

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

AVIS DE LA CNEDiM TS

03 novembre 2020

Faisant suite à l'examen du 01/09/2020, la CNEDiM TS a adopté un projet d'avis le 22/09/2020.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 03/11/2020. La CNEDiM TS a adopté l'avis le 03/11/2020.

CONCLUSIONS

INFATRINI PEPTISORB, denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour nutrition orale et entérale

Demandeur : NUTRICIA Nutrition Clinique (France)

Fabricant : NUTRICIA NV (Pays-Bas)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

<p>Indications retenues :</p>	<p>Nutrition orale ou entérale adaptée aux besoins nutritionnels :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'enfant de moins de 12 mois, dénutri ou ayant un risque significatif de dénutrition en raison d'une incapacité à couvrir les besoins nutritionnels, en raison d'apports spontanés insuffisants par rapport aux besoins estimés ou mesurés ou d'hypermétabolisme et/ou d'hypercatabolisme associé à un syndrome de malabsorption - du nourrisson de moins de 6 mois dénutri en cas de diarrhée aiguë
<p>Service Attendu (SA) :</p>	<p>Suffisant :</p> <p>Nutrition orale ou entérale adaptée aux besoins nutritionnels :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'enfant de moins de 12 mois, dénutri ou ayant un risque significatif de dénutrition en raison d'une incapacité à couvrir les besoins nutritionnels, en raison d'apports spontanés insuffisants par rapport aux besoins estimés ou mesurés ou d'hypermétabolisme et/ou d'hypercatabolisme associé à un syndrome de malabsorption - du nourrisson de moins de 6 mois dénutri en cas de diarrhée aiguë. <p>Insuffisant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à partir de 12 mois pour les enfants, dénutris ou ayant un risque significatif de dénutrition associé à un syndrome de malabsorption - dans les situations d'intolérance à des produits polymériques hyperprotidiques hyperénergétiques (HPHE)
<p>Comparateurs retenus :</p>	<p>Mélanges semi-élémentaires inscrits sous les descriptions génériques (codes LPPR 1129428 et 1189301)</p>

Amélioration du SA :	ASA de niveau V (absence d'amélioration)
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Données spécifiques : <ul style="list-style-type: none"> - 1 étude observationnelle, multicentrique, avec recueil prospectif des données portant sur 22 enfants, 18 ayant été pris en compte dans l'analyse, âgés en moyenne de 6,1 ± 4,7 mois [2 ; 14] et suivis 4 semaines.
Éléments conditionnant le SA :	<ul style="list-style-type: none"> - Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel. - Modalités de prescription et d'utilisation : Celles précisées dans : <ul style="list-style-type: none"> - l'arrêté du 9 novembre 2009 (paru au journal officiel du 17 novembre 2009) et du 19 février 2010 (paru au 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. - l'arrêté du 23 février 2010 (paru au journal officiel 2 mars 2020) relatif à l'inscription des produits de nutrition orale et entérale destinés aux enfants
Études 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'INFATRINI PEPTISORB ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe, estimée d'après celle des mélanges semi-élémentaires sous forme de poudre inscrits sous descriptions génériques qui seraient utilisés chez les enfants de moins d'un an, est d'environ 300 patients par an.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

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. MODÈLES, RÉFÉRENCES ET CONDITIONNEMENT

INFATRINI PEPTISORB :

- Liquide prêt à l'emploi, conditionné en bouteille plastique de 200 ml pour **nutrition orale et nutrition entérale**
- Liquide prêt à l'emploi, conditionné en bouteille semi-rigide Optri de 500 ml pour **nutrition entérale**

Les deux conditionnements permettent l'adaptation directe d'une tubulure de nutrition entérale de façon à maintenir le circuit fermé.

