

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

AVIS DE LA CNEDiM TS

3 septembre 2019

*Faisant suite à l'examen du 02/07/2019, la CNEDiM TS a adopté un projet d'avis le 16/07/2019*

*Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 03/09/2019. La CNEDiM TS a adopté l'avis le 03/09/2019.*

**CONCLUSIONS**

**INFASOURCE**, denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour nutrition orale et entérale

Demandeur : NESTLE HEATH SCIENCE (France)

Fabricant : NESTLE DEUTSCHLAND (Allemagne)

*INFASOURCE*

*Bouteilles de 90ml et 200ml*

|                        |   |
|------------------------|---|
| Indications retenues : | Nourrisson de moins de 1 an ou de moins de 8kg, ayant une fonction intestinale normale, présentant une dénutrition ou un risque significatif de dénutrition en raison d'une incapacité à couvrir ses besoins nutritionnels lié à : <ul style="list-style-type: none"> <li>– des apports spontanés insuffisants par rapport aux besoins estimés ou mesurés ;</li> <li>– un hypermétabolisme et/ou un hypercatabolisme ou nécessitant une restriction hydrique.</li> </ul>  |
| Service Attendu (SA) : | <b>Suffisant</b> , compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>– de l'intérêt des mélanges polymériques hyperprotidiques et hyperénergétiques chez les nourrissons dénutris ou à risque de dénutrition,</li> <li>– de leur intérêt de santé publique lié au caractère de gravité de la dénutrition du nourrisson de moins de 1 an ou de moins de 8kg.</li> </ul> <p><b>Insuffisant</b> dans les situations d'intolérance ou de risque d'intolérance à un produit polymérique HPHE à base de protéines entières, en l'absence de données spécifiques.</p> |
| Comparateurs retenus:  | Mélanges polymériques hyper-protidiques, hyper-énergétiques (HPHE), à base de protéines entières animales ou végétales chez l'enfant de moins de 1 an.  |
| Amélioration du SA :   | <b>ASA de niveau V</b> (absence d'amélioration)   |
| Type d'inscription :   | Nom de marque   |
| Durée d'inscription :  | 5 ans   |

|                     |   |
|---------------------|---|
| Données analysées : | <p>Données non spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– une étude contrôlée randomisée, monocentrique dont l'objectif est de comparer les réponses nutritionnelles et biochimiques, les variables anthropométriques, le volume d'apport alimentaire et la tolérance, d'une formulation hyperprotéique/hyperénergétique par rapport à une formulation supplémentée en glucides et en acides gras, chez un groupe de nourrissons ayant un retard de croissance. Elle porte sur 49 patients avec un âge médian de 5 semaines [2-31].</li> </ul> <p>Données spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– une étude observationnelle, monocentrique, avec recueil prospectif des données. Son objectif est d'évaluer la tolérance digestive d'INFASOURCE chez 29 enfants de moins d'un an dénutris ou à risque de dénutrition. Le suivi des patients est de 3 mois.</li> </ul> |
|---------------------|---|

|   |   |
|---|---|
| Éléments conditionnant le SA :  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Spécifications techniques :</b> Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</li> <li>– <b>Modalités de prescription et d'utilisation :</b> La prescription d'INFASOURCE doit être effectuée par un professionnel de santé après évaluation des besoins nutritionnels du nourrisson. INFASOURCE peut être utilisé jusqu'à 1 an ou si moins de 8 Kg comme seule source d'alimentation ou en complément. Il peut être administré par voie orale ou dans le cadre de la nutrition entérale.</li> </ul> |
| Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription | Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.  |
| Population cible :  | La population cible d'INFASOURCE ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe pour les produits hyper-protéiques, hyper-énergétiques (HPHE) à base de protéines entières animales ou végétales chez l'enfant de moins de 1 an inscrits à la LPPR est d'environ 5 000 patients.  |

|   |            |
|---|------------|
| Informations relatives aux données personnelles | Sans objet |
|---|------------|

Avis 2 définitif

### 01 NATURE DE LA DEMANDE

---

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

#### 01.1. MODELES ET REFERENCES ET CONDITIONNEMENT

INFASOURCE

Bouteilles de 90ml et 200ml

#### 01.2. INDICATIONS REVENDIQUEES

Nourrisson de moins de 1 an ou de moins de 8kg, ayant une fonction intestinale normale, présentant :

- une dénutrition ou un risque significatif de dénutrition en raison d'une incapacité à couvrir ses besoins nutritionnels lié à :
  - des apports spontanés insuffisants par rapport aux besoins estimés ou mesurés ;
  - un hypermétabolisme et/ou un hypercatabolisme ou nécessitant une restriction hydrique ;
- et en situation d'intolérance ou de risque d'intolérance à un produit polymérique HPHE à base de protéines entières (pour information : soit INFATRINI).

