



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 SEPTEMBRE 2021

Avis sur la liste des catégories de préparations pour nutrition parentérale à domicile conformément à l'article L. 162-16-4-2 du code de la sécurité sociale (CSS)

Motif de l'examen

En application de l'article L. 162-16-4-2 du CSS, la direction de la sécurité sociale et la direction générale de l'organisation des soins ont saisi la Commission de la transparence d'une demande d'avis sur les catégories de préparations pour nutrition parentérale à domicile pouvant faire l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie telles que définies dans les projets de décret et d'arrêté¹.

¹ Annexes 1 et 2.

01 HISTORIQUE ET CONTEXTE

Le 24 mars 2021, en application de l'article L. 162-16-4-2 du CSS, la direction de la sécurité sociale (DSS) et la direction générale de l'offre des soins (DGOS) du Ministère des solidarités et de la santé ont saisi la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de santé afin que celle-ci rende un avis sur les catégories de préparations pour nutrition parentérale à domicile (NPAD), pouvant faire l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie selon un prix différencié telles que **définies dans le projet de décret et dont les matières premières à usage pharmaceutique et spécialités définies comme particulières sont listées dans le projet d'arrêté.**

Ce projet de décret prévoyait quatre catégories de préparations pour NPAD définies ci-dessous :

« Art. R. 163-14-7. Les catégories de préparations pour la nutrition parentérale à domicile mentionnées au premier alinéa de l'article L. 162-16-4-2 sont :

1° Les préparations d'un volume d'au plus 3 000 ml contenant au plus deux matières premières à usage pharmaceutique ou spécialités définies comme particulières ;

2° Les préparations d'un volume supérieur à 3 000 ml contenant au plus deux matières premières à usage pharmaceutique ou spécialités définies comme particulières ;

3° Les préparations d'un volume d'au plus 3 000 ml contenant au moins trois matières premières à usage pharmaceutique ou spécialités définies comme particulières ;

4° Les préparations d'un volume supérieur à 3 000 ml contenant au moins trois matières premières à usage pharmaceutique ou spécialités définies comme particulières.

Un arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale fixe la liste des matières premières à usage pharmaceutique et spécialités définies comme particulières et attribue à chaque catégorie de préparations un code informatique permettant son identification. ».

La liste des matières premières à usage pharmaceutique et des spécialités définies comme particulières annexé au projet d'arrêté susmentionné était fixée en ces termes :

ANNEXE I : liste des nutriments particuliers

Type de nutriment	Matières premières à usage pharmaceutique et spécialités correspondantes
Mélanges d'acides aminés	VINTENE PRIMENE CLINIMIX DIPEPTIVEN
Mélanges de lipides	SMOFLIPID 20% OMEGAVEN MEDIALIPIDE 20%
Mélanges de vitamines	CERNEVIT SOLUVIT VITALIPIDE
Autres éléments	GLUCONATE DE CALCIUM FAMOTIDINE SOLUTION INJECTABLE PHOCYTAN LACTATE DE SODIUM PHOSPHATE MONOPOTASSIQUE SOLUTION INJECTABLE D'OLIGOELEMENTS ENFANTS NOURISSONS GLUCOSE 70%

A la suite de la saisine, la Commission a rendu un avis le 7 avril 2021 concluant que « Au total, compte tenu de ces divers éléments, il ressort que les critères proposés par le projet de décret de classification des poches de NPAD, ainsi que la liste proposée de matières premières et spécialités pharmaceutiques n'ont pas de pertinence clinique au regard des besoins médicaux des patients. La pertinence de la classification des poches de NPAD obtenue selon les critères proposés se pose également. La Commission propose que la DSS/DGOS se rapproche des centres labellisés en France pour revoir cette classification. La liste des matières premières et spécialités pharmaceutiques devra également être révisée en concertation avec les professionnels de santé experts des centres concernés. »

A la suite à cet avis, le projet de décret a été modifié. Désormais, il prévoit notamment **six catégories de préparations pour NPAD** définies comme suit :

« Art. R. 163-14-7. Les préparations pour la nutrition parentérale à domicile mentionnées au premier alinéa de l'article L. 162-16-4-2 **contiennent des matières premières à usage pharmaceutique parmi les classes des macronutriments, électrolytes, micronutriments, composants spécifiques et sont différenciées selon les catégories suivantes** :

1° Les préparations d'un volume d'au plus 2 250 ml ne contenant aucune matière première à usage pharmaceutique et/ou spécialités particulièrement coûteuses ;

2° Les préparations d'un volume supérieure à 2 250 ml ne contenant aucune matière première à usage pharmaceutique et/ou spécialités particulièrement coûteuse ;

3° Les préparations d'un volume d'au plus 2 250 ml contenant une ou plusieurs matières premières à usage pharmaceutique et/ou spécialités particulièrement coûteuse ;

4° Les préparations d'un volume supérieur à 2 250 ml contenant une ou plusieurs matières premières à usage pharmaceutique et/ou spécialités particulièrement coûteuse ;

5° Les préparations d'un volume d'au plus 2 250 ml contenant au moins trois matières premières à usage pharmaceutique et/ou spécialités particulièrement coûteuse ;

6° Les préparations d'un volume supérieur à 2 250 ml contenant au moins trois matières premières à usage pharmaceutique et/ou spécialités particulièrement coûteuse.

