

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNEDiMTS

Mardi 12 mars 2024

1. Audition - Demande d'inscription (LPP) COMPLEAT PAEDIATRIC, Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour nutrition entérale (7302) NESTLE HEALTH SCIENCE FRANCE (avis adopté le 30/01/2024)

M. LE GRALL, Président.- On fait rentrer la société Nestlé pour l'audition. Bonjour Messieurs, Mesdames, merci de vous être connectés à l'heure. Vous avez souhaité nous faire part de vos observations à la suite de l'avis que nous avons rendu le 30 janvier dernier. Je vous propose de vous présenter, puis nous ferons un récapitulatif de l'avis que nous avons donné. Vous aurez ensuite un quart d'heure pour vous donner un récapitulatif ou faire part de vos observations et nous discuterons à la suite. Je vous passe la parole pour une présentation avant que nous lancions notre résumé de l'avis que nous avons donné.

M^{me} DIVE-POULETTY.- Bonjour. Merci de nous donner l'opportunité de répondre à cet avis. Je suis Catherine Dive-Pouletty, directrice du pôle scientifique de Nestlé Health Science France qui regroupe le réglementaire, l'accès au marché et le médical. Je laisse la parole au docteur.

M^{me} le D^r ECOCHARD-DUGELAY.- Je suis le Docteur Emmanuelle Dugelay, praticien hospitalier en gastro-pédiatrie à l'hôpital Robert Debré. Je suis la Présidente du CLAN de Robert Debré. Je coordonne aussi deux programmes de nutrition parentérale et de nutrition entérale à domicile.

M. le P^r WALRAND.- Bonjour. Professeur Stéphane Walrand, professeur des universités et praticien hospitalier au CHU de Clermont-Ferrand dans le service de nutrition clinique. Je suis aussi membre du Conseil scientifique de l'ANSES.

M. LE GRALL, Président.- Merci. On passe au résumé de l'avis que nous avons formulé, nous vous passerons la parole à la suite.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit de la denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour nutrition entérale COMPLEAT PEDIATRIC. Il s'agit d'un mélange hyperprotidique et normo-énergétique pour nutrition entérale. La particularité de ce produit est qu'il est composé de 14 % de vrais aliments qui apportent 38 % des protéines. Ce produit est sans lactose et sans gluten. Il permet de maintenir et de restaurer le bon état nutritionnel des enfants entre 1 et 16 ans dénutris ou à risque de dénutrition.

Concernant la place de la nutrition entérale à base de vrais aliments, nous avons des

recommandations qui concernent majoritairement les préparations faites maison. Selon ces recommandations, en première intention, ce sont des formules standards prêtes à l'emploi qui sont recommandées. Les préparations avec des vrais aliments pour nutrition entérale faites maison sont préconisées quand il y a des besoins spécifiques. Seule l'ESPGHAN, (Société européenne de gastro-entérologie pédiatrique, d'hépatologie et de nutrition) a émis des recommandations concernant les formules prêtes à l'emploi commercialisées avec des ingrédients à base de vrais aliments, comme COMPLEAT PEDIATRIC. Selon ces recommandations, ces produits peuvent être une alternative aux préparations à base de vrais aliments faites maison, à condition que ces aliments ne soient pas contre-indiqués. Elles précisent qu'aucune recommandation ne peut être faite concernant l'efficacité de ce type de produit. Ce sont des recommandations qui reposent sur un niveau de preuve faible.

Concernant COMPLEAT PEDIATRIC, nous avons des descriptions génériques pour les produits pour nutrition entérale sur la LPPR. Nous avons deux grandes catégories de produits : les produits normo-protidiques et normo-énergétiques, et les produits hyperprotidiques et hyper-énergétiques. Il y a deux catégories dans chaque classe en fonction de l'âge. Les produits normo-protidiques et normo-énergétique sont indiqués chez des enfants ayant des apports spontanés insuffisants par rapport aux besoins estimés. Les produits hyperprotidiques et hyper-énergétiques sont indiqués chez les enfants ayant un hypermétabolisme ou hypercatabolisme ou qui ont besoin d'une restriction hydrique.

Les caractéristiques de COMPLEAT PEDIATRIC chevauchent sur plusieurs catégories des produits qui sont sur la LPPR. Si l'on prend la valeur énergétique de COMPLEAT PEDIATRIC, il est normo-énergétiques par rapport aux définitions de la LPPR. Si l'on prend son taux de protéines, il est hyperprotidique. Concernant le taux de lipides, c'est le taux qui est préconisé chez les enfants de plus de trois ans. L'autre particularité, c'est la nature des protéines disponibles.

C'était une première demande d'inscription. L'indication revendiquée était : COMPLEAT PEDIATRIC est une formule entérale nutritionnellement complète comprenant de vrais aliments, destinée à la prise en charge nutritionnelle des enfants âgés de 1 à 16 ans présentant une dénutrition ou un risque de dénutrition en raison d'une incapacité à couvrir leurs besoins nutritionnels liés à un ou plusieurs facteurs, comme des apports spontanés insuffisants ou un

hypermétabolisme et/ou un hypercatabolisme ou une restriction hydrique.

Aucune amélioration d'ASA n'était revendiquée par rapport aux formules hyper-énergétiques et hyperprotidiques disponibles sur la LPPR.

En termes de données, on avait deux études spécifiques et on avait également sollicité un expert externe pour ce dossier.

