

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

28 janvier 2020

Faisant suite à l'examen du 14 janvier 2020, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 28 janvier 2020

CONCLUSIONS

PEPTAMEN JUNIOR, denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales

Demandeur / Fabricant : Nestlé Health Science (France)

Référence retenue : *PEPTAMEN JUNIOR, bouteille SmartFlex 500ml*

Indications retenues :	Nutrition entérale par sonde adaptée aux besoins nutritionnels de l'enfant de 1 à moins de 16 ans, non allergique aux protéines de lait, dénutri ou à risque de dénutrition, ayant un syndrome de malabsorption digestive sévère quelle qu'en soit l'origine, dont les besoins ne peuvent être couverts par une alimentation normale.
Service Attendu/Rendu (SA/SR) :	Suffisant : - pour le renouvellement d'inscription dans l'indication actuelle, à savoir : Nutrition entérale par sonde adaptée aux besoins nutritionnels de l'enfant de 1 à 12 ans, non allergique aux protéines de lait, dénutri ou à risque de dénutrition, ayant un syndrome de malabsorption digestive sévère quelle qu'en soit l'origine, dont les besoins ne peuvent être couverts par une alimentation normale, - pour l'extension d'indications aux enfants de moins de 16 ans ; Insuffisant pour l'extension d'indications aux nouvelles situations cliniques, à savoir les reprises de nutrition (nutrition entérale précoce post-chirurgicale ou post-traumatique, relais de la nutrition parentérale) ou les intolérances aux produits polymériques.
Comparateur(s) retenu(s) :	Mélanges semi-élémentaires inscrits sous la description générique (code 1199788).
Amélioration du SA/SR :	Niveau V (Absence d'amélioration)
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<i>Avis antérieurs de la Commission :</i> - Avis des 1^{er} juin 2010 et 10 mars 2015. <i>Nouvelles données cliniques spécifiques :</i> - Résultats de l'étude post-inscription portant sur 136 patients analysés, âgés en moyenne de $9,8 \pm 4,4$ ans [1,8 ; 22,3] et suivis 9,8 mois [0,1 – 143,8] ; - Série de cas rétrospective monocentrique portant sur 13 enfants âgés en moyenne de $8,4 \pm 4,6$ ans [2,4-13,9].
Éléments conditionnant le SA/SR : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles précisées dans l'arrêté du 23 février 2010 (journal officiel du 2 mars 2010) relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge de l'alimentation non physiologique et prestations associées et des dispositifs médicaux d'administration par voie orale et entérale chez l'enfant.
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 ne peut être estimée avec précision. La population rejointe de PEPTAMEN JUNIOR est d'environ 400 patients par an.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement et de modification des conditions 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).

La demande de modification des conditions d'inscription porte sur l'extension des indications à 16 ans au lieu de 12 ans définis sur la LPPR, ainsi que sur l'ajout de nouvelles situations cliniques.

01.1. MODELES, REFERENCES ET CONDITIONNEMENT

PEPTAMEN JUNIOR

Liquide, conditionné en bouteille SmartFlex de 500ml

01.2. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

Les demandes de renouvellement et de modification des conditions d'inscription concernent les indications suivantes :

Nutrition entérale par sonde adaptée aux besoins nutritionnels de l'enfant de 1 à 16 ans, non allergiques aux protéines de lait, dénutri ou à risque de dénutrition, ayant un syndrome de malabsorption digestive sévère quelle qu'en soit l'origine, dont les besoins ne peuvent être couverts par une alimentation normale et pour les reprises de nutrition (nutrition entérale précoce post-chirurgicale ou post-traumatique, relais de la nutrition parentérale) ou les intolérances aux produits polymériques.

01.3. COMPARATEUR(S) REVENDIQUE(S)

Les mélanges semi-élémentaires inscrits sous la description générique [code 1199788].

