

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS
1er septembre 2020

Faisant suite à l'examen du 01/09/2020, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 01/09/2020.

CONCLUSIONS

FRESUBIN DB CONTROL, denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour nutrition entérale

Demandeur : FRESENIUS KABI (France)

Fabricant : FRESENIUS KABI (Allemagne)

FRESUBIN DB CONTROL, poche EasyBag 500ml

Indications retenues :	Indications telles que décrites sur la LPPR, à savoir : Nutrition entérale à domicile des patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de diabète de type 2.
Service Rendu (SR) :	Suffisant
Comparateurs retenus :	Mélanges polymériques standards, inscrits sous descriptions génériques
Amélioration du SR :	Niveau IV (Amélioration mineure)
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<i>Avis antérieurs de la Commission :</i> - Avis des 8 décembre 2009, 12 octobre 2010 et 30 juin 2015. <i>Nouvelles données spécifiques :</i> - Une méta-analyse incluant 5 études contrôlées et randomisées dont 2 études spécifiques de FRESUBIN DB CONTROL
Éléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles précisées dans les arrêtés du 09 novembre 2009 (journal officiel du 17 novembre 2009) et du 19 février 2010 (journal officiel du 24 février 2010) relatifs 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.
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 de FRESUBIN DB CONTROL est estimée au maximum à 1 600 patients par an en France, la population rejointe en 2019 étant de l'ordre de 530 patients.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement 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

FRESUBIN DB CONTROL, poche EasyBag 500 ml
Référence 7005221

01.2. CONDITIONNEMENT

Carton de 15 unités de 500 ml

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante, définie à la LPPR : Nutrition entérale à domicile des patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de diabète de type 2.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les mélanges polymériques standards inscrits sous descriptions génériques.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la 2^{ème} demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR pour FRESUBIN DB CONTROL.

L'arrêté du 09 novembre 2009¹ prévoit une inscription sous description générique pour les produits polymériques « standards », avec des spécificités nutritionnelles définies pour chaque ligne (protéines, calories, lipides, glucides, conditionnement etc...) et une inscription sous nom de marque pour les produits ayant une composition spécifique ou des indications ciblées, notamment pour les mélanges indiqués dans les troubles de la glycémie.

FRESUBIN DB CONTROL (anciennement DIBEN) est inscrit sous nom de marque sur la LPPR depuis l'arrêté du 11 octobre 2010² (publié au Journal officiel du 19 octobre 2010).

¹ 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 1er, 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 https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000021276878

² Arrêté du 11 octobre 2010 relatif à l'inscription de l'aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS) pour nutrition entérale FRESUBIN DB CONTROL de la société FRESENIUS KABI France au chapitre 1er du titre 1er 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 https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000022927591

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

FRESUBIN DB CONTROL répond aux dispositions du Règlement délégué (UE) 2016/128 de la Commission européenne relatives aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) élaborées pour répondre aux exigences spécifiques en matière de composition et d'informations.

FRESUBIN DB CONTROL 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 22 décembre 2010, 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

FRESUBIN DB CONTROL est une DADFMS prête à l'emploi.

Il s'agit d'un mélange nutritif liquide, polymérique, hyper-protidique (17% de l'Apport Energétique Total – AET), normo-énergétique (1 kcal/ml) destiné à la nutrition entérale chez les patients diabétiques de type II. Sa formulation, enrichie en fibres solubles, contient une teneur en lipides (43% de l'AET), notamment des acides gras monoinsaturés (AGMI), plus élevée que dans les formules polymériques standards inscrites sous lignes génériques.

Ce mélange sans saccharose, sans lactose et sans gluten.

Composition nutritionnelle pour 500ml	FRESUBIN DB CONTROL
Energie :	525 kcal (1 kcal/ml)
Protéines : 100% protéines de lait	17% AET* 22,5 g/500ml
Lipides : dont AGMI**	43% AET* 25 g/500ml 32% 18,35 g/100ml
Glucides : dont sucres totaux	35% AET* 46,25 g/500ml 12,05 g/500ml
Fibres alimentaires : Solubles/Insolubles	5% AET* 12 g/500ml 81/19
Minéraux : Sodium Potassium Calcium Fer	425 mg/500ml 715 mg/500ml 440 mg/500ml 7,4 mg/500ml

Composition nutritionnelle pour 500ml	FRESUBIN DB CONTROL
Vitamines :	
A	390 µg
D	5,5 µg
E	37 mg
C	92,5 mg
Teneur en eau	83 ml/100ml
Osmolarité	270 mOsm/l

*AET : apport énergétique total

**AGMI : acides gras monoinsaturés

Selon le demandeur, pour les patients diabétiques nécessitant une alimentation entérale complète, FRESUBIN DB CONTROL s'emploie avec une administration de 1500 ml minimum par jour (1575 kcal) soit 3 poches de 500 ml.