#### 01.3. COMPARATEURS REVENDIQUES

Produits inscrits sous la description générique : mélanges polymériques hyper-protidiques, hyper-énergétiques (HPHE), à base de protéines entières animales ou végétales chez l'enfant de moins de 1 an.

### 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

---

Première demande d'inscription.

Les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS) destinés aux enfants sont inscrits sur la LPPR sous nom de marque ou sous description générique.

La nomenclature LPPR a fait l'objet d'une actualisation en 2010 suite à l'avis de la Commission du 27 septembre 2006<sup>1</sup>. L'arrêté de modification des conditions de prise en charge des produits de nutrition orale et entérale destinés aux enfants, paru au journal officiel du 2 mars 2010, reprend ces propositions de classification et prévoit deux modes d'inscription pour ces produits:

- Descriptions génériques pour les mélanges polymériques et les mélanges à base d'hydrolysats de protéines ;
- Nom de marque pour les autres produits.

### 03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

---

#### 03.1. MARQUAGE CE

Sans objet s'agissant d'une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

---

<sup>1</sup> HAS. Avis de la CEPP du 27 septembre 2006 : Produits pour nutrition à domicile et prestations associées. <http://www.has-sante.fr>

INFASOURCE répond aux dispositions du Règlement délégué (UE) 2016/128 de la Commission européenne relative aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) élaborées pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons (de la naissance à 1 an).

Conformément à l'Annexe I, partie A - point 4 dudit Règlement, lorsque cela n'est pas contraire aux exigences imposées par la destination du produit, INFASOURCE se conforme aux dispositions relatives aux autres nutriments applicables aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite, selon le cas, établies par le Règlement délégué (UE) 2016/127 de la Commission.

INFASOURCE a fait l'objet d'une notification de mise sur le marché français auprès de la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) le 11 Février 2019, conformément à l'article 7 de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

### 03.2. DESCRIPTION

INFASOURCE est un mélange semi-élémentaire HPHE, à base de protéines hydrolysées de lactosérum uniquement.

INFASOURCE peut être administré par voie orale ou entérale, en alimentation exclusive ou complémentaire.

La composition nutritionnelle pour 100 ml d'INFASOURCE est présentée dans le *Tableau 1* ci-dessous:

*Tableau 1 : Composition nutritionnelle d'INFASOURCE pour 100 ml*

| Nutriments               | INFASOURCE        |
|--------------------------|-------------------|
| Energie (kcal)           | 100               |
| Protéines (g)            | 2,6 (10% des AET) |
| Glucides (g)             | 10 (40% des AET)  |
| Lipides (g)              | 5,5 (50% des AET) |
| Calcium (mg)             | 100               |
| Fer (mg)                 | 1                 |
| Sodium (mg)              | 37                |
| Vitamine A en µg ER      | 100               |
| Vitamine D en µg         | 2,5               |
| Osmolarité (mOsm/kg H2O) | 390               |

AET= Apport énergétique total ; ER : Equivalent rétinol

Durée de conservation : 12 mois.

Toute portion inutilisée doit être jetée dans l'heure suivant l'administration.

### 03.3. FONCTIONS ASSUREES

Source exclusive ou complémentaire de nutrition orale ou entérale formulée pour répondre aux besoins nutritionnels des enfants, de la naissance à 1 an ou de moins de 8kg, dénutris ou à risque de dénutrition en raison de conditions médicales particulières.