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

PEPTAMEN JUNIOR est inscrit au remboursement par arrêté du 12 octobre 2000¹ (JO du 18 octobre 2000) l'indication de nutrition entérale à domicile de l'enfant âgé de 1 à 12 ans, non allergiques aux protéines de lait, dénutri ou à risque de dénutrition, ayant un syndrome de malabsorption digestive sévère quelle qu'en soit l'origine et dont les besoins ne peuvent être couverts par une alimentation normale. Ce produit a été évalué pour la première fois par la Commission en 2010, suite à l'arrêté du 09 novembre 2009² relatif à la modification des conditions de prise en charge des produits de nutrition par voie entérale, notamment. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 23 Février 2010³ (JO du 2 Mars 2010).

Une description générique a été créée par arrêté du 09 novembre 2009² pour les mélanges à base d'hydrolysats de protéines enrichis en triglycérides à chaîne moyenne (TCM) et sans

¹ Arrêté du 12 octobre 2000 modifiant le titre Ier du tarif interministériel des prestations sanitaires et relatif à la liste des nutriments destinés à la nutrition entérale à domicile pris en charge, publié au Journal officiel de la République française, <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 14/01/2020]

² Arrêté du 9 novembre 2009 relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge de l'alimentation non physiologique et prestations associées et des dispositifs médicaux d'administration par voie entérale et au changement de distributeur des produits de nutrition entérale de la société Celia Clinical Nutrition et des Laboratoires DHN inscrits à la section 5, chapitre 1er, titre Ier, de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel de la République française, <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 14/01/2020]

³ Arrêté du 23 février 2010 relatif à l'inscription des produits de nutrition orale et entérale destinés aux enfants à la section 5, chapitre 1er, titre Ier de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel de la République française, <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 14/01/2020]

lactose, prêts à l'emploi, destinés et adaptés à la nutrition entérale. Les spécifications techniques minimales définies pour cette description générique mentionnent notamment que plus de 70% de l'apport protéique doit être réalisé avec des substances de poids moléculaire inférieur ou égal à 1 000 Da, avec prédominance de dipeptides et de tripeptides.

Le pourcentage de ces substances étant de 41% dans la formulation PEPTAMEN JUNIOR, ce dernier ne peut être inscrit sous cette description générique.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

PEPTAMEN JUNIOR 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 et des enfants en bas âge.

Il a par ailleurs fait l'objet :

- d'une notification de mise sur le marché français auprès de la Direction Générale de la Concurrence et de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) le 15 janvier 2001, conformément à l'article 7 de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales ;
- et d'un avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) le 26 mars 2002 et le 15 décembre 2004.

03.2. DESCRIPTION

PEPTAMEN JUNIOR est une DADFMS prête à l'emploi.

Il s'agit d'un mélange nutritif semi-élémentaire, liquide, complet, isocalorique (1kcal/ml). Ce mélange est à base de protéines de lactosérum hydrolysées, riche en triglycérides à chaînes moyennes (TCM), sans lactose et sans gluten.

Composition nutritionnelle pour 100ml	PEPTAMEN JUNIOR
Protéines : Peptides de protéines de lactosérum	12% AET* 3 g/100ml
Lipides : soja, lait dont TCM**	36% AET* 4 g/100ml 60% 2,4 g/100ml
Glucides : dont sucres	52% AET* 13 g/100ml 2,5 g/100ml
Azote	0,48 g/100ml
Sodium	52 mg/100ml
Lactose	<0,10 g/100ml
Fibres alimentaires	< 1,0 g/100ml

Composition nutritionnelle pour 100ml	PEPTAMEN JUNIOR
Contenu en eau	86 g/100ml
Osmolarité	280 mOsm/l

*AET : apport énergétique total

**TCM : triglycérides à chaînes moyennes

Selon le demandeur, PEPTAMEN JUNIOR s'emploie - selon la prescription du médecin - en fonction des besoins nutritionnels des enfants, modulés selon leur âge et leur poids. A titre indicatif en nutrition entérale totale ou partielle :

- 1 à 3 unités de 500 mL / jour : enfant de 1 à 3 ans ;
- 2 à 4 unités de 500 mL / jour : enfant de 4 à 9 ans ;
- 3 à 5 unités de 500 mL / jour : enfant de 10 à 16 ans.