01.2. INDICATIONS REVENDIQUÉES

Les indications revendiquées par le demandeur sont :

- les enfants de **moins de 18 mois ou de moins de 9 kg**, dénutris ou ayant un risque significatif de dénutrition en raison d'une incapacité à couvrir leurs besoins nutritionnels, en raison
 - d'apports spontanés insuffisants par rapport aux besoins estimés ou mesurés **OU**
 - hypermétabolisme et/ou hypercatabolisme

associé à

- un syndrome de malabsorption **OU**
 - une intolérance à des produits HPHE, à base de protéines entières ou partiellement hydrolysées, sans Triglycérides à Chaînes Moyennes (TCM).
- les nourrissons de **moins de 6 mois** dénutris en cas de diarrhée aiguë

01.3. COMPARETEURS REVENDIQUÉS

Les comparateurs revendiqués sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Indication	Compareteurs revendiqués
Enfants de moins de 18 mois ou moins de 9 kg dénutris ou à risque de dénutrition présentant un syndrome de malabsorption/ maldigestion	Mélanges en poudre dont l'apport protidique est à base d'hydrolysat de protéines, enrichis en TCM et sans lactose et dont la valeur énergétique une fois reconstitués est de 0,65 à 0,8 kcal/ml
Nourrissons dénutris de moins de 6 mois en cas de diarrhée aiguë	
Enfants de moins de 18 mois ou moins de 9 kg dénutris ou à risque de dénutrition ayant une intolérance à la nutrition polymérique	Préparation polymérique HPHE à base de protéines entières ou partiellement hydrolysées, non enrichi en TCM

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Première demande d'inscription.

Les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) destinées 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 2006¹. L'arrêté de modification des conditions de prise en charge des produits de nutrition orale et entérale destinés aux enfants du 23 février 2010, paru au journal officiel du 2 mars 2010², 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.

Les lignes génériques, ayant des indications communes à celles revendiquées par le demandeur sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Lignes génériques	Indications définies à la LPPR	Voies d'administration	Valeurs nutritionnelles pour les enfants de < 1 an
Mélanges polymériques HPHE à base de protéines entières animales ou végétales	Enfants : <ul style="list-style-type: none"> - présentant un hypermétabolisme et/ou un hypercatabolisme ou - nécessitant une restriction hydrique 	Enfants de moins d'un an : <ul style="list-style-type: none"> - orale (biberon) - entérale Enfants de plus d'un an : <ul style="list-style-type: none"> - entérale 	Valeur énergétique : 0,9 – 1,1 kcal/ml (bornes incluses). Protéines : 2,5 g/100 kcal < Apport < 3,5 g/100 kcal. Lipides : 45 % < Apport < 50 % des AET du mélange. Glucides : QSP 100 % des AET du mélange
Mélanges dont l'apport protéique est à base d'hydrolysat de protéine, enrichis en TCM et sans lactose	Enfants atteints : <ul style="list-style-type: none"> - du syndrome de malabsorption ou - en cas de diarrhée aiguë du nourrisson de moins de six mois 	Mélanges prêts à l'emploi : <ul style="list-style-type: none"> - entérale Mélanges sous forme de poudre : <ul style="list-style-type: none"> - orale - entérale 	Valeur énergétique : 0,65 – 0,80 kcal/ml (bornes incluses) Protéines : 2,25 g/100 kcal < Apport < 3,5 g/100 kcal. Lipides : 45 % < Apport < 50 % des AET du mélange. Glucides : A base de polysaccharides : QSP 100 % des AET du mélange.

INFATRINI PEPTISORB ne correspond à aucune des descriptions génériques définies sur la LPPR compte tenu de ses caractéristiques techniques.

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

² 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 1er de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

INFATRINI PEPTISORB répond aux dispositions des Règlements délégués (UE) 2016/128 et 2016/127 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.

Ce produit 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 17 janvier 2020, 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

INFATRINI PEPTISORB est une DADFMS prête à l'emploi.

Il s'agit d'un mélange nutritif semi-élémentaire HPHE (1 kcal/ml et 2,6 g de protéines/100kcal). Il est à base de protéines de lactosérum hydrolysées avec une majorité de di et tri-peptides (84 % des peptides sont inférieurs à 1 000 Daltons), riche en TCM, sans lactose et sans fibres.