## 04 SERVICE ATTENDU

---

### 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 DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

L'actualisation de la nomenclature en 2010 faisant suite à l'avis de la Commission du 27 septembre 2006, a défini les caractéristiques des mélanges polymériques et des mélanges polymériques hyperprotidiques et hyperénergétiques, à base de protéines entières animales ou végétales destinés à la population pédiatrique **inscrits sous descriptions génériques** :

Les produits doivent être utilisables par voie orale ou entérale. Dans ce dernier cas, ils doivent :

- permettre l'adaptation directe d'une tubulure de nutrition entérale de façon à maintenir le circuit fermé,
- être prêts à l'emploi.

Valeur énergétique : 0,9 – 1,1 kcal/ml (bornes incluses)

Protéines : 2,5 g / 100 kcal <\* Apport ≤ 3,5 g / 100 kcal (\* borne exclue)

Lipides : 45% ≤ Apport ≤ 50 % des AET du mélange

Les apports quantitatifs en acides gras essentiels doivent être conformes aux ANC et, en l'absence de consensus dans la littérature, la composition lipidique qualitative doit être proche des ANC.

Glucides : QSP 100 % des AET du mélange

La nature des protéines, lipides et glucides doit être conforme à la directive européenne 91/321/CEE concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite.

Conditionnements : 200-250 ml et 500 ml.

INFASOURCE correspond aux apports préconisés pour les mélanges polymériques hyperprotidique, hyper-énergétique (HPHE) des descriptions génériques définies à la LPPR mais des différences existent dans la nature de ses lipides (41% d'acide palmitique sous forme de lipides structurés) ainsi que de ses protéines constituées à 100% de protéines de lactosérum hydrolysées.

INFASOURCE ne répond donc pas aux spécifications techniques minimales de la ligne générique recommandée par la Commission

##### 04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Une étude non spécifique est fournie à l'appui de la demande : Clarke *et al.*<sup>2</sup> Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée, monocentrique (Royaume-Uni). L'objectif est de comparer les réponses nutritionnelles et biochimiques, les variables anthropométriques, le volume d'apport alimentaire et la tolérance, d'une formulation hyperprotéique/hyperénergétique (HPHE, proche de celle d'INFASOURCE en termes d'apport protidique et énergétique) par rapport à une formulation supplémentée en glucides et en acides gras, chez un groupe de nourrissons ayant un retard de croissance. Elle porte sur 49 patients avec un âge médian de 5 semaines [2-31], randomisés en 2 groupes parallèles :

- groupe NDF (*Nutrient-dense formula*, HPHE prêt à l'emploi),
- groupe ESF (*Energy supplemented formula*, supplémentée en glucides et acides gras).

---

<sup>2</sup> Clarke, S.E., Evans, S., Macdonald, A., et al. Randomized comparison of a nutrient-dense formula with an energy-supplemented formula for infants with faltering growth. *J Hum Nutr Diet.* 2007;20(4): 329-39

La durée de suivi est de 6 semaines. Le retard de croissance est défini par un poids et une taille pour l'âge < au 3<sup>ème</sup> centile et/ou une prise de poids < à 50% du poids attendu, 1 semaine avant le recrutement.

Les 2 formulations contiennent des quantités comparables de glucides et d'acides gras, et un apport énergétique équivalent (1 kcal/ml). Cependant la formulation NDF contient notamment plus de protéines et de vitamines que le groupe contrôle.

Les critères de jugement sont :

- l'apport alimentaire,
- la tolérance alimentaire (taille et consistance des selles, vomissements),
- la croissance (poids, taille, périmètre brachial),
- les variables biochimiques et hématologiques à 6 semaines (albumine sérique, électrolytes plasmatiques, notamment).

Les principaux résultats ne rapportent pas de différence entre les 2 groupes en termes d'apport énergétique, de tolérance alimentaire (fréquence des selles et des vomissements), de prise de poids médiane et de croissance linéaire médiane :

#### ➤ **Résultats - tolérance alimentaire**

La tolérance était similaire dans les 2 groupes d'étude:

- en termes de fréquence quotidienne de selles:
  - nombre médian de selles par jour dans le groupe formulation NDF: 2,5 (min-max : 0,7 – 4,5) ;
  - nombre médian de selles par jour dans le groupe formulation ESF : 2,5 (min-max : 1,0 – 4,8).
- en termes de fréquence quotidienne de vomissements :
  - nombre médian de vomissements par jour dans le groupe formulation NDF : 0,33 (min-max : 0,0 – 1,8) ;
  - nombre médian de vomissements par jour dans le groupe formulation ESF : 0,3 (min-max : 0,0 – 5,0).