Et un arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale fixe la liste des matières premières à usage pharmaceutique et spécialités **définies comme particulièrement coûteuses au regard de leur prix d'achat et/ou l'existence de tensions d'approvisionnement** et attribue à chaque catégorie de préparations un code informatique permettant son identification. »

La liste des matières premières à usage pharmaceutiques et spécialités pharmaceutiques particulièrement coûteuses, fixée par arrêté, comprend :

ANNEXE II : liste des matières premières à usage pharmaceutiques et spécialités particulièrement coûteuses

Type de nutriment	Code ATC	Matières premières à usage pharmaceutique et spécialités correspondantes
Autres éléments	A02BA	FAMOTIDINE SOLUTION INJECTABLE

La Commission doit se prononcer à la suite de la saisine du 9 août 2021 sur :

- la classification des préparations de nutrition parentérale à domicile prévue par le décret et,
- la liste des matières premières à usage pharmaceutique et spécialités particulièrement coûteuses pouvant entrer dans leur composition.

La nutrition parentérale à domicile (NPAD) de plus de 3 mois est réservée aux patients dont l'intestin n'est pas fonctionnel, rendant la nutrition orale et/ou entérale impossible, insuffisante ou inefficace : en cas d'insuffisance intestinale chronique en rapport avec un syndrome du grêle court (< 200 cm chez l'adulte et < 80 cm chez l'enfant), un trouble de la motricité, une occlusion intestinale chronique, une fistule à haut-débit ou une entéropathie étendue. Il s'agit principalement des insuffisants intestinaux chroniques dont la nutrition est au long cours, pour la plupart à vie, avec à la marge quelques pathologies cancéreuses devant être prises en charge au-delà de 3 mois.

En 2020, douze centres adultes et six centres pédiatriques sont labellisés en France pour couvrir le territoire national. Les prescripteurs de ces centres sont les seuls habilités à poursuivre une nutrition parentérale au-delà de 3 mois. Les patients recevant une formule individualisée de nutrition parentérale à domicile (mélange ou poche qualifiée de « SLF », ou « à la carte » ou « à façon » de NPAD) relèvent d'un de ces centres. En 2021, en l'absence de registre adulte, la file active nationale de patients ayant une insuffisance intestinale chronique (comprenant à la fois des adultes et des enfants) est estimée à environ 1 500 patients (avis d'experts).

Pour les autres patients en NPAD au-delà de 3 mois, essentiellement des pathologies cancéreuses soit environ 2000 patients en 2017, la NPAD est conduite à partir des spécialités commercialisées de mélange nutritif et ne nécessite pas de poches SLF. En France, un unique établissement pharmaceutique, Baxter Façonnage, et quatre pharmacies à usage intérieur (PUI) de centres NPAD produisent, sur un rythme hebdomadaire, les poches magistrales de nutrition parentérale acheminées au domicile du patient. Par ailleurs, ces PUI ne sont pas en mesure de produire pour la totalité de leurs patients et sous-traitent environ 25% de leur production à Baxter Façonnage. La production de ces poches nécessite une expertise pharmaceutique afin d'éviter le risque d'infections lors de la préparation et de tenir compte de la galénique des mélanges nutritifs combinés (précipité phosphocalcique, déstabilisation de l'émulsion lipidique).

Pertinence des critères de la classification

Les catégories de préparations pour nutrition parentérale à domicile en vue de leur tarification par l'assurance maladie sont regroupées désormais en six classes définies selon deux critères :

- le volume de la préparation (plus ou moins de 2,5 litres)
- la présence et le nombre de *matières premières à usage pharmaceutique et/ou spécialités particulièrement coûteuse* (absence, une ou deux, trois et plus).

Cette proposition de classification n'est pas corrélée aux besoins médicaux des patients adultes et enfants éligibles à une nutrition parentérale à domicile, notamment selon leur âge, leur poids ou l'affection ou la maladie justifiant de la nutrition parentérale à domicile.

La pertinence clinique de la classification se pose également toujours.

Pour rappel, lors du premier examen, la Commission avait relevé que, d'après une projection de prescriptions estimées de formules nutritives SLF en cours pour la file active nationale NPAD chez l'adulte et chez l'enfant, au sein de la classification, il apparaît une concentration de plus de 90% des prescriptions dans une seule de quatre catégories de poche.