Sa composition nutritionnelle est décrite dans le tableau ci-dessous :

Composition nutritionnelle pour 100 ml	INFATRINI PEPTISORB
ENERGIE	100 kcal / 418 kJ
LIPIDES	5,4 g 49 % AET
Saturés	3,8 g
dont TCM	2,8 g
Mono insaturés	0,77 g
Polyinsaturés	0,86 g
Ac. linoléique	686 mg
Ac. α-linolénique	66,4 mg
Acide arachidonique	25,2 mg
Acide docosahexaénoïque (DHA)	25,0 mg
GLUCIDES	10,2 g 40,5 % AET
Sucres	2,7 g
Dont lactose	<0,10 g
Polysaccharides	7,3 g
PROTEINES (hydrolysate de protéines du lactosérum)	2,6 g 10,6 % AET
Osmolarité	295 mOsm/l
Charge osmotique rénale	231 mOsm/l

AET= Apport énergétique total

Conservation : 9 mois.

Après ouverture, la bouteille refermée se conserve au réfrigérateur pendant 24h maximum.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

Les DADFMS ont pour fonction de maintenir et de restaurer le bon état nutritionnel des patients. La formulation d'INFATRINI PEPTISORB, à base d'hydrolysats de protéines et enrichie en TCM, vise à améliorer l'absorption.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Deux études spécifiques ont été fournies :

- Etude Smith *et al.*³, publiée en 2018
- Etude Marino *et al.*⁴, publiée en 2019

L'étude observationnelle et de recueil rétrospectif de Marino *et al.*⁴ n'est pas retenue pour plusieurs raisons :

- indications diverses ne ciblant pas spécifiquement celles revendiquées,
- réalisation en soins intensifs, correspondant à un contexte d'utilisation ne relevant pas d'une inscription sur la LPPR,
- absence de critère de jugement principal,
- résultats descriptifs.

Etude Smith *et al.*³ (2018)

Il s'agit d'une étude de recueil prospectif, interventionnelle, observationnelle, multicentrique (9 centres hospitaliers au Royaume-Uni) et non comparative.

L'**objectif principal** de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'INFATRINI PEPTISORB, formule administrée par voie entérale. La durée d'étude est de 4 semaines.

Les **critères d'inclusion** sont les enfants âgés entre 0 et 18 mois et/ou pesant moins de 8 kg avec des signes de retard de croissance et nécessitant une alimentation à base de peptides en raison d'une intolérance ou une croissance insuffisante avec les protéines entières ou les formules de nutrition entérales alternatives.

L'alimentation par voie entérale doit couvrir au moins 30 % de l'apport énergétique total (AET) des participants. Au cours de la période d'étude, la nutrition entérale était la seule source d'alimentation pour 8 enfants, 3 enfants recevaient du lait maternel et 7 recevaient d'autres formes d'apport nutritionnel (comme la nutrition parentérale), en plus de la nutrition entérale. Quatre enfants recevaient une petite quantité d'aliments solides durant l'étude.

Parmi les **critères de non-inclusion** figurent l'allergie confirmée aux protéines de lait de vache, les dysfonctionnements rénaux ou hépatiques majeurs, la galactosémie et l'intolérance sévère au lactose.

Le **critère de jugement principal** est la tolérance gastro-intestinale (nombre d'épisodes de vomissement, de diarrhée, de distension abdominale et de flatulence) et la consistance de

³ Smith, C., *et al.*, Improved growth, tolerance and intake with an extensively peptide feed in infants with complex disease. *Clinical Nutrition*, 2018. 37(3):1005-1012

⁴ Marino, L.V., Peptide nutrient-energy dense enteral feeding in critically ill infants: an observational study. *J Hum Nutr Diet*, 2019.

selles ou d'évacuation par la stomie). L'étude ne précise pas s'il s'agit d'un critère de jugement composite ou multiple. Aucune hypothèse de succès n'est définie *a priori*.

Entre juillet 2011 et septembre 2012, 22 enfants avec des pathologies lourdes (malformations digestives, cardiopathies congénitales, pathologies respiratoires) et ayant une intolérance gastro-intestinale, non décrite de manière précise, associée à des signes de retard de croissance ont été inclus. Dix-huit ont complété l'étude. Quatre enfants ont quitté l'essai dont 3 dans les 48h en raison de problèmes de tolérance sans discussion avec le diététicien et 1 pour passage en nutrition parentérale en raison d'une complication au niveau de la stomie.

