

Avis de la Commission

11 juin 2003

Produits : **PEPTAMEN[®]**
 PEPTAMEN HN[®]
 aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales pour nutrition entérale

Conditionnement : Poches souples de 500 ml

Fabricant et demandeur : **NESTLE CLINICAL NUTRITION France**

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
--

Secrétariat de la Commission : **AFSSaPS – Unité des Dispositifs Médicaux**

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ Description

Les nutriments pour nutrition entérale (administrés par sonde) sont des Aliments Diététiques Destinés à des Fins Médicales Spéciales (ADDFMS). Sur la liste des produits et prestations remboursables, ils sont classés en 3 catégories :

- *Nutriments standards* (1 kcal/ml) normoprotidiques ou riches en protéines, avec ou sans fibres.
- *Nutriments hyperénergétiques* (supérieur ou égal à 1,2 kcal/ml) normoprotidiques ou riches en protéines, avec ou sans fibres.
- *Nutriments spécifiques*, élémentaires ou semi élémentaires (supérieur ou égal à 1 kcal/ml) avec ou sans fibres.

Peptamen[®] et Peptamen HN[®] sont des nutriments semi-élémentaires à base de peptides issus du lactosérum et riches en triglycérides à chaînes moyennes (TCM).

Peptamen[®] est un nutriment **isocalorique** (1 kcal/ml), **normoprotidique** (16% de l'apport énergétique sous forme de protéines), sans fibre.

Peptamen HN[®] est un nutriment **hyperénergétique** (1,3 kcal/ml), **hyperprotidique** (20 % de l'apport énergétique sous forme de protéines), sans fibre.

Ils ne contiennent ni lactose, ni gluten.

Les deux produits sont conformes à la directive 1999/21/CE relative aux ADDFMS.

Peptamen[®] et Peptamen HN[®] correspondent à la ligne «**Nutriments spécifiques, élémentaires ou semi élémentaires (supérieur ou égal à 1 kcal/ml) avec ou sans fibres**». Code 101 D04.33.

■ Fonctions assurées

Maintien et restauration de l'état nutritionnel des patients dont les besoins ne peuvent être couverts par une alimentation normale.

■ Applications

La nutrition entérale est indiquée chez des patients dont le tube digestif demeure fonctionnel mais qui ne peuvent se nourrir normalement pour des raisons mécaniques (obstruction du tube digestif, difficultés de déglutition), ou parce qu'ils ont des besoins accrus en certains nutriments.

Actuellement, la prise en charge des nutriments pour nutrition entérale à domicile est réservée aux patients associant un état de dénutrition avéré (avec perte de poids de 5 % ou plus par rapport au poids initial), ou un risque de dénutrition, liée à :

- une pathologie digestive,
- ou une pathologie extradiigestive : maladies cancéreuses cachectisantes, maladies neurologiques cachectisantes et entraînant des troubles de déglutition, maladies infectieuses chroniques, suites de chirurgie cardiaque, affections dermatologiques, insuffisances respiratoires et rénales chroniques, retards de croissance et anomalies héréditaires du métabolisme chez l'enfant.

La demande d'inscription précise que Peptamen[®] et Peptamen HN[®] sont plus particulièrement indiqués dans les malabsorptions (pancréatites aiguës et chroniques, maladie de Crohn), intolérances digestives et maladies neurologiques avec troubles de la déglutition (vidange gastrique, maladies neurologiques cachectisantes, diarrhée, intolérance à la nutrition polymérique), stress métabolique (cancers digestifs, chirurgie cancéreuse, chirurgie traumatique).

■ Modalités d'utilisation

La demande d'inscription prévoit l'utilisation dans les conditions d'utilisation et de prescription décrites sur la liste des produits et prestations.

■ Durée de vie

La durée de péremption de Peptamen[®] et Peptamen HN[®] est de 12 mois.

II – Service rendu

1. Caractère de gravité

La dénutrition résulte de la conjonction de modifications des apports nutritionnels et de perturbations métaboliques.

La dénutrition retentit sur les grandes fonctions vitales et représente un facteur majeur de morbidité et de 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 dénutrition est susceptible d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Elle peut engager le pronostic vital.

2 Rapport performances/risques

Performances

De très nombreux travaux ont démontré l'efficacité nutritionnelle de l'alimentation entérale chez les patients dénutris.