Tableau 1 : projection des prescriptions actuelles de NPAD par les centres affiliés (avis experts)

	≤ 2 matières premières	≥ 3 matières premières
≤ 3000 ml	Aucune formule	> 99% des enfants > 90% des adultes
> 3000 ml	Aucune formule	< 1% des enfants < 10% des adultes

Le choix du nouveau volume seuil de 2 250 ml correspond au volume médian des formules nutritives des trois principaux centres français adultes (mais pas le volume médian pédiatrique) (avis d'expert, rapport NPAD 2017). Selon les estimations d'experts, la part relative des catégories selon le volume de 2 250 ml serait la suivante :

Volume de la poche	Nutriments qualifiés de coûteux par décret		
	0	1	2 ou 3
≤ 2250 ml	30%	25%	0%
> 2250 ml	40%	<5%	0%

Deux des 6 catégories questionnent sur leur caractère différenciant. Le médicament coûteux famotidine qui est le seul non-nutriment d'une formule nutritive parentérale ne clive (et mal) qu'une partie de la pédiatrie car la prescription adulte de la cohorte nationale en famotidine est inférieure à 5%. La catégorie 0 regroupe donc presque exclusivement les adultes.

Par ailleurs, selon les experts déjà consultés pour le premier examen, il apparaît que :

- **Le nombre de matières premières proposé comme élément de définition de la catégorisation n'est pas discriminant**

Tous les ingrédients d'une formule nutritive doivent être impérativement prescrits pour couvrir les besoins nutritionnels d'un patient. Au minimum, une formule nutritive comporte les trois macronutriments, les cinq électrolytes, les deux micronutriments, soit 10 matières premières.

Le nombre moyen d'apports supplémentaires en micronutriments ou éléments spécifiques dans les formules SLF est de 4,8. Une formule nutritive SLF contient donc en moyenne une quinzaine de nutriments, ce qui ne correspond pas au seuil proposé de 2 matières premières.

- **Le volume de la poche, proposé comme élément de définition de la catégorisation, n'est pas discriminant et non cliniquement pertinent**

Ce seuil n'a pas de pertinence médicale. A partir d'une enquête sur 206 formules SLF collectées par les trois plus gros centres NPAD prenant en charge l'adulte, le volume moyen des poches a été de **2 250 mL ± 765 mL** (données rapportées par les experts).

Au-delà de 3 000 ml, il n'y a donc que peu de patients, environ 5%, ayant une pathologie exsudative nécessitant un apport hydrique et électrolytique important.

- **Il n'y a pas de lien entre volume et nombre de matières premières**

Les poches SLF doivent permettre une individualisation optimisée de la formule nutritive, liée à la pathologie. Schématiquement, pour les dysmotilités intestinales, le volume sera réduit au mieux de la faisabilité galénique de la formule. Les nutriments seront donc fortement concentrés dans la poche. Pour les pathologies exsudatives nécessitant un apport hydrique important, les nutriments seront les moins concentrés.

Pertinence clinique de la liste de matières premières et spécialités pharmaceutiques particulièrement coûteuses

La prescription d'une formule nutritive individualisée requiert d'incorporer à la poche de NPAD les nutriments quotidiennement nécessaires au patient : macronutriments (glucose, lipides et acides aminés), électrolytes (sodium, potassium, calcium, magnésium et phosphate), micronutriments (vitamines et oligoéléments) et l'eau, l'apport par composant étant spécifique à un patient donné.

La liste proposée fait référence désormais aux matières premières et spécialités pharmaceutiques particulièrement coûteuses. Il n'y a donc pas de rationnel médical à cette liste en dehors des coûts. A noter que la famotidine par voie IV, référencée dans la liste, est actuellement importée des Etats-Unis en France en raison d'une rupture d'approvisionnement internationale actuelle de la ranitidine. Dès retour à la normale, la ranitidine se substituera à la famotidine. Ces deux antisécrotoires sont utilisés pour limiter le débit journalier de stomie des patients qui ne sont pas en continuité, notamment chez l'enfant.

03 CONCLUSION

Au total, compte tenu de ces divers éléments, il ressort que **les critères proposés à visée tarifaire par le projet de décret de classification des poches de NPAD, n'ont pas de pertinence clinique au regard des besoins médicaux des patients. La pertinence de la classification des poches de NPAD obtenue selon les critères proposés se pose également.**

Toutefois l'objectif de cette classification n'étant pas manifestement de répondre à un besoin médical mais de participer à la mise en place de prix différencié, il apparaît difficile à la Commission de la transparence de se prononcer sur la pertinence de critères à une visée tarifaire.

La Commission souhaiterait être informée de la suite donnée à cet avis.