
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	N = 47 : Groupe témoin : n=24 - Groupe RESPIFOR : n=23 9 exclusions : problèmes médicaux (n=4) ; délirium alcoolique (n=1), nausées après supplémentation (n=4).
Durée du suivi	3 mois
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Durée d'hospitalisation non différente entre les 2 centres (9±2 jours) Pas de différence entre les 2 groupes lors de leur admission à l'hôpital concernant les paramètres étudiés et les caractéristiques de population (âge, sexe, taille, poids, indice de masse corporelle)
Résultats inhérents au critère de jugement principal	
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<u>Energie de la prise alimentaire durant l'hospitalisation</u> : Groupe RESPIFOR : 10890±2010 kJ/jour Groupe témoin : 9400±2540 kJ/jour (p<0,05) <u>Augmentation du poids corporel</u> : Groupe RESPIFOR : 1,37±1,3 kg soit 2,6±2,5% Groupe témoin : 1,12 ± 1,2 kg soit 2,0±2,2% Variation entre les 2 groupes (NS) <u>Masse grasse (Différence après – avant traitement)</u> : Groupe RESPIFOR : 1,7±2,5 kg Groupe témoin : 1,5±2,5 kg (NS)

	<u>Force de la poigne (Différence après – avant traitement) :</u> Groupe RESPIFOR : 3±8 N.m Groupe témoin : 2±9 N.m (NS) <u>Force du quadriceps (variation entre le 4^{ème} et le 8^{ème} jour) :</u> Groupe RESPIFOR : 0±3 kg Groupe témoin : 0±3 kg (NS) <u>Ré-hospitalisation dans les 3 mois :</u> Groupe RESPIFOR : 4/23 Groupe témoin : 5/24
Limites	Le critère principal n'est pas individualisé Taille de l'échantillon et puissance non calculées Beaucoup d'exclusion notamment pour nausées suite à la prise du traitement Analyse en per protocole

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Planas M, Alvarez J, Garcia-Peris PA, de la Cuerda C, de Lucas P, Castellà M, Canseco F and Reyes L. Nutritional support and quality of life in stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. Clinical Nutrition 2005, 24: 433-441.
Type de l'étude	Prospective, randomisée, multicentrique, aveugle ou ouvert non renseigné
Date et durée de l'étude	12 semaines
Objectif de l'étude	Comparer les effets d'une complémentation nutritionnelle orale selon 2 niveaux d'apport énergétique par RESPIFOR, sur la qualité de vie des patients ayant une BPCO stable.
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients atteints de BPCO ayant un indice de masse corporelle IMC < 22 kg/m ² , un indice de masse maigre (FFMI) < 16 kg/m ² et/ou une perte involontaire de poids > 5% durant le dernier mois ou > 10% durant les 3 derniers mois. Critères de non inclusion : Patients ayant des signes d'infection aérienne, des maladies concomitantes (cancers, chirurgie récente, maladies gastro-intestinales, cardiovasculaire, neurologique) ou maladies endocrines traitées par stéroïdes oraux, immunosuppresseurs ou oxygène à domicile et recevant un support nutritionnel
Cadre et lieu de l'étude	Hôpital Universitaire de Vall d'hebron, Barcelone (Espagne) Hôpital Universitaire Principe de Asturias, Alcala de Henares, Madrid (Espagne) Hôpital Universitaire Gregorio Maranon, Madrid (Espagne)
Produits étudiés	Supplémentation par RESPIFOR suivant 2 niveaux de besoin énergétique (calculé selon l'équation de Harris-Benedict) Groupe A : Supplémentation facteur 1,7/besoin énergétique calculé (n=15) Groupe B : Supplémentation facteur 1,3/besoin énergétique calculé (n=13)
Critère de jugement principal	Qualité de vie évaluée par le test QRS (Chronic Respiratory Disease Questionnaire)
Critère(s) de jugement secondaire (s)	Poids corporel, composition corporelle, fonction pulmonaire, force de la poigne, consommation énergétique
Taille de l'échantillon	28 Taille de l'échantillon non calculée
Méthode de randomisation	Non renseignée
Méthode d'analyse des résultats	Variables continues et distribution normale : Test de Student Variables continues et distribution non normale : Test de Wilcoxon ou test de Mann-Whitney Analyse en per protocole
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	N = 24 : Groupe A : (n=14) - Groupe B : (n=10) 4 exclusions : refus volontaire de suivre le protocole (n=3) ; recueil des données inapproprié (n=1)
Durée du suivi	12 semaines
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Pas de différence basale significative entre les 2 groupes de besoin énergétique quotidien
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Résultats test QRS (Chronic Respiratory Disease Questionnaire) Groupe A : Résultats globaux chiffrés non renseignés (NS) Groupe B : Avant traitement 17,6±6,0 ; Après traitement 21,6±4,4 (Comparaison avant-après : p=0,007)
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<u>Poids corporel</u> : Groupe A : Basal 55,3±8,1kg, Après 12 sem. 58,5±9,0kg (p=0,001). Groupe B : Basal 52,2±8,6kg, Après 12 sem. 56,6±9,6kg (NS) <u>Masse grasse</u> : Groupe A : Basal 14,9±4,6kg, Après 12 sem. 17,7±5,2kg (p=0,02). Groupe B : Basal 15,0±1,8kg, Après 12 sem. 15,6±2,3kg (NS) <u>Fonction pulmonaire</u> : Inspiration (unités non renseignées) Groupe A : Basal 34,2±14,6, Après 12 sem. 28,3±9,7 Groupe B : Basal 37,3±18,5, Après 12 sem. 40,4±7,7 <u>Force de la poigne</u> : Groupe A : Basal 17,7±5,9kg, Après 12 sem. 16,1±6,5kg Groupe B : Basal 18,6±7,3kg, Après 12 sem. 21,2 ± 6,5kg

	<u>Consommation énergétique :</u> Groupe A : Basal 1800±314kcal/j, Après 12 sem. 2609±244kcal/j (p=0,001) Groupe B : Basal 1749±265, Après 12 sem. 2060±312kcal/j (p=0,02)
Limites	Pas de comparaison entre les 2 groupes, comparaison uniquement intra groupe avant/après traitement Taille de l'échantillon et puissance non calculées Méthode de randomisation non renseignée Etat nutritionnel des patients (dénutris ou non) non renseigné Analyse en per protocole Faibles effectifs Aveugle ou ouvert non renseigné