12 essais cliniques concernant Peptamen[®] sont présentés dans le dossier.
Aucune étude spécifique de Peptamen[®] HN est présentée dans le dossier.

En raison du choix du comparateur jugé inadéquat, deux études n'ont pas été retenues :

- Une étude comparant l'efficacité, la sécurité, le coût et l'impact d'une prise en charge rapide par nutrition entérale (Peptamen[®]) et d'une prise en charge par nutrition parentérale dans une pancréatite aiguë.
- Une étude comparant la nutrition entérale (Peptamen[®]) et la corticothérapie dans la maladie de Crohn.

Les 10 autres études sont comparatives et les comparateurs utilisés sont variables :

- Nutriments à base de protéines entières
- Nutriments à base d'acides aminés libres
- Nutriments à base de caséine
- Nutriments ayant un profil lipidique différent
- Absence de nutrition artificielle

Borlase et al. 1992¹

Etude prospective, comparative, randomisée, réalisée chez 16 patients, d'une durée de 7 jours, de niveau de preuve 2².

Objectif : Comparer la tolérance de 2 formules de nutrition entérale, à base d'acides aminés libres (Vivonex[®] Ten) et à base de peptides (Peptamen[®]).

Patients : sujets âgés en situation critique ayant une hypoalbuminémie sévère.

Résultats :

- Les données de tolérance (perturbations gastro-intestinales et diarrhées) sont similaires dans les 2 groupes.
- Pas de modification de l'albuminémie.
- La durée d'hospitalisation est similaire dans les 2 groupes.
- Le taux de leucocytes est similaire dans les 2 groupes.
- L'observance est identique dans les 2 groupes.

Conclusion : la tolérance est similaire entre le nutriment à base d'acides aminés et Peptamen[®].

Donald et al. 1994³

Etude prospective, comparative, randomisée, réalisée chez 20 patients, d'une durée de 8 jours, de niveau de preuve 2².

Objectif principal : Comparer le statut nutritionnel chez des patients recevant 2 produits de nutrition différents : un produit à base de peptides (Peptamen[®]) et un à base d'acides aminés libres (Vivonex[®] Ten).

Objectif secondaire : comparer la tolérance.

Patients : sujets en postopératoire atteints de pathologies digestives.

Résultats :

- Les modifications de concentrations en préalbumine et cholestérol sont significativement plus importantes dans le groupe Peptamen[®], par rapport au groupe Vivonex[®]. En revanche, pour la transferrine il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes.
- La tolérance gastro-intestinale est similaire dans les 2 groupes.
- La perte de poids est similaire dans les 2 groupes.

Conclusion : Les deux paramètres nutritionnels, préalbumine et cholestérol, sont significativement améliorés avec Peptamen[®] chez les 10 patients ayant reçu le produit. Les autres résultats sont similaires entre les 2 groupes.

Feller et al. 1990⁴

Etude prospective, comparative, randomisée en cross-over, réalisée chez 10 patients, d'une durée de 8 semaines, de niveau de preuve 2².

Objectif : comparer les effets, sur les protéines plasmatiques nutritionnelles (transferrine, albumine, RBP – Retinol Binding Protein), de 3 formules de nutrition entérale : à base de protéines entières (Isocal[®]), de peptides (Peptamen[®]) ou d'acides aminés libres (Vivonex[®]).

Patients : Sujets âgés en institution.

¹ Borlase BC et al. Gynecology and Obstetrics 1992 ; 174 : 181-188.

² NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE DE LA LITTÉRATURE ET FORCE DES RECOMMANDATIONS* (adapté du score de Sackett)

Niveau de preuve scientifique de la littérature
<u>Niveau 1</u>
- Essais comparatifs randomisés de grande puissance (risques alpha et bêta faibles)
- Méta-analyse
<u>Niveau 2</u>
Essais comparatifs randomisés peu puissants (risque alpha et bêta élevés)
<u>Niveau 3</u>
- Essais comparatifs contemporains non randomisés
- Etudes de cohorte
<u>Niveau 4</u>
- Essais comparatifs avec série historique
<u>Niveau 5</u>
- Série de cas

*Issu du Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations (p. 57). ANAES/Service Recommandations Professionnelles/Janvier 2000

³ Donald P et al. Nutrition Research 1994 ; 14 : 3-12.