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 et de l'administrer à température ambiante.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les DADFMS ont pour fonction de maintenir ou de restaurer le bon état nutritionnel des patients. La formulation de FRESUBIN BD CONTROL (pauvre en glucides, riche en acides gras mono-insaturés et riche en fibres) vise à aider à la normalisation du métabolisme glucidique.

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 08/12/2009³, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau IV par rapport aux mélanges polymériques standards, sur la base des éléments suivants :

- 2 études cliniques non spécifiques, prospectives, contrôlées, randomisées, réalisées chez 72 et 97 patients diabétiques de type 2, suivis pendant 12 semaines ;
- 1 méta-analyse spécifique sur 23 études et 784 patients ;
- Les recommandations nutritionnelles de l'American Diabetes Association (ADA) concernant la prévention et le traitement du diabète.

³ Avis de la CNEDiMITS du 08/12/2009 relatif à DIBEN, aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS) pour nutrition entérale. HAS ; 2009 <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-01/cnedimts-2235-diben.pdf>

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 30/06/2015 ⁴ relatif à FRESUBIN DB CONTROL, la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant, avec une ASR de niveau IV par rapport aux mélanges polymériques standards inscrits sous lignes génériques. Aucune nouvelle donnée clinique n'avait été fournie.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Une méta-analyse⁵, incluant 5 études contrôlées et randomisées dont 2 études spécifiques de FRESUBIN DB CONTROL, est fournie dans le dossier. Son objectif était de comparer l'efficacité des solutions de nutrition spécifiquement adaptées aux patients diabétiques de type II par rapport à des solutions de nutrition standard. En termes cliniques, les données sur lesquelles repose cette méta-analyse rapportent un meilleur équilibre glycémique chez les patients utilisant ces solutions de nutrition spécifiques comparés à ceux utilisant des solutions de nutrition standard.

Les 2 études spécifiques ayant été prises en compte dans l'avis de la Commission du 8 décembre 2009³ et les 3 autres études concernant des solutions dont la composition est différente de FRESUBIN DB CONTROL, les résultats de cette méta-analyse ne seront pas détaillés.

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la nutrivigilance, transmises par le demandeur, rapportent sur la période allant de 2015 à 2019, un taux cumulé de déclaration de 0,0002%:

- 1 cas de fièvre rapporté en 2018 considéré comme « non sérieux » ;
- 1 cas de diarrhée associé à une hyperthermie rapporté en 2019 considéré comme « non imputable au produit », les troubles digestifs étant fréquents sous nutrition entérale.

Pour ces deux cas cités, le demandeur précise qu'aucun lien entre l'administration du produit et l'apparition des symptômes décrits n'a été établi et aucun autre effet indésirable n'a été rapporté en France et dans la base européenne.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, une méta-analyse incluant des études spécifiques de FRESUBIN DB CONTROL déjà prises en compte par la commission en 2009 est transmise dans l'indication revendiquée par le demandeur. Par ailleurs, aucun cas de nutrivigilance grave n'est rapporté.

Les nouvelles données fournies à l'appui de la demande de renouvellement d'inscription ne remettent pas en cause les conclusions antérieures de la Commission sur ce produit.

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.

⁴ Avis de la CNEDIMTS du 30/06/2015 relatif à FRESUBIN DB CONTROL, aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS) pour nutrition entérale. HAS ; 2015 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/fresubin_db_control_30_juin_2015_4910_avis.pdf

⁵ Ojo O, Weldon SM, Thompson T, Crockett R, Wang XH. The Effect of Diabetes-Specific Enteral Nutrition Formula on Cardiometabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2019;11(8)

- 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).

Dans le cadre du traitement de la dénutrition au cours d'un diabète de type 2, il est recommandé d'utiliser des mélanges à teneur réduite en glucides et enrichis en acides gras mono-insaturés, en protéines et en fibres solubles ⁶. La formulation de FRESUBIN BD CONTROL répond à ces recommandations.

FRESUBIN BD CONTROL est un mélange normo-énergétique, hyper-protidique, riche en fibres solubles et pauvre en glucides destiné aux patients diabétiques de type 2 dénutris ou à risque de dénutrition.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, FRESUBIN DB CONTROL fait partie de l'arsenal nutritionnel en cas de nutrition entérale des patients diabétiques. La commission estime qu'il a un intérêt chez les patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de diabète de type 2.

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 / ou de perturbations métaboliques. Elle retentit sur les grandes fonctions vitales et représente un facteur majorant la morbidité et la mortalité. Elle est responsable de l'allongement des durées d'hospitalisation, des complications et de la dégradation des conditions de vie. La plupart des pathologies aiguës, subaiguës ou chroniques ont des conséquences métaboliques, responsables d'un retentissement nutritionnel.