Dans le projet d'avis du 30 janvier 2024, la commission a estimé qu'en raison du faible niveau de preuve des données spécifiques à COMPLEAT PEDIATRIC, ces données ne permettent pas de déterminer son efficacité en termes d'amélioration des troubles digestifs et de la prise de poids dans le cadre de la prise en charge de la dénutrition chez les enfants. Compte tenu de ces éléments, la commission a donné un SA insuffisant.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup. Vous avez la parole pour 15 minutes pour nous faire part de vos observations.

M^{me} DIVE-POULETTY.- On va revenir sur cet avis et présenter en trois parties les données d'efficacité, de sécurité et de tolérance en se focussant sur le cas de SEIPA, puis l'intérêt du produit. Il nous a semblé important de vous rappeler le contexte réglementaire des DADFMS.

COMPLEAT PEDIATRIC est un produit manufacturé. Il ne remplace pas du tout une alimentation faite maison puisqu'il est justement contrôlé par l'industriel et les agences qui vérifient la sécurité des aliments. C'est une denrée alimentaire et la façon dont sont évaluées ces DADFMS, c'est essentiellement sur leur composition. Elles sont basées sur des nutriments tous autorisés par l'Agence européenne de sécurité pour l'alimentation, l'équivalent de l'EMA. Tous les nutriments sont autorisés. Ensuite, la composition. Au moment de la déclaration auprès de la DGCCRF qui vérifie la conformité au règlement européen de ces produits manufacturés et pas du tout fait maison, elle vérifie également, avec le plus souvent l'aide de l'ANSES, si ce produit répond aux besoins nutritionnels de la population visée, en l'occurrence nutrition pour des enfants à partir d'un an. L'étiquette, le label et la composition ont été déposés. Cette autorité vérifie si le produit répond aux besoins nutritionnels de façon sûre, adaptée et efficace.

Pour ce faire, ils se basent sur des données publiées, sur des principes et des données bien établies qui sont acceptées par la communauté scientifique et médicale. C'est vraiment très

différent des produits de santé, puisque ce sont des aliments qui ont souvent des principes actifs ou des dispositifs originaux et évalués sur la base de données. Une fois sur le marché, exactement de la même façon qu'il y a un contrôle, avec des audits par les autorités de l'alimentation, et une vigilance qui s'appelle Nutrivigilance faite par l'ANSES, le pendant de l'ANSM. Cela nous a semblé important de vous remettre des contextes.

Je vais reprendre et paraphraser ce qui a été dit par le rapporteur, et appuyer sur les différences par rapport aux produits de NE en description générique. Pour la mise sur le marché, c'est exactement la même chose que pour nous. Ils déposent à l'ANSES, qui vérifie sur l'ensemble des nutriments si la composition est correcte. Ensuite, il y a le passage au remboursement avec une nomenclature établie en 2010 qui définit des groupes normo-énergétiques ou hyper-énergétiques et des pourcentages sur les tranches d'âge. Effectivement, on est normo-énergétiques hyperprotidique pour les enfants à partir de trois ans. C'est exactement comme pour tous les produits de nutriments, pour tous les autres produits de nutrition entérale, ANSES dans un premier temps, DGCCRF et ANSES, est-on dans le groupe, oui ou non. Les macronutriments sont regardés et les vitamines et minéraux sont contrôlés par la DGCCRF/ANSES sur la notion des quantités.

Je vais laisser la parole au Professeur Walrand pour ce qui établit la différence entre notre produit, hormis le fait qu'il n'y a pas de classe normo-énergétiques hyperprotidiques pour ces enfants, Emmanuelle Dugelay vous expliquera l'intérêt, mais des différences par rapport aux lignes génériques.

M. le P^r WALRAND.- Merci Catherine. Vous l'avez compris, la différence entre COMPLEAT PEDIATRIC et les produits génériques de nutrition entérale, c'est la qualité des macronutriments, plus spécifiquement la source de protéines. Pour définir la qualité alimentaire d'une source de protéines, notamment chez les enfants, il faut que le profil en acides aminés constitutifs de cette protéine alimentaire réponde à ce qu'on appelle la protéine de référence, c'est-à-dire la protéine qui contient des teneurs en acides aminés indispensables qui correspondent aux besoins de l'enfant pour sa croissance. Cette correspondance a été validée pour le mélange qui a été utilisé dans cette poche de nutrition entérale, donc il y a un profil en acides aminés qui répond, notamment en acides aminés indispensables, aux besoins des enfants de plus d'un an.

Il faut également vérifier que ces acides aminés soient digestibles, donc on va calculer un score qu'on appelle le PDCAAS, un score de digestibilité des acides aminés indispensables. Ce score de PDCAAS doit être supérieur à un pour considérer cette protéine de très bonne qualité, notamment pour la croissance des enfants. Ce score a été calculé pour le mélange utilisé dans cette poche COMPLETEAT PEDIATRIC et il est égal à 1,02, c'est-à-dire supérieur à 1, le seuil minimal pour cette protéine-là.

On a 93 % de protéines animales dans ce mélange, protéines animales qui répondent de façon parfaite aux besoins de l'enfant en croissance. Le mélange en lui-même, en prenant en considération les protéines végétales ajoutées dedans, a un PDCAAS > 1. Cela veut dire que la qualité nutritive au niveau protéique de COMPLETEAT PEDIATRIC est complètement équivalente aux autres produits de nutrition entérale.