#### ➤ **Croissance**

- Poids

Une augmentation significative du poids a été observée pour tous les patients avec une augmentation globale du z-score médian (0,39 ;  $p < 0,0001$ ) pendant la période de suivi.

De la même façon, le z-score médian pour le poids était significativement amélioré par rapport à l'inclusion dans chaque groupe de traitement :

- 0,29;  $p = 0,007$  dans le groupe formulation NDF ;
- 0,49 ;  $p=0,006$  dans le groupe formulation ESF.

En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes de traitement concernant la prise de poids (7,2 g/kg/j dans le groupe formulation NDF contre 7,6 g/kg/j dans le groupe « formulation supplémentée ») ni pour l'augmentation du z-score médian pour le poids (0,29 dans le groupe formulation NDF contre 0,49 dans le groupe formulation ESF ( $p=0,26$ )).

- Taille

Une augmentation de la croissance a été observée pour tous les patients mais avec une diminution du z-score médian (0,26 ;  $p < 0,01$ ) pendant la période de suivi.

La croissance linéaire médiane était de :

- 0,67 cm/semaine dans le groupe formulation NDF ;

- 0,60 cm/semaine dans le groupe formulation ESF.

A noter, 11 perdus de vue (groupe NDF : n=4 / groupe ESF : n=7) sont observés dans cette étude (49 sujets analysés sur 60 nourrissons inclus).

Cette étude est menée à court terme (6 semaines) sur un faible nombre de sujets (49 sur les 60 prévus initialement). L'analyse des résultats a été réalisée en *per protocole*. Les critères de jugement multiples sont cliniquement pertinents par rapport aux données de la littérature mais ils ne sont pas hiérarchisés.

#### **04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES**

La demande repose sur une étude clinique spécifique non publiée (protocole et rapport d'étude transmis).

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique (Espagne), avec recueil prospectif des données. Son objectif est d'évaluer la tolérance digestive d'INFASOURCE chez des enfants de moins d'un an dénutris ou à risque de dénutrition<sup>3</sup>.

La méthode de sélection des patients n'est pas précisée.

Le suivi des patients est de 3 mois.

Le critère de jugement principal est la tolérance digestive, évaluée à 4 et 12 semaines par plusieurs paramètres, tels que le nombre de diarrhées, le nombre de jours avec irritabilité digestive, le nombre de régurgitations, le nombre de vomissements, le nombre de distensions intestinales, le nombre de mouvements intestinaux et l'apport alimentaire quotidien.

Les critères de jugement secondaires sont les paramètres nutritionnels, l'adhérence au traitement et la survenue d'effets indésirables.

Les principaux résultats rapportent un effectif de 29 nourrissons, âgés en moyenne de 184,4±88,41 jours (environ 6 mois), parmi lesquels 8 sont sortis de l'étude (1 décès, 1 insuffisance intestinale après transplantation de moelle osseuse, 1 non-respect des critères de non-inclusion, 1 retrait du produit, 1 EI lié à INFASOURCE, 2 retraits de décision des parents, 1 perdu de vue).

A la 4<sup>ème</sup> semaine 24 patients ont été revus et à la visite finale de la 12<sup>ème</sup> semaine 21 patients ont été revus. La dernière observation valide a été utilisée dans l'analyse. Aucun patient n'a été exclu de l'analyse.

Sur les 29 patients, 27 étaient dénutris, 2 à risque de dénutrition. La moitié des patients recevait INFASOURCE par voie orale (n=15) et 15 patients sont alimentés par INFASOURCE de manière exclusive (il n'est pas précisé si ce sont les mêmes patients).

#### **Sévérité des diarrhées par semaine :**

Les données rapportent une augmentation du nombre de patients sans épisode de diarrhées à la 12<sup>ème</sup> semaine, par rapport à la 1<sup>ère</sup> semaine (n=19 *versus* n=4, OR = 4,8 [1,6-14]).