Durée de conservation : 12 mois dans un endroit sec et frais.

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

Le demandeur recommande de bien agiter le produit avant emploi, de le conserver au réfrigérateur et de l'administrer à température ambiante.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les DADFMS ont pour fonction de maintenir et de restaurer le bon état nutritionnel des patients. La formulation de PEPTAMEN JUNIOR, enrichie en lipides, vise à améliorer l'absorption.

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 1^{er} juin 2010⁴ :

- la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant de PEPTAMEN JUNIOR pour une inscription sous nom de marque sur la base de l'avis de l'Agence française de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation (AFSSA) du 15 décembre 2004. Aucune donnée clinique spécifique n'était disponible ;
- l'indication retenue était la nutrition entérale à domicile de les enfants âgés de 1 à 12 ans, non allergiques aux protéines de lait, dénutris ou à risque de dénutrition, ayant un syndrome de malabsorption digestive sévère quelle qu'en soit l'origine et dont les besoins ne peuvent être couverts par une alimentation normale ;
- l'Amélioration de Service rendu (ASR) était de niveau V par rapport aux mélanges semi-élémentaires inscrits sous la description générique (code 1199788).

Dans son avis du 10 mars 2015⁵, la Commission s'est prononcée en faveur du renouvellement d'inscription de PEPTAMEN JUNIOR, avec une ASR de niveau V par rapport aux mélanges

⁴ Avis de la Commission du 1^{er} juin 2010 relatif à PEPTAMEN JUNIOR, HAS ; 2010. <http://www.has-sante.fr>

⁵ Avis de la Commission du 10 mars 2015 relatif à PEPTAMEN JUNIOR, HAS ; 2015. <http://www.has-sante.fr>

semi-élémentaires inscrits sous description générique, sur la base d'une étude clinique spécifique portant sur 13 enfants randomisés et suivis 2 semaines.

L'étude demandée par la Commission et conditionnant le renouvellement d'inscription n'avait pas débuté ; un protocole de cette étude avait été transmis conjointement à la demande de renouvellement en 2015.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Depuis la précédente évaluation, ont été transmis :

- les résultats finaux de l'étude post-inscription demandée par la Commission (protocole et rapport d'étude⁶ fournis). Ces résultats ont été publiés (Léonard *et al.*⁷);
- l'étude Minor *et al.*⁸.

Etude post-inscription (Léonard *et al.*)⁷

Dans son avis du 1^{er} juin 2010, la Commission avait subordonné le renouvellement d'inscription de PEPTAMEN JUNIOR à la transmission des résultats d'une étude confirmant l'efficacité et la tolérance du produit. Le protocole⁹ soumis en décembre 2014 lors du dernier renouvellement d'inscription précisait que l'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité du produit PEPTAMEN JUNIOR sur la croissance des enfants traités par nutrition entérale à domicile. Le critère de jugement principal était le taux de succès défini par la différence de z-score du rapport poids sur taille entre l'inclusion et la visite à 6 mois.

En 2015, le demandeur a modifié le protocole de son étude. L'objectif principal¹⁰ est devenu la description de la population de patients traités avec PEPTAMEN JUNIOR dans le cadre d'une nutrition entérale à domicile. Le critère de jugement principal est la description de la cohorte (âge, IMC, pathologies à l'origine du traitement...). Les critères de jugement secondaires portent notamment sur les événements indésirables.

Le protocole tel que modifié ne répond pas à la demande d'étude post-inscription formulée par la Commission.

L'étude transmise est multicentrique (France), descriptive, avec recueil rétrospectif des données. Les principaux résultats rapportent que, sur 145 enfants inclus au sein de 14 centres (19 initialement prévus), 9 enfants n'ont eu aucune visite. Les données sont analysées sur les 136 patients suivis, âgés en moyenne de $9,8 \pm 4,4$ ans [1,8 ; 22,3]. La durée médiane de suivi est de 9,8 mois [0,1-143,8]. Les principales pathologies à l'origine du traitement par PEPTAMEN JUNIOR sont les maladies digestives (n=48) et les troubles neurologiques (n=45) et les voies d'administration majoritaires sont la gastrostomie (n=79) et le tube nasogastrique (n=51).