⁴ Feller AG. et al. JAGS 1990 ; 38 : 663-668.

Méthodologie : Au cours de la 1^{ère} période, tous les patients sont nourris avec Isocal[®] pendant 4 semaines. Puis, ils sont randomisés pour recevoir Peptamen[®] ou Vivonex[®] pendant 4 semaines à la fin desquelles ces 2 produits sont alternés, ils reçoivent l'autre nutriment pendant 4 semaines.

Résultats :

- Le passage d'Isocal[®] à Peptamen[®] ne modifie pas les protéines plasmatiques et les passages d'Isocal[®] à Vivonex[®] et de Peptamen[®] à Vivonex[®] diminuent, de façon significative, ces paramètres.
- La tolérance et les mesures anthropométriques sont similaires entre les 3 groupes.

Conclusion : Chez ce petit nombre de patients, Peptamen[®] a des effets similaires au produit à base de protéines entières sur le maintien des protéines plasmatiques et un effet supérieur par rapport au produit à base d'acides aminés libres.

Fried et al. 1992⁵

Etude prospective, comparative, randomisée, réalisée chez 9 enfants tétraplégiques, d'une durée de 1 mois, de niveau de preuve 2².

Objectif : Comparer le temps de vidange et les épisodes de régurgitation de trois formules à base de peptides provenant de protéines de lactosérum (dont Peptamen[®]) à une formule à base de caséine.

Patients : enfants tétraplégiques ayant un reflux gastro-oesophagien.

Méthodologie : les enfants ont été nourris avec la formule à base de caséine pendant au moins 1 mois, puis successivement avec les 3 formules suivantes :

- une formule avec une prédominance de lactosérum (60% et 40% de caséine)
- une formule avec 100% de lactosérum et 9% de TCM
- une formule avec 100% de lactosérum et 70% de TCM (Peptamen[®])

Résultats :

- La vidange gastrique est significativement plus rapide avec les 3 formules à base de lactosérum par rapport à la formule avec la caséine. Mais il n'y a pas de différence significative entre les 3 formules.
- Le nombre d'épisodes de vomissement est significativement inférieur avec les formules à base de lactosérum.

Conclusion : Chez les 9 patients, les formules nutritives à base de lactosérum réduisent la fréquence des vomissements et augmentent la vidange gastrique par rapport à la formule à base de caséine, sans observer de différence entre chaque formule de lactosérum.

Heimburger et al. 1997⁶

Etude prospective, comparative, randomisée, réalisée chez 50 sujets, d'une durée de 10 jours, de niveau de preuve 2².

Objectif : comparer l'efficacité et la tolérance d'une formule à base de peptides (Peptamen[®]) à une solution protéique standard (à base de protéines entières).

L'efficacité est évaluée par le dosage des protéines sériques (préalbumine et fibronectine) à J1, J5 et J10 et la tolérance par l'incidence des diarrhées.

Patients : Sujets âgés dans un état critique.

Résultats :

- Les taux de préalbumine et fibronectine augmentent dans les 2 groupes après la nutrition entérale. Cette augmentation n'est significative que dans le groupe Peptamen[®]. En revanche, en comparant les 2 groupes, il n'y a une différence significative que pour la fibronectine à J5 et J10 en faveur de Peptamen[®].
- Une diarrhée apparaît plus fréquemment (différence significative) dans le groupe Peptamen[®].

Conclusion : les nutriments à base de petits peptides entraînent une synthèse de fibronectine plus rapide que les produits à base de protéines entières, entre le 5ème et le 10ème jour de nutrition.

⁵ Fried MD. et al. J Pediatr 1992 ; 120 : 569-72.

⁶ Heimburger DC et al. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 1997 ; 21 : 162-167.

Khoshoo et al. 1996⁷

Etude prospective, comparative en cross-over, randomisée, réalisée chez 14 adolescents, d'une durée de 3 semaines, de niveau de preuve 2².

Objectif : comparer l'effet sur la composition corporelle et l'activité de la maladie de Crohn de 2 formules isocaloriques, normoprotéiques à bases de peptides ayant des compositions lipidiques différentes : Peptamen[®] avec 70% de TCM et Vital[®] HN avec 45% de TCM.

