

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDIMTS

23 février 2016

CONCLUSIONS

PEPTAMEN HN, aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour nutrition entérale

Demandeur / Fabricant : NESTLE CLINICAL NUTRITION France SAS (France)

Référence : *PEPTAMEN HN*, bouteille *SmartFlex 500ml*

Indications retenues :	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.
Service Rendu (SR) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique de PEPTAMEN HN 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).
Comparateur(s) retenu(s)	- dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de maladie de Crohn et de pancréatite aiguë : traitements conventionnels et aux mélanges polymériques ; - dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de syndromes de malabsorption : mélanges polymériques.
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

Données analysées :	Depuis la précédente évaluation, aucune nouvelle étude clinique n'a été fournie. Le protocole d'une étude prospective, randomisée, en simple aveugle, en cross-over, monocentrique, sur 12 patients traités pendant 16 heures a été transmis.
Éléments 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.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Entre 1 800 et 3 800 patients par an.

Avis 1 définitif

01 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 (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES, REFERENCES ET CONDITIONNEMENT

PEPTAMEN HN

Liquide, conditionné en bouteille SmartFlex de 500ml

01.2. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées correspondent à celles définies sur la LPPR, à savoir, 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....).

01.3. COMPARETEURS REVENDIQUES

- ▶ Dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de maladie de Crohn et de pancréatite aiguë : traitements conventionnels et mélanges polymériques ;
- ▶ Dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de syndromes de malabsorption : mélanges polymériques.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Deuxième demande de renouvellement d'inscription.

PEPTAMEN HN est inscrit au remboursement par arrêté du 21 novembre 2003¹ (JO du 04 décembre 2003). Il a été évalué pour la première fois par la Commission en 2010, suite à l'arrêté du 09 novembre 2009² relatif à la modification des conditions de prise en charge des produits de nutrition par voie entérale, notamment.

L'arrêté prévoit une inscription sous description générique pour les produits polymériques « standards », avec des spécificités nutritionnelles définies pour chaque ligne (protéines, calories, lipides, glucides, conditionnement etc...) et une inscription sous nom de marque pour les produits ayant une composition spécifique ou des indications ciblées, notamment pour les mélanges indiqués dans les syndromes de malabsorption ou dans la maladie de Crohn.

La prise en charge de PEPTAMEN HN par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 27 mai 2011³ (JO du 01 juin 2011).

¹ Arrêté du 21 novembre 2003 modifiant le titre Ier de la liste des produits et des prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel de la République française, <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 18/12/2015]

² Arrêté du 9 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 et au changement de distributeur des produits de nutrition entérale de la société Celia Clinical Nutrition et des Laboratoires DHN inscrits à la section 5, chapitre 1er, titre Ier, de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel de la République française, <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 15/12/2015]

³ Arrêté du 27 mai 2011 relatif à l'inscription des aliments diététiques PEPTAMEN et PEPTAMEN HN de la société Nestlé Clinical Nutrition France SAS au chapitre 1er du titre Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel de la République française, <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 18/12/2015]

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Sans objet s'agissant d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS).

PEPTAMEN HN est conforme à la directive européenne 1999/21/CE du 25 Mars 1999 (Journal officiel du 7 avril 1999) relative aux ADDFMS transcrite en droit français par l'arrêté du 20 septembre 2000.

PEPTAMEN HN a reçu un avis favorable de l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) en date du 1^{er} aout 2003.

03.2. DESCRIPTION

PEPTAMEN HN est un ADDFMS prêt à l'emploi.

Il s'agit d'un mélange nutritif semi-élémentaire, liquide, complet, hyperazoté (100% de protéines de lactosérum hydrolysées), **normoprotidique, hyperénergétique**. La formule de PEPTAMEN HN est riche en triglycérides à chaîne moyenne (TCM, 70% des lipides totaux), sans lactose et sans gluten. Son osmolarité est de 350 mOsm/l.