M^{me} DIVE-POULETTY.- Si je résume les données qui sous-tendent l'efficacité de ce produit, c'est sur la base de la formule qui a été contrôlée par la DGCCRF avec l'aide de l'ANSES sur les apports en nutriments qui répondent aux besoins de la population visée. C'est exactement comme tous les autres produits de NE pédiatriques autorisés et remboursés en France. Il n'y a aucune différence. Il s'agit d'un produit manufacturé et pas d'un produit fait maison. En plus, l'historique d'utilisation, il est dans 13 pays, dont 11 en Europe, pour certains depuis 2018. Ce sont tous ces éléments qui sous-tendent l'efficacité du produit.

Je passe la parole au Dr Emmanuelle Ecochard-Dugelay pour faire un focus sur le cas de SEIPA de notre produit et un résumé sur la tolérance et la sécurité.

M^{me} le Dr ECOCHARD-DUGELAY.- Effectivement, comme cela a été évoqué, un certain nombre d'études ont été effectuées sur ce produit, notamment une étude qui a porté sur 43 patients et qui a rapporté un cas d'entéropathie induite par les protéines alimentaires, qu'on appelle le SEIPA. Il s'agissait d'un patient particulier, trisomique 21, qui bénéficiait déjà d'une nutrition entérale de type polymérique, mais qui n'avait jamais été diversifié oralement, comme les recommandations l'indiquent, entre 4 et 6 mois. Ce patient a présenté, dès les 50 premiers ml de produits, des symptômes digestifs à type de vomissement. Il a été étiqueté SEIPA et a rapidement été pris en charge sans séquelles.

Il faut savoir que cette entéropathie induite par les protéines alimentaires est un syndrome allergique rare et imprévisible, avec une incidence inférieure à 1 % dans la littérature. Elle peut survenir avec tous types de protéines alimentaires, qu'elles soient données oralement ou par voie entérale. Dans la plupart des cas, ce sont des protéines à base de lait ou de soja qui sont plus souvent incriminées dans les SEIPA. Spécifiquement dans ce cadre-là, cet enfant n'avait pas eu de diversification et cette réaction allergique aurait pu survenir avec une alimentation orale ou avec un autre produit de nutrition entérale.

Normalement, la plupart des enfants qui ont une nutrition entérale ont également une alimentation orale en parallèle de la nutrition entérale. Ce n'était pas le cas ici, c'est pour cela qu'il n'y avait pas eu de dépistage allergique auparavant.

Concernant les données de tolérance, la principale problématique pour le clinicien est d'apporter un produit avec le maximum de calories dans un volume parfois contraint, sans compromettre la tolérance digestive. Le produit COMPLEAT PEDIATRIC a un profil de tolérance similaire à tous les autres produits de nutrition entérale, une tolérance tout à fait égale. Elle est également difficile à prévoir, comme pour les autres produits. C'est pour cela que c'est important pour le clinicien d'avoir des alternatives de prescription, d'avoir une offre variée parce qu'on est parfois face à des patients qui ne tolèrent pas tel ou tel produit et qui vont pouvoir tolérer un produit qui, en plus, est assez innovant puisqu'il a des protéines de source variée, ce qui n'est pas le cas des autres produits actuellement sur le marché.

Comme toute diversification alimentaire peut entraîner un SEIPA, il faut bien comprendre que le cas rapporté précédemment aurait pu survenir avec n'importe quel autre produit. Pour répondre à cette problématique particulière de risque allergique, le laboratoire propose de rajouter une mention sur l'étiquette de son produit de type « En l'absence de diversification préalable, il est préconisé d'introduire le produit progressivement ».

Pour poursuivre sur l'intérêt d'un tel produit avec de vrais aliments, c'est un produit qui répond véritablement à une attente des patients actuellement, sous l'influence de divers phénomènes extérieurs, à la fois de la société, etc. C'est une vraie attente des patients. Les cliniciens prescripteurs, pour répondre à cette demande, ont besoin d'avoir des produits manufacturés,

contrôlés, testés et efficaces, qui peuvent être donnés à ces patients sans demande de produits à base d'autres choses, uniquement que des protéines de lait. C'est important d'avoir cette diversité de prescriptions. Compte tenu de ce qu'a dit le Professeur Walrand tout à l'heure, on observe que les vrais aliments ont une tolérance digestive cliniquement meilleure au quotidien, c'est ce que l'on observe dans nos consultations, donc cette diversité des sources protéines du COMPLEAT PEDIATRIC en fait un produit très intéressant.

L'autre originalité de ce produit tient aussi au fait qu'il est dans une gamme qui n'existe pas actuellement, la gamme normo-énergétique hyperprotéique. Actuellement, en pédiatrie, on n'a pas de produits de cette gamme-là. Il est normo-énergétique parce que, selon le réglementaire, il est à 1,2 Kcal/ml. C'est un petit peu plus que les produits qui sont tous iso-caloriques, 1 Kcal/ml. Il y a 20 % d'énergie en plus dans ce produit normo-énergétiques et hyperprotéiques, parce que 12 % de protéines, ce qui le place dans la catégorie des 11-13 % des produits hyper-énergétiques. C'est un produit très intéressant pour les patients qui ont des besoins caloriques avec une restriction volumique et éventuellement des besoins protéiques accrus dans des situations d'hypercatabolisme, par exemple, ce qu'on peut observer assez régulièrement en pédiatrie chez les enfants qui ont des maladies chroniques.