Le diabète correspond à une altération du métabolisme glucidique. Sa conséquence directe est l'hyperglycémie qui, si elle n'est pas traitée, induit des complications à court et à long terme. Ces complications aggravent le diabète et diminuent la qualité et l'espérance de vie des personnes atteintes par cette pathologie.

Le diabète est une pathologie grave. Les complications qui lui sont associées entraînent une dégradation marquée de la qualité et de l'espérance de vie. La dénutrition représente un facteur majorant la morbi-mortalité.

⁶ American Diabetes Association (ADA) Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019 Jan;42(Suppl 1):S46-S60

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les données épidémiologiques disponibles sont relativement anciennes.

Celles 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 2012⁷. D'après ces données, l'incidence moyenne de la NEAD est estimée à 24,9 / 100 000 habitants / an et la prévalence moyenne à 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.

Le diabète est un problème majeur de santé en France. Selon les données de Santé Publique France⁸, en 2016, la France comptait plus de 3,3 millions de patients diabétiques traités, avec une proportion de diabétiques de type II d'environ 92%.

Les données spécifiques de la dénutrition ou du risque de dénutrition chez les sujets diabétiques sont peu nombreuses. Une étude⁹ multicentrique menée sur 987 patients diabétiques de type 2 âgés de 70 ans et plus rapporte une dénutrition protéino-énergétique chez 7% des patients et une dénutrition sévère chez 5,4% de ces personnes diabétiques âgées¹⁰.

04.2.3. IMPACT

FRESUBIN DB CONTROL répond à un besoin déjà couvert par les mélanges polymériques inscrits sur la LPPR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

FRESUBIN DB CONTROL a un intérêt pour la santé publique, compte tenu de son action sur le maintien ou la restauration du bon état nutritionnel des patients diabétiques de type II, et du caractère de gravité de la dénutrition dans cette population.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu par FRESUBIN DB CONTROL est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans l'indication de nutrition entérale à domicile des patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de diabète de type 2.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE 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 les arrêtés du 09 novembre 2009 (journal officiel du 17 novembre 2009) et du 19 février 2010 (journal officiel du 24 février 2010) relatifs à la modification de la

⁷ Lescut D, Dauchet L, Leroy 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

⁸ Santé Publique France – Données épidémiologiques

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete>

⁹ Cohorte Gérodiab : une étude française pour évaluer l'influence de l'équilibre glycémique sur la morbi-mortalité à 5 ans des diabétiques de type 2 âgés de 70 ans et plus. Résultats globaux à l'inclusion. Bernard Bauduceau, Jean Doucet, Jean-Pierre Le Floch, Christiane Verny et l'intergroupe de Diabète-Gériatrie SFD – SFGG. *BEH* 37-38 | 12 novembre 2013

¹⁰ une dénutrition protéino-énergétique est définie par l'existence d'un IMC <21 kg/m² ou d'une albuminémie <35 g/L et une dénutrition sévère par un IMC <18 kg/m² ou une albuminémie <30 g/L

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.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Les mélanges polymériques standards, inscrits sous descriptions génériques.

06.2. NIVEAU D'ASR

Aucun élément ne remet en cause les conclusions antérieures de la Commission.

La Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Rendu mineure (ASR IV) par rapport aux mélanges polymériques standards, inscrits sous descriptions génériques.

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 FRESUBIN DB CONTROL est définie comme la population de patients diabétiques de type 2, dénutris ou à risque de dénutrition.

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 en 2012.

Selon les données de Santé Publique France⁸, en 2016, la France comptait plus de 3,3 millions de patients diabétiques traités, avec une proportion de diabétiques de type II d'environ 92%, soit 2 793 120 patients.

En considérant un recours à la nutrition entérale identique dans la population des patients diabétiques que dans la population générale, la Commission estime qu'en 2015, la population cible pour FRESUBIN DB CONTROL était au maximum à 1 600 patients par an, dont 700 nouveaux cas annuels.

Aucune nouvelle donnée ne permet d'actualiser cette estimation.

La population rejointe des patients recevant une nutrition entérale à domicile hyperprotéinée peut être estimée à 531 patients en 2019 à partir de l'analyse des données de remboursement

aux bénéficiaires de l'Assurance Maladie¹¹ (sélection des bénéficiaires remboursés au moins une fois des codes LPP suivants : 1183965 et 1150523).

La population cible de FRESUBIN DB CONTROL est estimée au maximum à 1 600 patients par an en France, la population rejointe en 2019 étant de l'ordre de 530 patients.

¹¹ 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>