Composition nutritionnelle pour 100ml	PEPTAMEN HN
Calories	1,33 kcal/ml
Protéines :	20% AET*
Peptides de protéines de lactosérum	6,6 g/100ml
Azote	1 g/100ml
Lipides : soja, lait	33% AET
	4,9 g/100ml
TCM**	70%
	3,4 g/100ml
Glucides :	47% AET
	16 g/100ml
Lactose	<0,05 g/100ml
Sucres	1,4 g/100ml
Fibres	0g/100ml

*AET : apport énergétique total

**TCM : triglycérides à chaîne moyenne

Durée de conservation PEPTAMEN HN : 12 mois.

Toute boîte entamée doit être consommée dans les 24 heures suivant l'ouverture.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 08 décembre 2009⁴, la Commission s'était prononcée pour un service rendu suffisant de PEPTAMEN HN pour une inscription sous nom de marque sur la base de 9 études non spécifiques (relatives à PEPTAMEN) qui avaient été prises en compte dans l'avis de la Commission du 11 juin 2003⁵ et avaient permis de conclure à un rapport performances/risques de PEPTAMEN HN favorable et similaire à celui de PEPTAMEN.

La Commission avait rendu un avis favorable dans le cadre de la 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...).

Elle a octroyé :

- une **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 maladie de Crohn et de pancréatite aiguë ;
- une **ASR de niveau IV** par rapport aux mélanges polymériques, dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de syndromes de malabsorption.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Depuis la précédente évaluation, aucune nouvelle étude clinique spécifique n'a été fournie.

Le protocole d'une étude clinique prospective, randomisée, en simple aveugle, en cross-over, monocentrique (CHU Lille), en cours sur le produit PEPTAMEN HN, a été versé au dossier. La méthodologie de l'étude indique l'inclusion de 12 patients ayant une malabsorption prise en charge dans le cadre d'une nutrition entérale à domicile. L'objectif est de comparer le profil d'absorption des acides aminés de la formule PEPTAMEN HN par rapport à une formule polymérique sur un suivi de 2 jours (16 heures de nutrition entérale de chaque produit, le patient étant son propre contrôle). Cette étude a débuté en février 2015. Le calendrier prévisionnel prévoit la mise à disposition du rapport d'étude en mai 2016.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

D'après les données transmises, depuis sa commercialisation en 2002 en France, une déclaration de vigilance (pour diarrhée) a été rapportée pour PEPTAMEN HN en 2006. Les lots concernés étaient conformes, rejetant une imputabilité au produit.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie. Cela ne remet pas en cause l'intérêt de PEPTAMEN HN dans la prise en charge de la dénutrition. Aucun événement de nutrivigilance mettant en cause PEPTAMEN HN n'est par ailleurs rapporté.

⁴ Avis de la Commission du 08 décembre 2009 relatif à PEPTAMEN HN, HAS ; 2009. <http://www.has-sante.fr>

⁵ Avis de la Commission du 11 juin 2003 relatif à PEPTAMEN et PEPTAMEN HN, HAS ; 2003. <http://www.has-sante.fr>

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 compléments nutritionnels oraux 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 (NEAD) 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).

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^{6,7}. 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^{8,9,10,11}.

D'après les experts, chez les patients ayant des syndromes de malabsorption, il existerait 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.

PEPTAMEN HN est un produit semi-élémentaire destiné à l'adulte prêt à l'emploi.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la commission estime que PEPTAMEN HN a un intérêt pour la nutrition entérale des adultes dénutris ou à risque de dénutrition, dans le cadre de la maladie de Crohn, la pancréatite aiguë et des syndromes de malabsorption.

⁶ 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.