M^{me} DIVE-POULETTY.- Je reprends la parole pour l'indication proposée. On va s'aligner sur la recommandation de l'expert de la HAS qui proposait à partir de 3 ans. Il est partout commercialisé dans le monde à partir d'un an. Au regard de l'ANSES, il n'y a pas de problème. On comprend très bien sa recommandation.

Concernant le libellé d'indication repris dans l'avis, on s'était exactement aligné sur les lignes génériques concernant les produits hyperprotéiques. Vous avez le copier-coller de tout ce qui est hyperprotéique aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. On voit que c'est vraiment lié à la notion d'hyperprotéique de ce type d'indication. Effectivement, les pratiques ont changé. Ces patients sont prescrits avec un démarrage à l'hôpital, suivis à l'hôpital par des cliniciens experts dans le domaine. L'élément le plus marquant, c'est que ce sont des patients qui nécessitent une administration de produits hyperprotéiques. Pour simplifier et pour rester en ligne avec les lignes génériques, on propose de remplacer par des patients nécessitant l'administration d'un produit hyperprotéique, ce qui est plus simple.

Si je résume et conclue sur le produit, COMPLEAT PEDIATRIC a une efficacité, une sécurité et une tolérance comparables au produit de NE pédiatrie. Il apporte une innovation intéressante pour la prise en charge de ces enfants sans équivalent pour le marché. Quand on dépose un produit de remboursement et un dossier d'un produit qu'on souhaite commercialiser, on demande toujours l'avis du clinicien pour savoir si cela a un intérêt pour lui par rapport à l'énergie en protéines qui est non couvert, comme l'a dit le Docteur Emmanuelle Dugelay, ainsi que sur la diversité d'apport en aliments intéressante pour les patients et pour le clinicien. La proposition d'indication, c'est ce que j'ai déjà dit, à partir de 3 ans, nécessitant l'administration d'un produit de nutrition entérale hyperprotidique et de rajouter, sans diversification préalable, introduire le produit progressivement.

En résumé, par rapport à l'avis du 16 et des propositions additionnelles, on demande un service attendu suffisant. Une ASA V en comparaison de la ligne des produits qu'ils vont remplacer, c'est-à-dire les hyperprotidiques. Comme il n'existe pas de HPNE, ce sont forcément les HPHE. COMPLEAT PEDIATRIC propose un apport en énergie et en protéines non couvert par la nomenclature et une diversité d'apport en aliments qui rend sa formule innovante et répond à une demande des aidants.

En proposition additionnelle, c'est sans diversification préalable, introduire le produit progressivement. On a noté que l'expert de la HAS avait recommandé de suivre le produit. On est tout à fait d'accord pour mettre en place une étude observationnelle pour recueillir les données d'efficacité et de tolérance chez ces patients.

Je vous remercie pour votre attention et nous serons heureux de répondre à vos questions.

M. LE GRALL, Président.- Merci, Mesdames et Monsieur. Merci de cette audition. Je passe la parole à ceux qui souhaitent vous poser des questions. Je laisse la présidence quelques minutes, puisque j'ai une obligation, à Monsieur Amabile.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Bonjour à tous. Est-ce qu'il y a des questions concernant ce produit COMPLEAT PEDIATRIC en salle ou à distance ? Hubert.

M. GALMICHE.- Merci pour votre présentation. Vous avez annoncé, je crois que c'est Madame Dugelay qui expliquait qu'il y avait une meilleure tolérance des protéines quand c'était sous une

forme naturelle. C'est l'intérêt des produits avec des vrais aliments, tel que c'est expliqué pour le produit dont on parle. J'imagine que ce n'est pas sur la base des deux études qui ont été fournies que vous pouvez l'argumenter. C'est sur la base de quelles données vous vous fondez pour dire ça, outre l'expérience particulière du clinicien qu'on peut comprendre ? De quelles données vous disposez pour montrer ça ?

M^{me} le D^r ECOCHARD-DUGELAY.- Effectivement, il y a la littérature parce que produit est utilisé dans très nombreux pays, notamment européens. La littérature incite à penser qu'il y a une meilleure tolérance. Il y a surtout mon expérience de clinicien. C'était ce que je voulais vous transmettre aujourd'hui. Je suis environ 400 patients en nutrition entérale à domicile actuellement. Parmi ces patients, un bon nombre de familles refusent d'utiliser des produits de nutrition entérale à base de protéines de lait et font de l'alimentation maison qui n'est pas du tout contrôlée avec un risque infectieux majeur. Ce sont des patients qui, sur le plan digestif, peuvent parfois mieux tolérer ces protéines issues de l'alimentation. C'est là-dessus que je basais mon discours, en restant prudente. C'est pour cela qu'il y a une étude observationnelle qui est proposée. Cliniquement, on observe que plus un enfant a une diversification alimentaire riche, meilleure est sa tolérance digestive. C'est valable aussi pour les enfants qui n'ont pas de nutrition entérale.

Le professeur Walrand, sur le PDCAAS, aura peut-être des réponses additionnelles à vous apporter sur la digestibilité de ce type de protéines.

M. le P^r WALRAND.- De toute façon, c'est une donnée assez générale en nutrition.

M^{me} DIVE-POULETTY.- Je voulais rajouter un point. Au regard des données, on ne revendique aucune supériorité sur la tolérance. On est bien conscient que la notion de données sur la tolérance était faible. C'est une expérience de cliniciens, mais les données sont faibles et on ne revendique aucune supériorité de tolérance.