---

<sup>3</sup> Défini par une déviation standard de l'IMC = -1 pour un âge ou des situations à risque

| Grade de sévérité des diarrhées/semaine | Semaine 1  | Semaine 4  | Semaine 12 | Absence de diarrhée<br>Différence entre semaine 12 et semaine 1 |
|---|------------|------------|------------|---|
|   | N (%)      | N (%)      | N (%)      |   |
| Absence                                 | 4 (13,79)  | 7 (24,14)  | 19 (65,52) | 4,8 [1,6 -14]   |
| Légère                                  | 2 (6,9)    | 1 (3,45)   | 2 (6,90)   |   |
| Modérée                                 | 10 (34,48) | 13 (44,83) | 6 (20,69)  |   |
| Sévère                                  | 13 (44,83) | 8 (27,59)  | 2 (6,90)   |   |
| Total                                   | 29         | 29         | 29         |   |

### **Régurgitations, vomissements, irritabilité et distension intestinale :**

Le nombre de régurgitations/jour, de vomissements/jour, de jours avec distension intestinale, de mouvements intestinaux/jour, est similaire entre la 1<sup>ère</sup> semaine et la 4<sup>ème</sup> semaine, et reste similaire à la 12<sup>ème</sup> semaine.

Le nombre de jours avec irritabilité intestinale diminue à la 4<sup>ème</sup> semaine par rapport à la 1<sup>ère</sup> semaine (passant de 2,9±2,8 à 1,7±2,3, p=0,024). Ce paramètre est de 0,7±1,9 jours à la 12<sup>ème</sup> semaine.

| Variables  | Semaine 1        | Semaine 4        | Semaine 12       | Différence entre semaine 12 et semaine 1 |
|--|------------------|------------------|------------------|--|
|  | moyenne ± sd     | moyenne ± sd     | moyenne ± sd     |  |
| Nb de régurgitations par jour                    | 0,4 ± 0,8        | 0,4 ± 0,6        | 0,4 ± 0,8        | 0,02 [-0,2 -0,3]                         |
| Nb de vomissements par jour                      | 0,7 ± 0,9        | 0,7 ± 0,9        | 0,3 ± 0,5        | 0,42 [-0,001-0,8]                        |
| <b>Nb de jours avec irritabilité intestinale</b> | <b>2,9 ± 2,8</b> | <b>1,7 ± 2,3</b> | <b>0,7 ± 1,9</b> | <b>2,21 [1,2 -3,2]</b>                   |
| Nb de jours avec distension intestinale          | 0,4 ± 1,5        | 0,6 ± 1,8        | 0,3 ± 1,3        | 0,1 [-0,2 -0,4]                          |
| Total patients                                   | 29               | 29               | 29               |  |

### **Variables anthropométriques :**

Une augmentation du poids est constatée entre la première et la douzième semaine sur les 21 patients analysés (8 patients exclus de l'analyse pour ce critère de jugement) : 5,1 ± 1,5 Kg (semaine 1) vs. 6,2 ± 1,5 Kg (semaine 12). Cependant le z-score<sup>4</sup> n'est pas amélioré : -2,5 ± 1,1 (semaine 1) vs. -2,3 ± 1,3 (semaine 12).

## **04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES**

### **4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES**

Dans la population en intention de traiter de l'étude ci-dessus, les résultats rapportent durant la période de suivi (3 mois) 16 patients ayant eu 26 événements indésirables (EI) :

<sup>4</sup> Exprime l'écart par rapport à la valeur moyenne pour l'âge, en déviation standard.



- 6 EI en lien avec l'utilisation d'INFASOURCE (n=5 patients) :
  - 3 cas d'irritabilité et/ou pleurs (sévérité légère),
  - 1 retrait de tube nasogastrique (sévérité légère),
  - 1 cas d'intolérance aux protéines de lait de vache (sévérité modérée),
  - 1 hospitalisation pour vomissements, distension abdominale et irritabilité intestinale (sévérité importante).
- 20 EI non liés à l'utilisation d'INFASOURCE (n=13 patients) dont notamment 5 admissions pour chimiothérapie et 4 cas de chirurgie.