Patients : adolescents atteints de la maladie de Crohn.

Résultats :

- Il n'y a pas de différence significative entre les 2 formules pour les données énergétiques et les paramètres azotés.
- Les mesures anthropométriques et l'activité de la maladie ont été significativement améliorées après 3 semaines de nutrition dans les 2 groupes. Absence de différence entre les 2 groupes.

Conclusion: La composition lipidique (TCM) différente de ces 2 produits n'influe ni sur les paramètres nutritionnels ni sur l'activité de la maladie de Crohn.

Polk et al. 1992⁸

Etude prospective, comparative, non randomisée, réalisée chez 6 enfants, d'une durée de 1an, de niveau de preuve 3.

Objectif : Evaluer avec Peptamen[®] l'effet d'une nutrition entérale discontinue sur la croissance et sur l'activité de la maladie de Crohn. Les enfants sont leur propre témoin.

Patients : enfants atteints de la maladie de Crohn et ayant un retard de croissance.

Résultats :

- Amélioration significative du critère d'activité de la maladie (CDAI).
- Amélioration significative du retard de croissance (taille et poids).

Conclusion: L'utilisation intermittente d'une nutrition entérale améliore la croissance et l'activité de la maladie de Crohn.

Khoshoo et al. 2002⁹

Etude prospective, comparative en cross over, réalisée chez 8 enfants, de niveau de preuve 3².

Objectif : Comparer Peptamen[®] et Peptamen 1.5[®], deux produits ayant des apports énergétiques différents (Peptamen[®] : 418 kJ/l et Peptamen[®] 1.5 : 627 kJ/l) mais une répartition énergétique similaire.

Patients : enfants tétraplégiques.

Les enfants ont été alimentés 2 mois avec Peptamen[®] puis le mois suivant avec Peptamen[®] 1.5.

Résultats :

- Il n'y a pas de prise de poids pendant 2 mois avec Peptamen[®]. Le gain de poids avec Peptamen[®] 1.5 est significativement supérieur par rapport à Peptamen[®].
- Le temps de vidange gastrique et la tolérance sont similaires avec les 2 produits.

Conclusion: Une formule à haute densité énergétique peut se substituer à une formule à base de lactosérum similaire mais de plus faible apport énergétique pour améliorer le poids sans affecter la tolérance.

Royall et al. Gut 1994¹⁰

Etude prospective, comparative, randomisée, réalisée chez 40 patients, d'une durée de 3 semaines, de niveau de preuve 2².

Objectif : comparer les résultats cliniques et nutritionnels de 2 formules : une à base d'acides aminés et pauvre en triglycérides (3% TCL) Vivonex[®], et une à base de peptides et riche en triglycérides (10% TCL et 23% TCM) Peptamen[®].

Patients : patients atteints de la maladie de Crohn.

⁷ Khoshoo V et al. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 1996 ; 20 : 401-405.

⁸ Polk DB. et al. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 1992 ; 16 : 499-504.

⁹ Khoshoo V et al. Eur J Clin Nutr 2002 ; 56 : 656-658.

¹⁰ Royall D et al. Gut 1994 ; 35 : 783-787.

Résultats :

- Les 2 traitements entraînent après 3 semaines une variation significative des principaux critères biologiques et nutritionnels ainsi que de l'indice d'activité (CDAI) de la maladie, sans différence significative entre les 2 groupes.

Conclusion: dans cette étude, il n'y a pas de différence entre Peptamen® et Vivonex® dans la maladie de Crohn.

Royall et al. 1995¹¹

Etude prospective, comparative, non randomisée, réalisée chez 30 patients, d'une durée de 3 semaines, de niveau de preuve 4².

Objectif : comparer la composition corporelle de patients atteints de la maladie de Crohn et celle de sujets sains et déterminer les effets de la nutrition entérale sur cette composition chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

Les 30 patients atteints de la maladie de Crohn sont traités pendant 3 semaines avec un des deux nutriments suivants (Vivonex® TEN ou Peptamen®) de façon aléatoire. Il n'y a aucune comparaison entre ces 2 produits et nous ne connaissons pas la part de patients traités par chacun de ces produits.