M. le P^r WALRAND.- Je voulais rajouter par rapport à ce que disait Emmanuel, c'est qu'il est classiquement reconnu en nutrition qu'un mélange de protéines est toujours mieux toléré qu'une protéine seule, pour des raisons digestives. Si on prend l'exemple de la caséine, elle coagule beaucoup dans l'estomac et elle n'est pas absorbée de la même façon qu'un mélange de

protéines qui évite cette coagulation ou qui la réduit. Aussi pour des raisons microbiotiques, on sait que le microbiote est très friand de mélange de protéines sur du long terme plutôt qu'une protéine seule. La dernière raison est une raison métabolique qui serait longue à vous exposer ici. Une fois qu'on a digéré les acides aminés, c'est toujours mieux d'avoir un mélange de protéines qui va lisser le profil dans l'acide aminé et éviter d'apporter des acides aminés, notamment non indispensables, en trop grande quantité, ce qui est le cas lorsqu'on apporte toujours la même protéine.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- J'ai une question. Si vous ne vous revendiquez pas d'amélioration en termes de tolérance, quel est l'intérêt du produit ? La diversification en protéines, est-ce que c'est suffisant pour revendiquer que c'est un produit un peu différent des autres ?

M^{me} DIVE-POULETTY.- Je vais démarrer et je reprends un peu ce qu'a dit Emmanuelle Dugelay. Il y a deux aspects. Il y a effectivement le fait qu'il y a des vrais aliments qui, même si on n'a pas de données de tolérance, il y a une demande patient importante à laquelle fait face le clinicien de cette demande. Si les produits ont exactement la même qualité nutritive que les autres produits de nutrition entérale, pourquoi ne pas répondre à cette demande, surtout qu'elle en facilite l'observance qui est parfois compliquée à répondre pour un clinicien. C'est le premier aspect pour les vrais aliments.

L'autre aspect non négligeable, c'est qu'aujourd'hui, il n'existe pas de produits normo-énergétiques hyperprotidiques, comme l'a expliqué le Docteur Dugelay, intéressants pour les patients parce que cela permet de jongler de façon plus pratique au quotidien et qu'il a 20 % de plus par rapport aux iso est hyperprotidique.

M^{me} le D^r ECOCHARD-DUGELAY.- Effectivement, actuellement, on n'a que deux gammes de produits, les iso-caloriques à 1 Kcal/ml et les hyper-énergétiques à 1,5. On a beaucoup de patients pour qui on est obligé de jongler pour leur apporter un produit au milieu, c'est-à-dire avec à peu près 1,2 ou 1,3 Kcal/ml parce qu'on sait que ce sera mieux toléré que l'hyper-énergétique qui a souvent de gros problèmes de tolérance chez l'enfant. C'est largement publié. On est entre ces deux gammes. L'intérêt de ce produit, c'est que c'est un produit qui se situe entre les deux. C'est

un produit réglementairement normo-énergétiques, mais qui est quand même à 20 % de calories supplémentaires par millilitre. C'est très intéressant pour nous, au quotidien, d'avoir un produit tout fait et ne pas avoir à faire des mélanges ou des calculs qui nous obligent parfois à déconditionner les poches, etc., à domicile, ce qui rend les choses très compliquées. C'est un produit contrôlé qui est déjà à un niveau énergétique très intéressant.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Merci pour cette information.

M^{me} DIOP.- Est-ce qu'il y a des études pour prouver ce que vous venez de dire ?

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Est-ce qu'il a des études pour prouver ce que vous venez de dire sur l'intérêt qu'on voit bien en pratique, en termes de nutrition pour l'enfant et de gain de poids et d'amélioration de l'état nutritionnel ?

M^{me} DIVE-POULETTY.- Pour tout ce qui est apport nutritionnel, comme je vous l'ai expliqué, oui, il y a un tas de données. C'est l'ANSES qui vérifie que ce rapport de protéines et d'énergie est compatible. Dans ce qui est aujourd'hui autorisé, en termes d'énergie, on est dans le range. Dans le terme de protéines, on est dans le range. C'est juste une combinaison qui, comme l'expliquait Emmanuelle, est aujourd'hui faite à l'hôpital en ad hoc pour les patients. Le fait de montrer qu'il y a un regain de nutrition quand on apporte des nutriments, c'est quelque chose qui, aujourd'hui, est bien établi par les scientifiques et les données médicales en général.

M^{me} le D^r ECOCHARD-DUGELAY.- Il répond au cahier des charges de tous les autres produits de nutrition entérale. Il n'y a pas de raison de penser qu'ils seraient moins efficaces. Encore une fois, on ne revendique pas qu'ils soient plus efficaces. Il est très intéressant d'un point de vue de la conception des sources variées de protéines et il est exactement dans les mêmes ranges que tous les autres produits manufacturés de nutrition entérale. Il répond exactement au même cahier des charges.