⁷ Haute Autorité de Santé. Guide affection longue durée- Maladie de Crohn. 2007

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ Poropat G, Giljaca V, Hauser G, Štimac D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 23;3:CD010605

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE 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.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les données épidémiologiques concernant la nutrition entérale à domicile (NEAD) correspondent à des estimations peu précises. En France, l'incidence et la prévalence de la NEAD ont été estimées sur la base des données des Caisses Primaires d'Assurance Maladie pour les années 2011 et 2012.¹²

Selon les auteurs, 37 500 personnes / an ont été prises en charge en NEAD en France en 2011 et 2012.

L'incidence¹³ de la maladie de Crohn est de l'ordre de 6,7 nouveaux cas pour 100 000 personnes et sa prévalence¹⁴ d'environ 140 pour 100 000. La maladie de Crohn concerne préférentiellement les adolescents et adultes jeunes¹⁵. En France, au 31 décembre 2013, près de 140 000 cas de rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive ont été rapportés pour le régime général¹⁶. Selon les données de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), la France compte 51 535 753 adultes au 1^{er} janvier 2015¹⁷. En extrapolant à l'année 2015 les données de prévalence disponibles, on estime celle-ci pour la maladie de Crohn à environ 72 000 adultes par an.

Il n'existe pas de données épidémiologiques récentes concernant l'incidence et la prévalence de la pancréatite aiguë. En France, selon la conférence de consensus de 2001 de 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^{18,19}.

¹² Lescut D, Dauchet L, Leroy M, Danel N, Alix E, Bertin E *et al.* Incidence et prévalence de la nutrition entérale à domicile en France. Nutrition clinique et métabolique ; 27 (2013) 171-177

¹³ Chouraki V, Savoye G, Dauchet L *et al.* The Changing Pattern of Crohn's Disease: Incidence in Northern France. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(10):1133-42

¹⁴ Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004;126:1504-17

¹⁵ Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF *et al.* The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis. 2010 Feb;4(1):28-62

¹⁶ AMELI. Répartition et taux de personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2013 pour le régime général, caractéristiques d'âge et de sexe. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2013.php> [consulté le 17/09/2015]

¹⁷ Institut national de la statistique et des études économiques - Bilan démographique 2015 http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2b.htm [consulté le 19/06/2015]

¹⁸ 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.

04.2.3. IMPACT

PEPTAMEN HN répond à un besoin déjà couvert par les mélanges polymériques, inscrits sur la LPPR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

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

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu par PEPTAMEN HN est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications suivantes : 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....).

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES 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.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Ceux retenus dans les avis antérieurs, à savoir : mélanges polymériques et traitements conventionnels.

06.2. NIVEAUX D'ASR

En 2009, la Commission s'était appuyée sur l'avis des experts qui considéraient que 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.

Aucune nouvelle étude comparative n'est disponible pour évaluer l'intérêt de PEPTAMEN HN par rapport aux mélanges polymériques, notamment chez les patients atteints de maladie de Crohn ou de pancréatite aiguë.

¹⁹ 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 HN 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 ;
- amélioration du service rendu mineure (ASR IV) de PEPTAMEN HN par rapport aux mélanges polymériques dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de syndromes de malabsorption.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond aux patients dénutris ou à risque de dénutrition, atteints maladie de Crohn, pancréatite aiguë et syndromes de malabsorption (maladies inflammatoires du grêle, syndrome du grêle court....). En l'absence de données épidémiologiques sur la dénutrition dans ces situations cliniques et au vu des indications variées relevant de l'utilisation de la nutrition entérale, la population cible ne peut être estimée avec précision.

Sur la base des données des Caisses Primaires d'Assurance Maladie pour les années 2011 et 2012¹², l'incidence moyenne de la NEAD a été estimée à 24,9 / 100 000 habitants / an et la prévalence moyenne à 57,3 / 100 000 habitants / an. Les auteurs indiquent que 37 500 personnes / an ont été prises en charge en NEAD en France en 2011 et 2012.

En 2009⁴, la Commission avait estimé, notamment sur avis d'experts, que 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 HN serait comprise entre 1 800 et 3 800 patients par an.