A l'inclusion, les enfants étaient âgés entre 2 et 14 mois (âge moyen : 6,11 ± 4,69 mois). Sur les 18 enfants ayant complété l'étude :

- 11 recevaient au préalable des formules à base de peptides ou d'acides aminés de plus faible teneur en énergie,
- 6 recevaient des formules hyperénergétiques alternatives,
- 1 ne recevait aucune formule en raison des problèmes d'observance.

L'administration était réalisée par sonde nasogastrique (n=10), gastrostomie (n=6), jéjunostomie (n=1) et par voie orale (n=1).

Tolérance gastro-intestinale (critère de jugement principal) :

Les résultats concernant les vomissements et les diarrhées, pour lesquels les effectifs pris en compte et les analyses statistiques ne sont pas renseignés, sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

	Nombre d'enfants à J1 (effectif non précisé)	Nombre d'enfants à J28 (effectif non précisé)
Vomissements sévères ou modérés	6	0
Diarrhées sévères ou modérés	4	1

Entre J1 et J28, il n'y avait pas de différence significative concernant le nombre de selles (n=15).

Les résultats relatifs aux autres paramètres de tolérance digestive ne sont pas présentés dans l'étude.

A la fin de l'étude,

- 9 parents et/ou soignants (50 %) ont approuvé ou fortement approuvé que la tolérance était meilleure avec la nouvelle formule,
- 8 (44 %) ont jugé qu'il n'y avait pas de différence de tolérance avec la nouvelle formule par rapport à la formule antérieure
- 1 parent a indiqué que la tolérance était pire.

Les données relatives aux événements indésirables sont décrites dans le paragraphe 4.1.1.2.1 *Événements indésirables des essais cliniques*

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

4.1.1.2.1. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Au total, 5 événements indésirables (EI), ont été rapportés au cours l'étude de Smith *et al.*³ :

- 3 EI jugés non liés à la nutrition dont
 - o 1 EI jugé léger : enfant devenu « bleu et mou » nécessitant de l'oxygène,
 - o 2 EI jugés modérés : une infection pulmonaire traitée efficacement par antibiotique et une infection gastro-intestinale avec des diarrhées et des vomissements aigus

- 2 EI jugés sévères : une détresse respiratoire nécessitant la réanimation de l'enfant et une obstruction intestinale survenue 24 heures après le début de l'étude (événement considéré comme ayant débuté avant l'introduction de la nutrition)

Au cours des EI modérés et sévères, la nutrition a été interrompue de manière temporaire et reprise après résolution de l'EI.

4.1.1.2.2. NUTRIVIGILANCE

Les données issues de la nutrivigilance transmises par le demandeur rapportent, sur la période entre 2014 et 2018, un cumul de 0,00012 % d'événements rapporté au cumul d'unités vendues.

Les événements indésirables portaient sur 4 cas de diarrhée et 2 cas de vomissement.

Au total, une étude clinique observationnelle, spécifique d'INFATRINI PEPTISORB, est disponible dans une partie des indications revendiquées par le demandeur. D'un point de vue méthodologique, cette étude n'est pas construite dans une démarche hypothético-déductive. Elle est réalisée sur un faible nombre de patients (n=22) avec des données manquantes (n=4), non prises en compte dans l'analyse. La durée de suivi est courte (4 semaines). Les résultats sur le critère de jugement sont parcellaires.

Les données fournies ne permettent pas de conclure sur l'intérêt du produit, en raison des limites méthodologiques de l'étude et en particulier des résultats parcellaires et descriptifs relatifs au critère de jugement principal.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Dénutrition :

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.

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.

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. 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.).

Chez les patients ayant des syndromes de malabsorption, il y a un avantage à utiliser les mélanges semi-élémentaires par rapport aux mélanges polymériques⁵, car ils permettent d'optimiser les fonctions d'absorption et ainsi d'éviter ou retarder le passage à une nutrition parentérale.