M^{me} DIVE-POULETTY.- En d'autres termes, pour les autres produits de nutrition entérale, on ne leur demande pas des études cliniques parce qu'ils apportent des nutriments, l'énergie et les protéines de la même façon. C'est exactement la même chose. C'est un produit manufacturé. Je pense que la confusion, quand j'ai entendu le rapporteur au début, c'est que ce n'est pas un produit fait maison. Il est complètement contrôlé, il est manufacturé. Effectivement, pour un

produit fait maison, on serait en droit, comme le demandent les recommandations, d'avoir un niveau faible parce que c'est une chose qui est non maîtrisée, non contrôlée, ce qui n'est pas le cas avec un produit manufacturé.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Merci. Est-ce qu'il y a d'autres questions en salle ? Je pense qu'on a atteint le temps qui vous était imparti pour cette partie de la discussion. Merci beaucoup pour toutes ces éclaircissements, nous allons maintenant délibérer, en dehors de votre présence. Bonne journée.

M^{me} DIVE-POULETTY.- Merci pour votre écoute et vos questions. Au revoir.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Je vous laisse la parole si vous avez des questions. Je ne sais pas si Madame Sauvant est là.

M^{me} le D^r SAUVANT.- J'ai bien écouté l'audition. Ce qui est assez intéressant, on voit que leur discours est assez variable. Ils voulaient avoir un produit supérieur aux autres. À la fin, j'ai l'impression qu'ils ont changé le discours en disant « on fait la même chose, on veut un service attendu suffisant ». La demande première, ils voulaient un IV par rapport aux autres.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Ils ont toujours revendiqué V.

M^{me} le D^r SAUVANT.- Très bien. Il me semble que je n'étais pas là lorsque ce dossier est passé lors de la dernière audition. Le service attendu avait été noté insuffisant parce qu'on n'avait pas de preuves scientifiques et des études de bonne qualité, c'est bien ça ?

Une chef de projet, pour la HAS.- On avait deux études spécifiques, mais elles étaient de faible niveau de preuve parce que le suivi portait sur 19 patients à sept jours pour l'un et 43 patients à un mois de suivi pour l'autre.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- C'étaient des suivis très courts, sept jours ou un mois.

M^{me} le D^r SAUVANT.- Est-ce qu'ils ont apporté des preuves ? Il ne me semble pas qu'on avait vu ça. Ils n'ont pas apporté de preuves comme quoi leur produit était sur les mêmes bases que les autres produits. Là, c'est le discours qu'ils ont un petit peu tenu. Ils ont dit, on a fait la même chose, on a juste rajouté une cerise sur le gâteau.

Une chef de projet, pour la HAS.- On n'avait pas de données comparatives.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Françoise Vieren.

M^{me} VIEREN.- Ce qui m'embête, par rapport au score de la PDCAAS, cette norme doit être supérieure à 1, ensuite, ils ont parlé des iso et des hyper. En l'occurrence, il me semblait qu'ils se plaçaient à 1,0 quelque chose. Leur argument, c'était de dire que l'iso, c'était 1,1 et hyper, c'était 1,5. Or, ils sont à 1,05, donc leur argument d'avoir une valeur ajoutée intermédiaire n'est pas cohérent.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ce sont deux choses différentes. 1,02, c'était pour évaluer la qualité des acides aminés. On n'a pas de spécifications et pas de normes pour ça. C'était par rapport à l'énergie, je pense. Les normo-énergétiques qui sont sur la LPPR, la fourchette est de 0,8 à 1,2, donc l'expert dit que les produits disponibles sont plutôt à 1 et que celui-ci est à 1,2. Même si c'est 1,2, bornes incluses, on est dans la catégorie normo-énergétique.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Françoise.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- J'ai trouvé qu'ils avaient une excellente défense parce qu'ils ont un produit qui montre une équivalence sur la composition avec ce qui existe sur les lignes génériques, sauf qu'ils ne peuvent pas s'inscrire en ligne générique. Je trouve que leur défense est très bien organisée. Ils disent qu'ils ne demandent pas de supériorité, mais comme la ligne générique sur les normo-énergétiques et les hyperprotidique n'existent pas, on est obligé de faire un dépôt en nom de marque. Finalement, on met la même chose, mais pas les mêmes quantités et les mêmes natures de protides dans les flacons, donc ça nous aide. Je trouve que cette défense est très bien, même si les études qu'ils ont montrées n'étaient pas bonnes. Ils ne regardaient pas ce que ça faisait en positif sur les patients puisque de toute façon, les études étaient très courtes et ils avaient des arguments extrêmement mauvais dans le suivi, qui étaient un peu moins de diarrhée ou un peu plus de régurgitation ou pas. Je trouve que la défense en tant que telle sur ce qu'est le produit, je trouve qu'elle est très entendable personnellement, alors que je n'étais pas du tout d'accord au premier passage du dossier.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Pascal, puis Nawale.

M. le P^r SELLIER, Vice-Président.- À l'inverse, je suis assez choqué par la défense de Nestlé qui reste dans sa culture d'entreprise depuis 50 ans, en disant que tout ce qui est industriel, c'est

mieux que ce qui se fait à la maison. C'est un procès d'intention qui est fait aux familles en disant que ce n'est pas très bien contrôlé, qu'il y a des risques d'intoxication, etc. Bref, les parents sont absolument en dessous de tout et font tout pour que leurs enfants se portent mal. Ce n'est pas un discours entendable, d'autant plus que Nestlé a un passé un peu compliqué. Il y a une quarantaine d'années, ils ont eu des procès qui leur ont coûté extrêmement cher quand ils ont incité toutes les femmes africaines à ne plus allaiter leurs enfants parce que les poudres de lait de Nestlé étaient bien supérieures et il y avait beaucoup moins de risques d'intoxication, avec des conséquences assez compliquées qui sont arrivées.