Les autres données relatives au critère de jugement principal, à savoir la description de la cohorte, sont présentées dans les 2 tableaux ci-après :

⁶ Rapport d'analyse : « Etude multicentrique descriptive rétrospective de cohorte des patients traités par Peptamen Junior par nutrition entérale à domicile ». Etude POPS. Nov. 2019

⁷ Léonard, M., *et al.*, Experience of Using a Semielemental Formula for Home Enteral Nutrition in Children: A Multicenter Cross-sectional Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2019. 68(4): p. 585-590

⁸ Minor, G., *et al.*, Formula Switch Leads to Enteral Feeding Tolerance Improvements in Children With Developmental Delays. Glob Pediatr Health, 2016. Volume 3 : 1-6

⁹ Protocole de l'étude POPS 14.34.FR.CLI, version projet 0.3 datant du 15 décembre 2014

¹⁰ Protocole d'étude POPS 14.34.FR.CLI, version finale 1.1 datant du 16 juin 2015

Tableau 1 : Description des patients inclus

Caractéristiques des patients	N=136
Sexe	
• Masculin, n [IC _{95%}]	76 [0,48 ; 0,64]
• Féminin, n [IC _{95%}]	60 [0,36 ; 0,52]
Age	
• Age moyen, années (écart-type)	9,8 ± 4,4
• ≤ 1 ans, n	0
• 1 - 6 ans, n	33
• 7 - 12 ans, n	50
• > 12 ans, n	26
IMC	
• Moyenne (écart-type) [IC _{95%}]	15,1 ± 2,1 [11,1 ; 20,7]
Z-score	
• Z-score pour l'IMC, moyenne (écart-type)	-1,0 ± 1,8
• Z-score pour la taille, moyenne (écart-type)	-1,1 ± 1,9

Tableau 2 : Causes de prescription et ligne thérapeutique

Causes de prescription	n=136
• 1 ^{ère} ligne	52
• Dénutrition	19
• Relai de la nutrition parentérale	11
• Mucoviscidose	11
• Maladie hématologique	5
• Cholestase	1
• Autres	5
• 2 ^{ème} ligne	70
• En remplacement d'une autre formulation (dont n = 48 en formulation polymérique)	62
• Echec d'une nutrition orale	2
• Echec d'une nutrition parentérale	6

Concernant les critères de jugement secondaires, les données relatives aux événements indésirables sont décrites dans le paragraphe 4.1.1.3.1 *Evénements indésirables des essais cliniques*. Concernant les critères d'efficacité, le taux de succès¹¹ (non prévu au protocole final) a été évalué chez 77/136 patients, rapportant un succès de la nutrition entérale par PEPTAMEN JUNIOR chez 68 patients.

D'un point de vue méthodologique, outre le caractère rétrospectif qui est la principale limite de cette étude, de nombreuses données sont manquantes et non prises en compte, rendant l'interprétation des résultats délicate. A noter dans cette étude, 26 patients ont plus de 12 ans, c'est-à-dire dans une des extensions d'indications revendiquées. Aucune analyse spécifique sur ce sous-groupe n'est toutefois produite.

¹¹ Succès de la nutrition entérale par PEPTAMEN JUNIOR (défini pour les suivis supérieurs à 1 mois) si le Z-score de l'IMC à 6 mois augmente d'au moins 1 déviation standard (SD) pour un patient avec un Z-score de l'IMC ≤ -2 DS à l'inclusion ou s'il reste > -2 DS pour un patient avec un Z-score de l'IMC > -2 DS à l'inclusion.