Patients : patients atteints de la maladie de Crohn.

Résultats :

- Avant traitement, la comparaison des patients atteints de la maladie de Crohn au groupe contrôle montre un poids inférieur en moyenne de 11.3 kg, avec une réduction des graisses (30%), des protéines (19%), de l'eau (10%) et du potassium (11%) pour les patients atteints de la maladie de Crohn.
- La nutrition entérale conduit à une augmentation significative du poids, de 2 kg en moyenne, après les 3 semaines de traitement ainsi que des protéines, des graisses et de l'eau chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

Conclusion: cette étude n'est pas spécifique de Peptamen®. Elle montre l'intérêt de la nutrition entérale chez les patients dénutris souffrant de la maladie de Crohn.

Risques

Les effets indésirables cibles de la nutrition entérale sont :

- la pneumopathie d'inhalation (complication la plus grave),
- la tolérance gastro-intestinale avec la diarrhée comme complication la plus fréquente.

Au total, le rapport Performances/risques de Peptamen® est favorable pour son utilisation. La Commission a estimé le rapport Performances/risques de Peptamen® HN similaire à celui de Peptamen®.

3. Exposé des alternatives et place dans la stratégie

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

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

¹¹ Royall D et al. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 1995 ; 19(2) : 95-99.

La nutrition entérale est la technique nutritive de choix en cas de dénutrition importante, d'impossibilité, d'échec ou d'insuffisance de la supplémentation orale chez un malade aux fonctions digestives normales ou peu altérées.

Selon la commission et les experts, il n'est pas démontré que les nutriments semi-élémentaires offrent un intérêt par rapport aux nutriments polymériques chez tous les patients. C'est pourquoi Peptamen® et Peptamen® HN doivent être destinés à des situations particulières :

- insuffisance pancréatique aiguë,
- grêles courts,
- maladies inflammatoires du grêle,
- syndromes de malabsorption sévère.

4. Intérêt pour la santé publique

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

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations (CEPP) estime que le service rendu par Peptamen® 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, dans les indications retenues. Peptamen® HN est présumé partager le service rendu de Peptamen®.

III – Eléments conditionnant le service rendu

■ Indications

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime l'inscription fondée de Peptamen[®] et Peptamen HN[®] dans les indications suivantes :

- Insuffisance pancréatique aiguë,
- grêles courts,
- maladies inflammatoires du grêle,
- syndromes de malabsorption sévère.

■ Modalités de prescription et d'utilisation

Les conditions d'utilisation et de prescription sont celles décrites sur la liste des Produits et Prestations.

■ Spécifications techniques minimales

Sans objet.

IV – Amélioration du service rendu

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Rendu (ASR V) de Peptamen[®] et Peptamen HN[®] par rapport aux autres aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales pour nutrition entérale, de même catégorie, déjà inscrits, soient les nutriments de la ligne «nutriments spécifiques, élémentaires ou semi-élémentaires (supérieur ou égal à 1 kcal/ml) avec ou sans fibre» - code 101 D 04.33.

V – Conditions du renouvellement

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

VI – Population cible

On estime actuellement, en France, que 8 000 à 10 000 malades sont traités à domicile par nutrition entérale.

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

Sous réserve de l'avis favorable de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA)

NOM :	Peptamen[®] et Peptamen HN[®] , aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales pour nutrition entérale
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR	
Indications :	La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime l'inscription fondée de Peptamen[®] et Peptamen HN[®] dans les indications suivantes : - insuffisance pancréatique aiguë, - grêles courts, - maladies inflammatoires du grêle, - syndromes de malabsorption sévère.
Conditions de prescription et d'utilisation :	Les conditions d'utilisation et de prescription sont celles décrites sur la liste des Produits et Prestations.
Spécifications techniques :	/
ASR :	ASR V / aux autres ADDFMS pour nutrition entérale, de même catégorie, déjà inscrits : ligne «nutriments spécifiques, élémentaires ou semi-élémentaires (supérieur ou égal à 1 kcal/ml) avec ou sans fibre» - code 101 D 04.33.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	8 000 à 10 000 patients

La Commission a entrepris une réflexion sur la révision des modalités d'inscription des nutriments pour nutrition entérale à domicile. A cette occasion, les indications pourront être reconsidérées.