On retrouve la culture d'entreprises de Nestlé. Je ne nie pas du tout qu'ils sont équivalents aux autres. En l'occurrence, cet argument systématique de dire que la nourriture industrielle, c'est mieux que la nourriture naturelle, c'est un peu choquant à une période où, pour l'écologie, ce n'est pas très défendable. En entérale, le fait qu'il y ait du poulet, de l'orange, de la carotte et des petits pois, c'est très bien, mais apparemment, le goût n'apparaît pas, mais c'est très important aussi d'éduquer les enfants. Le produit en lui-même, même s'il y a très peu de preuves, on peut mettre qu'il est sans danger. Pour le reste, je ne suis pas du tout d'accord.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Nawale.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- J'avais une question sur l'argument qu'ils ont utilisé concernant l'équivalence. Vers la fin de leur audition, il y avait la notion qu'ils étaient dans les mêmes ranges de compositions que les autres produits, donc j'avais une question. Est-ce que cette notion d'équivalence est étayée dans le dossier ou pas ? Merci.

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est une composition nutritionnelle. Ils sont sur plusieurs catégories, donc ils ne peuvent pas être inscrits sous description générique, d'où un dépôt de dossier en inscription sous nom de marque parce que la LPPR ne prévoit pas de ligne pour l'inscription de ce genre de produit qui sort un peu des normes prédéfinies.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Indépendamment du côté administratif, est-ce que la composition est équivalente ou pas ?

M. GALMICHE.- Attention, les lignes génériques ne sont pas qu'administratives. Cela a été défini sur la base de données clinique, d'une analyse de littérature, de l'analyse d'un groupe d'experts.

Ce n'est pas récent et ce n'est pas qu'administratif. Attention, la définition des lignes telles qu'elles existent aujourd'hui est basée sur des données scientifiques.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Pour ma compréhension personnelle, on ne peut pas considérer que c'est équivalent au sens de ce qui a été déterminé techniquement en termes de composition ?

M. GALMICHE.- C'est pour cela qu'on est dans l'attente, pour un produit qui ne peut pas s'insérer dans toute la nomenclature existante, d'avoir des études nous montrant l'intérêt du produit en termes de tolérance, d'efficacité, de digestion, et qu'on se pose ces questions-là. C'est pour cela qu'ils sont obligés de déposer un dossier en nom de marque parce qu'il ne rentre dans aucune des cases. Comme dans tout produit qui ne rentre dans aucune des cases des lignes génériques de la nomenclature, on lui demande de déposer un argumentaire avec des données scientifiques permettant de montrer l'intérêt du produit par rapport au contexte. C'est la même chose que ce que vous avez vu tout à l'heure quand on a discuté d'autres dispositifs. C'est la même chose.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Merci, c'est plus clair.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Je voudrais rebondir justement parce que les gens de Nestlé nous ont dit qu'ils voulaient un SA suffisant, une ASA V, mais ils veulent une ASA V par rapport au HP-HE. Ils ne sont pas hyper-énergétiques. Ils ont zéro donnée prouvant qu'ils sont équivalents à cette ligne-là, on est d'accord ?

Une chef de projet, pour la HAS.- L'expert qu'on a sollicité, on lui avait demandé comme le produit est normo-énergétique, est-ce qu'on pouvait le préconiser chez des enfants qui ont besoin d'une restriction hydrique ? Elle avait répondu non puisque c'est quasi iso-calorique. Pour l'une des indications des hyperprotidiques et hyper-énergiques, elle dit que cela ne convient pas à ce produit.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Si on voulait être empathique avec Nestlé, il faudrait prendre quoi comme comparateur ? Il n'y en a aucun qui correspond en réalité.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il n'y en a aucun qui correspond en réalité. L'expert nous avait dit qu'elle ne préconisait pas ce produit pour ce genre d'indication. On avait proposé de prendre les indications des normo-protidiques et normo-énergétiques. Si on prend ces indications,

logiquement, en comparateur, il faut prendre les normo-protidiques et les normo-énergétiques.

M^{me} VIEREN.- Dans ces cas-là, si je comprends bien, cela veut dire que l'indication est limitée à une problématique de malabsorption.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Non, il n'y a pas de malabsorption, ce sont juste les apports insuffisants.

Une chef de projet, pour la HAS.- Dénutrition ou risque de dénutrition, on n'est pas dans le volet de malabsorption.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Est-ce que tout le monde est au clair sur cette question qui est assez compliquée ? Je suis assez d'accord avec Françoise, je trouve qu'ils ont été assez bons sur la composition, même si c'était un peu fouillis. On va passer au vote, si vous êtes d'accord, si on garde notre avis de la dernière fois ou si on le change.

M^{me} le D^r SAUVANT.- Juste une dernière question. Si le comparateur, c'est le iso-proteïque, iso-calorique, par contre, leur défense est entendable. Je suis tout à fait d'accord sur le fait maison, ça reste très bien fait, surtout quand c'est accompagné par des diététiciens. Effectivement, ça va être dur de dire qu'ils ne sont pas comparables si l'on part sur le comparateur iso-proteïque, iso-calorique. Ça dépend, pour la première partie du vote, si l'on maintient notre avis de la dernière séance ou pas, en tout cas pour moi.