Etude Minor et al.⁸

Il s'agit d'une étude monocentrique, descriptive, avec recueil rétrospectif des données. L'objectif vise à évaluer les variations de tolérance¹² alimentaire chez des enfants ayant un retard de développement, qui sont passés d'une formule sans protéine à la formule PEPTAMEN JUNIOR. Sur les 375 dossiers cliniques revus, 13 enfants âgés en moyenne de $8,4 \pm 4,6$ ans [2,4-13,9] ont été inclus. Parmi les critères de d'inclusion figure notamment une alimentation d'au moins 90% par tube de gastrostomie chez des enfants de 1 à 18 ans. Les principales données de tolérance rapportent que 12/13 enfants ont une amélioration de la tolérance dont 9/12 dans la semaine suivant le changement de formulation.

D'un point de vue méthodologique, le caractère rétrospectif de cette étude constitue sa principale limite. Les critères de jugement ne sont par ailleurs pas hiérarchisés et l'effectif est faible (n=13). La durée de suivi n'est pas renseignée. A noter, 11/13 enfants ont reçu au moins un traitement médicamenteux ($1,54 \pm 0,27$) pour intolérance alimentaire avant le changement de formulation, ce traitement ayant été poursuivi chez au moins 2 patients après la transition. La méthodologie de cette étude ne permet ainsi aucune conclusion quant à l'intérêt de PEPTAMEN JUNIOR.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Leonard et al.⁷

Parmi les 135 patients ayant eu au moins une visite de suivi, 53 ont eu au moins un événement indésirable (EI), dont 11 ont eu un événement indésirable grave (EIG)¹³. Au total, 176 EI ont été rapportés, dont 19 EIG, listés dans le tableau ci-dessous :

EI	Effectif (n)	dont EIG (n)
Vomissement	49	8
Diarrhée	31	3
Nausée	20	1
Douleur abdominale	17	5
Constipation	13	1
Flatulences	13	1
Toux	11	0
Fatigue	10	0
Régurgitations	9	0
Bronchite	2	0
Allergie aux protéines de lait de vache	1	0

¹² Variation de la tolérance évaluée par le soignant selon 3 statuts : « amélioration », « sans modification », « détérioration »

¹³ Événement indésirable grave : défini comme un événement ayant conduit à une consultation médicale, une modification des conditions d'administration, une hospitalisation ou un décès.

Etude Minor et al.⁸

Dans cette étude exploratoire sur la tolérance, les événements indésirables décrits avant et après le changement de formulation sont rapportés dans le tableau suivant :

Evénements indésirables (EI)	EI avant la transition (effectif pris en compte pour l'analyse : n=13/365)	EI sous PEPTAMEN JUNIOR (effectif pris en compte pour l'analyse : n=13/365)
Vomissement	6	1
Résidus importants	8	1 / [2]*
Nausée	4	1
Distension abdominale ou gaz excessif	2	0
Selles molles	3	0
Selles dures / constipation	7	4
Vomissement	1	0
Faible gain pondéral	4	0

* Evaluation non quantifiée pour 2 patients

4.1.1.3.1. NUTRIVIGILANCE

Les données issues de la nutrivigilance transmises par le demandeur rapportent, sur la période allant du 1er janvier 2014 au 20 septembre 2019, 4 événements indésirables sur un volume de plus de 12 millions d'unités distribuées.

Les événements indésirables portaient sur des cas de diarrhée, vomissement, allergie à la protéine de lait de vache. Aucun événement indésirable n'a nécessité d'hospitalisation.

A noter, le demandeur précise que 2 autres événements de même nature ont été rapportés en France sur la période 2003 - 2010

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 2 études de faible qualité méthodologique sont transmises, dont l'une mise en place en réponse à la demande d'étude post-inscription formulée par la Commission en 2010. Elles ont été menées chez l'enfant à partir de 1 an et jusqu'à 22 ans (entre 1,8 et 22,3 ans).

Les nouvelles données fournies à l'appui de la demande de renouvellement d'inscription montrent une évolution favorable avec l'utilisation de PEPTAMEN JUNIOR. Elles ne remettent pas en cause les conclusions antérieures de la Commission sur ce produit.