#### 4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

En dehors des événements indésirables décrits dans l'étude, les données issues de la nutrivigilance transmises par le demandeur rapportent, sur la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2015 au 31 décembre 2018, 1 événement indésirable correspondant à des vomissements, environ 530 000 unités d'INFASOURCE vendues.

*Au total, l'étude non spécifique fournie rapporte que l'utilisation des mélanges polymériques HPHE avec des protéines entières permet une amélioration des paramètres nutritionnels en termes de poids et d'apports en nutriments après une utilisation à court terme d'un produit ayant une formulation hyperprotéique/hyperénergétique comparable à INFASOURCE en termes d'apport énergétique et protéique chez des enfants ayant un retard de croissance documenté. Cette étude ne montre pas de différence d'efficacité en termes de croissance pondérale et staturale entre le groupe HPHE et le groupe avec formulation supplémentée en glucides et en acides gras.*

*Une étude clinique spécifique d'INFASOURCE, objet de la demande, est disponible. Cette étude non comparative a pour objectif d'évaluer la tolérance digestive de ce produit. Elle rapporte une évolution favorable des patients suivis avec notamment une diminution du nombre de jours sans diarrhée entre la première et la 12<sup>ème</sup> semaine d'administration. D'un point de vue méthodologique, cette étude exploratoire est réalisée sur un faible nombre de patients (n=29 dont 8 patients exclus de l'étude) et une faible durée de suivi. Dans tous les cas, la méthodologie de l'étude ne permet pas l'imputation des résultats au produit évalué, les étiologies notamment oncologiques et les traitements utilisés pouvant être responsables de troubles digestifs ne sont pas pris en compte dans l'analyse finale.*

*Aucune étude comparant INFASOURCE avec les mélanges HPHE composés de protéines entières n'est fournie.*

## 04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La première étape de la prise en charge de la dénutrition du nourrisson consiste à enrichir l'alimentation avec des apports supplémentaires en glucides, lipides et protéines ajoutés dans les laits infantiles puis dans l'alimentation diversifiée, si l'alimentation orale est possible. En cas d'échec (prise de poids insuffisante) de cette alimentation orale enrichie et/ou en cas de besoins de limiter les volumes de lait infantiles ingérés, un mélange polymérique hyperprotéique et hyper-énergétiques (HPHE) peut être utilisé chez le nourrisson de moins de un an ou ayant un poids inférieur à 8 kg. Ces préparations peuvent être utilisées en remplacement de la totalité ou d'une partie de l'alimentation habituelle.

Lorsque l'enrichissement oral et les compléments sont insuffisants, ou lorsque l'apport oral est impossible mais que le tube digestif est utilisable, une nutrition entérale est à envisager.

Les mélanges HPHE sont pris en charge au titre de la LPPR dans la dénutrition ou le risque de dénutrition de l'enfant.

INFASOURCE constitue une alternative aux mélanges HPHE existants. Il peut s'utiliser par voie orale et entérale.

*Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'établir la place spécifique d'INFASOURCE par rapport aux autres produits disponibles dans la stratégie thérapeutique des situations d'intolérance ou de risque d'intolérance à un produit polymérique HPHE à base de protéines entières. Toutefois, au vu des données, la Commission estime qu'INFASOURCE a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la dénutrition chez le nourrisson de moins de 1 an ou  $\leq 8\text{kg}$  et permet d'élargir l'arsenal nutritionnel disponible.*

#### **04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT**

**Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à INFASOURCE dans la prise en charge de la dénutrition du nourrisson de moins de 1 an ou  $\leq 8\text{kg}$ .**

**L'intérêt d'INFASOURCE dans les situations d'intolérance ou de risque d'intolérance à un produit polymérique HPHE à base de protéines entières ne peut être déterminé en l'absence de données spécifiques.**

### **04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE**

#### **04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE**

La dénutrition est un état pathologique qui résulte d'un déséquilibre de la balance énergétique avec une inadéquation entre les apports et les besoins notamment en énergie et/ou en protéines. La plupart des pathologies graves et/ou chroniques du petit enfant est responsable d'une augmentation de la dépense énergétique et/ou d'un hyper catabolisme protéique. Le déséquilibre entre les besoins et les apports induit une dénutrition qui menace la croissance et les fonctions vitales et représente un risque accru de morbidité et de mortalité. Chez le nourrisson, la première année de vie est la période où la vitesse de croissance est la plus élevée de toute la vie.