M. le P^r SELLIER, Vice-Président.- Si l'on change le comparateur, ce n'est pas celui qu'ils demandent, c'est nous qui imposons ce comparateur pour les rendre compatibles. Ça ne me choque pas, mais ce n'est pas leur demande. Si l'on change le comparateur, évidemment, ça peut être un avis suffisant, tout à fait.

M^{me} le D^r SAUVANT.- C'était un peu l'idée, mais est-ce qu'on peut le faire ?

M^{me} MARGUERITE.- Si c'est un non-maintien de l'avis, on revote comme c'est au premier examen, donc on reparle de l'indication, on reparle du comparateur. Si on maintient l'avis, c'est insuffisant à l'identique de la dernière fois.

M. le P^r SELLIER, Vice-Président.- C'est quand même un comble. Ils demandent un comparateur qui n'est pas bon et qui renverrait un avis insuffisant, ce qu'on a fait la fois dernière. Et là, on dit

qu'on va changer le comparateur, ce n'est pas le vôtre, mais le nôtre, pourquoi pas, mais on n'est pas industriel, pour qu'ils aient un avis suffisant. Ça me semble bizarre, c'est tout. Après, on fait ce qu'on veut, la commission est totalement libre.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Hubert précise bien que ce n'est pas à nous de nous adapter à la demande de l'industriel. Si on pense que la demande n'est pas logique, on n'est pas obligé de faire rentrer le truc. Je pense toujours aux malades. J'avais l'impression que ça avait un petit intérêt pour la diversification. Il y a zéro preuve, bien entendu, mais en écoutant les cliniciens en parler, j'ai eu le sentiment que ça pouvait avoir un petit intérêt.

M^{me} COSTAGLIOLA.- Un intérêt théorique.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Oui, je suis d'accord, Dominique. En même temps, je ne suis pas sûr que ce soit un truc super dangereux.

M. le P^r SELLIER, Vice-Président.- Pourquoi en nom de marque s'ils sont équivalents aux autres ?

M^{me} COSTAGLIOLA.- Ils n'ont pas le droit de faire autrement.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- On va voter, ce sera plus simple. On verra où on en est. Monsieur Cornu.

M. le P^r CORNU.- S'il y avait dans l'idée de mettre un avis suffisant, en rendant ce qui a été dit en association et complété par une étude de post-inscription pour qu'ils prouvent la supériorité.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Avec une ASA V, il n'y aura jamais d'étude de post-inscription. Ils nous ont donné des études avec 30 malades. Je pense que ce n'est absolument pas réaliste. Votons.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- 9 maintiens, 11 contre le maintien et 2 abstentions.

M. le P^r SELLIER, Vice-Président.- Je peux donner une explication de vote, ça a l'air de vous troubler. J'ai demandé un non-maintien parce qu'on change de comparateur. Ce n'est plus la même demande que la première fois où on avait voté insuffisant. Je suis prêt à voter, je ne le cache pas, suffisant avec un autre comparateur, mais on n'est plus dans la même problématique

que la fois dernière.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- On considère que c'est un avis suffisant. Ils ont demandé une ASA V, on donne une ASA V. La seule question, c'est celle de l'indication. Ils ont demandé qu'on restreigne aux enfants de plus de 3 ans. On retire la revendication initiale des enfants de 1 à 16 ans, donc c'est 3 à 16 ans, présentant une dénutrition ou un risque de dénutrition.

Une chef de projet, pour la HAS.- J'ai mis en deuxième ligne l'indication qu'ils ont revendiquée à l'audition, c'est-à-dire à partir de 3 ans nécessitant l'administration d'un produit de nutrition entérale hyperprotidique, sans diversification préalable, introduire le produit progressivement, mais quand c'est un produit de nutrition entérale hyperprotidique, on n'a pas que hyperprotidique, c'est hyper-énergétique et hyperprotidique sur la LPPR.

M^{me} le D^r SAUVANT.- Si on change le comparateur et qu'on passe sur de l'iso, est-ce qu'on met cette administration ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Si on reste sur iso-calorique, on serait plus dans les apports spontanés insuffisants. C'est l'indication de la LPPR.

M^{me} MARGUERITE.- C'est ce qui est proposé. On propose de nous caler sur les normaux énergétiques normo-protidiques parce que c'est ce qui colle le plus avec ce produit-là.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Donc, on enlève hypermétabolisme et hypercatabolisme. On est d'accord ?

M^{me} le D^r SAUVANT.- Oui, tout à fait. Et surtout la restriction hydrique.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- D'accord. On résume l'indication : enfants âgés de 3 à 16 ans ayant une dénutrition ou un risque de dénutrition avec des apports spontanés insuffisants – on élimine hypermétabolisme et hypercatabolisme – nécessitant une restriction hydrique aussi, c'est ça ?

Une chef de projet, pour la HAS.- On enlève la restriction hydrique.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- On prend la dernière ligne, la proposition d'indication qui reste. Tout le monde est d'accord ? On donne une ASA V. Les comparateurs, mélanges polymériques normo-protidiques et normo-énergétiques et ASA V, et pas d'étude. Est-ce que tout

le monde est d'accord avec cette dernière indication ? Qui s'oppose ? Qui s'abstient ?

On va voter l'ASA. On vous a donné l'indication. Comme on a changé le comparateur, on peut voter ASA I, II, III, IV ou V.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- 16 ASA V et 6 abstentions. C'est une ASA V.

M. LE GRALL, Président.- Merci.