Par ailleurs, concernant les 2 demandes d'extension d'indications jusqu'à 16 ans et dans de nouvelles situations cliniques, la demande n'apporte aucun résultat clinique spécifique du sous-groupe d'adolescents ou de patients en situation de reprise de nutrition (nutrition entérale précoce post-chirurgicale ou post-traumatique, relais de la nutrition parentérale) ou d'intolérances aux produits polymériques.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

A domicile comme en milieu hospitalier, où elle a le plus souvent débuté, l'assistance nutritionnelle doit être graduée en fonction de la gravité de la défaillance. La priorité absolue est de privilégier la voie orale, si possible avec l'aide de diététicien(ne)s, d'abord en optimisant et en adaptant l'alimentation orale spontanée, puis en instituant une complémentation orale (CNO) avant d'envisager le recours à la nutrition artificielle à domicile. Plus physiologique, plus économique, plus aisée à mettre en œuvre et générant une moindre morbidité, la nutrition entérale à domicile (NEAD) doit être préférée de principe à la nutrition parentérale. Cette dernière n'est indiquée que lorsque les apports nutritionnels adéquats ne sont plus possibles par voie digestive (intestin court, occlusion, etc).

D'après les experts, chez les patients ayant des syndromes de malabsorption, il existerait un avantage à utiliser les mélanges semi-élémentaires par rapport aux mélanges polymériques, car ils permettent d'optimiser les fonctions d'absorption et ainsi d'éviter ou retarder le passage à une nutrition parentérale.

PEPTAMEN JUNIOR est un produit semi-élémentaire, prêt à l'emploi, destiné à l'enfant.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les produits semi-élémentaires tels que PEPTAMEN JUNIOR font partie de l'arsenal nutritionnel, en cas de malabsorption digestive sévère chez l'enfant, mais ne doivent pas être utilisés de manière systématique. La commission estime que PEPTAMEN JUNIOR a un intérêt pour la nutrition entérale des enfants de plus de 1 an atteints de malabsorption digestive sévère quelle qu'en soit l'origine.

Les données cliniques soumises, bien qu'incluant plusieurs patients dans les nouvelles situations cliniques, sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt de PEPTAMEN JUNIOR dans les situations de reprise de nutrition (nutrition entérale précoce post-chirurgicale ou post-traumatique, relais de la nutrition parentérale) ou les intolérances aux produits polymériques. La Commission considère néanmoins que les conclusions relatives à l'intérêt de PEPTAMEN JUNIOR chez l'enfant jusqu'à 12 ans sont extrapolables aux adolescents âgés de moins de 16 ans, *via* une administration adaptée.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La dénutrition résulte de la conjonction de modifications des apports nutritionnels et de perturbations métaboliques. Elle retentit sur les grandes fonctions vitales et représente un facteur majorant la morbidité et la mortalité. Elle est responsable d'allongement des durées d'hospitalisation, de complications indépendamment de l'affection initiale, de dégradation des conditions de vie, et en particulier l'autonomie des patients.

Les pathologies qui entraînent une réduction anatomique ou fonctionnelle des capacités d'absorption digestive exposent à un risque de dénutrition. Sont principalement concernés par le syndrome de malabsorption, les enfants atteints de mucoviscidose, maladie de Crohn, cancer et les enfants ayant un grêle court.

La dénutrition, notamment chez les enfants ayant un syndrome de malabsorption, est susceptible d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Elle majore la morbi-mortalité.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les données épidémiologiques concernant la nutrition entérale à domicile (NEAD) correspondent à des estimations peu précises. En France, l'incidence et la prévalence de la

NEAD ont été estimées sur la base des données des Caisses Primaires d'Assurance Maladie pour les années 2011 et 2012.¹⁴

L'incidence moyenne de la NEAD est de 24,9 / 100 000 habitants / an et la prévalence moyenne est de 57,3 / 100 000 habitants / an. Au total, 37 500 personnes / an ont été prises en charge en NEAD en France en 2011 et 2012.

La prévalence de la NEAD pédiatrique est estimée dans la classe d'âge 0-4 ans à 65,5 enfants / 100 000 habitants pour les filles et 70,5 enfants / 100 000 habitants pour les garçons. Dans la classe d'âge 5-19 ans, elle est de 37,4 enfants / 100 000 habitants et 35,8 enfants / 100 000 habitants pour les filles et les garçons, respectivement.