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

#### **04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE**

En France, il n'existe pas de données de prévalence de la dénutrition chez le nourrisson, les enfants exposés ou à risque sont principalement ceux porteurs d'une maladie chronique diagnostiquée à la naissance ou dès les premiers mois de vie.

#### **04.2.3. IMPACT**

INFASOURCE répond à un besoin couvert par les autres formules hyperprotéiques/hyperénergétiques, inscrites sur la LPPR.

#### **04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE**

**INFASOURCE a un intérêt pour la santé publique compte tenu de la gravité de la dénutrition ou d'un risque significatif de dénutrition chez le nourrisson de moins de 1 an ou de moins de 8kg.**

**En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu 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.**

**La Commission retient les indications suivantes :**

**Nourrisson de moins de 1 an ou de moins de 8kg, ayant une fonction intestinale normale, présentant une dénutrition ou un risque significatif de dénutrition en raison d'une incapacité à couvrir ses besoins nutritionnels lié à :**

- **des apports spontanés insuffisants par rapport aux besoins estimés ou mesurés ;**
- **un hypermétabolisme et/ou un hypercatabolisme ou nécessitant une restriction hydrique ;**

**Pour les nourrissons de moins de 1 an ou de moins de 8 kg en situation d'intolérance ou de risque d'intolérance à un produit polymérique HPHE à base de protéines entières le service attendu est insuffisant.**

## **05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU**

---

### **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**

La prescription d'INFASOURCE doit être effectuée par un professionnel de santé après évaluation des besoins nutritionnels du nourrisson.

INFASOURCE peut être utilisé jusqu'à 1 an ou si moins de 8 Kg comme seule source d'alimentation ou en complément. Il peut être administré par voie orale ou dans le cadre de la nutrition entérale.

## **06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU**

---

### **06.1. COMPARATEUR RETENU**

Mélanges polymériques hyper-protidiques, hyper-énergétiques (HPHE), à base de protéines entières animales ou végétales chez l'enfant de moins de 1 an inscrits à la LPPR.

### **06.2. NIVEAU D'ASA**

Aucune étude clinique ne permet de comparer INFASOURCE à d'autre mélanges polymériques hyper-protidiques, hyper-énergétiques (HPHE), à base de protéines entières animales ou végétales chez l'enfant de moins de 1 an

**En l'absence d'études cliniques comparant INFASOURCE aux autres mélanges polymériques hyper-protidiques, hyper-énergétiques (HPHE), à base de protéines entières animales ou végétales, la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport à ces produits.**

## **07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION**

---

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles

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

## **08** DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

---

5 ans

## **09** POPULATION CIBLE

---

La population cible d'INFASOURCE concerne les nourrissons de moins de 1 an ou de moins de 8Kg, ayant une fonction intestinale normale, présentant une dénutrition ou un risque significatif de dénutrition en raison d'une incapacité à couvrir ses besoins nutritionnels lié à :

- des apports spontanés insuffisants par rapport aux besoins estimés ou mesurés ;
- un hypermétabolisme et/ou un hypercatabolisme ou nécessitant une restriction hydrique ;

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'évaluer la population cible.

La population rejointe des mélanges polymériques hyper-protidiques, hyper-energétiques (HPHE) destinés aux nourrissons de moins de 1 an, à base de protéines entières animales ou végétales inscrits sur les lignes génériques a été estimée par la HAS à partir des données de consommation de soins remboursées par l'Assurance Maladie (Datamart de Consommation inter-régimes simplifié du SNDS).

Population rejointe des mélanges HPHE pour les enfants de moins de 1 an inscrits sur la LPPR :

La sélection a porté sur les bénéficiaires ayant consommé au moins une fois en 2017 et 2018 un mélange HPHE à base de protéines entières (Codes 1125086, 1120999, 1194839, 1105215, 1110162, 1167251, 1189815). Les résultats rapportent que 5372 bénéficiaires sont concernés en 2017 et 5434 en 2018.

**La population cible d'INFASOURCE ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe pour les produits HPHE inscrits sur la ligne générique est d'environ 5 000 patients.**