Plus récemment, la population pédiatrique relevant de la NEAD a été estimée à 6 000 enfants en France.⁷

04.2.3. IMPACT

PEPTAMEN JUNIOR répond à un besoin déjà couvert par les produits semi-élémentaires et les mélanges polymériques inscrits sur la LPPR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

La prise en charge de la nutrition entérale a un intérêt pour la santé publique, compte tenu de son action sur le maintien ou la restauration du bon état nutritionnel des patients, et du caractère de gravité de la dénutrition.

Dans les situations de reprise de nutrition (nutrition entérale précoce post-chirurgicale ou post-traumatique, relais de la nutrition parentérale) ou les intolérances aux produits polymériques, l'intérêt thérapeutique de PEPTAMEN JUNIOR ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

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

Pour la modification des conditions d'inscription, elle estime que le Service Attendu est :

- suffisant pour l'extension d'indications au-delà de 12 ans pour les adolescents de moins de 16 ans ;**
- insuffisant pour l'extension d'indications aux situations de reprises de nutrition (nutrition entérale précoce post-chirurgicale ou post-traumatique, relais de la nutrition parentérale) ou les intolérances aux produits polymériques.**

Au total, la Commission retient les indications suivantes : nutrition entérale à domicile de l'enfant âgé de 1 à moins de 16 ans, non allergique aux protéines de lait, dénutri ou à risque de dénutrition, ayant un syndrome de malabsorption digestive sévère quelle qu'en soit l'origine et dont les besoins ne peuvent être couverts par une alimentation normale.

¹⁴ Lescut D, Dauchet L, Ieroy M, Danel N, Alix E, Bertin E *et al.* Incidence et prévalence de la nutrition entérale à domicile en France. Nutrition clinique et métabolique ; 27 (2013) 171-177

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU/RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles précisées dans l'arrêté du 9 novembre 2009 (journal officiel du 17 novembre 2009) relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge de l'alimentation non physiologique et prestations associées et des dispositifs médicaux d'administration par voie entérale chez l'enfant.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU/RENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

PEPTAMEN JUNIOR est un mélange semi-élémentaire enrichi en lipides, destiné à améliorer l'absorption dans le cadre d'une nutrition entérale. Les comparateurs retenus sont les autres formules semi-élémentaires de ce type, inscrites sur la LPPR.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA/ASR

Les données fournies, non comparatives, ne permettent pas d'établir l'intérêt spécifique de PEPTAMEN JUNIOR par rapport aux mélanges semi-élémentaires inscrits sous la description générique (code LPPR 1199788).

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport aux mélanges semi-élémentaires inscrits sous la description générique (code LPPR 1199788).

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 de PEPTAMEN JUNIOR est composée des enfants de 1 an et ayant moins de 16 ans, concernés par le syndrome de malabsorption. Il s'agit principalement des enfants atteints de mucoviscidose, des enfants ayant un grêle court et des enfants atteints de maladie de Crohn. Le syndrome de malabsorption étant également retrouvé dans d'autres pathologies (cancer notamment), la population cible ne peut être estimée avec précision.

Au 1^{er} janvier 2019, d'après les données de l'INSEE, la population française compte 11 589 102 enfants ayant plus d'un an et moins de 16 ans. Le nombre de malades traités à domicile par nutrition entérale représentait en France 57,3/100 000 patients en moyenne en 2011-2012¹⁴. Si l'on considère un taux stable dans le temps, cela représente environ 6 500 enfants.

Une estimation de la population rejointe a été réalisée. Selon les données de remboursement de l'Assurance maladie¹⁵, 398 patients étaient sous PEPTAMEN JUNIOR en 2018.

La population cible ne peut être estimée avec précision. La population rejointe de PEPTAMEN JUNIOR est d'environ 400 patients par an.

¹⁵ Source : Open LPP : base complète sur les dépenses de dispositifs médicaux inscrits à la liste de produits et prestations (LPP) interrégimes. <http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/LPP/index.php>