⁵ Practical Approach to Paediatric Enteral Nutrition: A Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition ; 2010.

Diarrhée aiguë chez les nourrissons de moins de 6 mois :

D'après les recommandations d'experts du Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques (GFHGNP) de 2017⁶, la prise en charge de la diarrhée aiguë repose sur l'utilisation de solutions de réhydratation orale (SRO) afin de prévenir le risque de déshydratation.

Pour la réalimentation :

- chez le nourrisson au sein, l'allaitement maternel est à poursuivre, associé à la réhydratation avec une SRO
- chez le nourrisson sous allaitement artificiel, la réalimentation précoce (dans les quatre premières heures) doit être débutée
 - o avec son lait habituel en cas de diarrhée banale et régime normal (en évitant les aliments laxatifs),
 - o avec un lait sans lactose, uniquement en cas de diarrhée prolongée (> 7 jours) ou sévère.

Les experts du GFHGNP ne recommandent plus l'utilisation systématique d'hydrolysats poussés pour les nourrissons de moins de 3 mois, mais à discuter au cas par cas.

Toutefois, chez les nourrissons de moins de 6 mois, une des indications des mélanges dont l'apport protéique est à base d'hydrolysate de protéine, enrichis en TCM et sans lactose, inscrits sur la LPPR est la diarrhée aiguë.

INFATRINI PEPTISORB constitue une alternative aux mélanges semi-élémentaires existants. Il peut s'utiliser par voie orale et entérale. Les données cliniques spécifiques disponibles ne permettent pas d'établir son intérêt spécifique. Toutefois, au vu de sa composition similaire aux produits semi-élémentaires inscrits sur la LPPR dans ces 2 situations cliniques, la Commission estime qu'INFATRINI PEPTISORB a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du syndrome de malabsorption chez le nourrisson de moins de 12 mois et de la diarrhée aiguë chez le nourrisson de moins de 6 mois, permettant d'élargir l'arsenal nutritionnel disponible.

Dans les autres situations cliniques revendiquées, c'est-à-dire à partir de 12 mois chez les enfants ayant une malabsorption et dans les situations d'intolérance à des produits polymériques HPHE, son intérêt ne pouvant être établi, sa place dans la stratégie ne peut être déterminée.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

L'étude soutenant la demande ne permet pas de conclure sur l'intérêt d'INFATRINI PEPTISORB. Néanmoins, au vu de sa composition semi-élémentaire et HPHE, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à INFATRINI PEPTISORB dans la prise en charge du syndrome de malabsorption du nourrisson de moins de 12 mois et de la diarrhée aiguë du nourrisson de moins de 6 mois.

Dans les autres indications revendiquées, à savoir chez les enfants à partir de 12 mois et dans les situations d'intolérance à des produits polymériques HPHE l'intérêt d'INFATRINI PEPTISORB ne peut être déterminé en l'absence de données spécifiques démontrant l'intérêt de ce produit dans cette indication et dans cette catégorie d'âge.

⁶ GFHGNP : Diarrhée aiguë du nourrisson et de l'enfant : Recommandations d'experts. 2017

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

Dénutrition :

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.

Diarrhée aiguë :

La complication de la diarrhée aiguë est la survenue d'une déshydratation. Ce risque est important chez les enfants de moins de 6 mois, surtout pour ceux qui sont en collectivité, en raison notamment d'une exposition plus grande au Rotavirus. Les enfants ayant des pathologies chroniques (déficits immunitaires, dénutrition associée, cancer, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) sont également plus à risque de diarrhée aiguë sévère⁶.

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. La diarrhée aiguë, en particulier chez les nourrissons, est responsable de déshydratation et de dénutrition pouvant engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE 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.

Concernant la diarrhée aiguë du nourrisson, le réseau Sentinelles estime l'incidence des cas vus en consultation de médecine générale chez les enfants de moins de 1 an à 37 409 durant la saison hivernale 2019/2020⁷.

04.2.3. IMPACT

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

La prise en charge de la nutrition orale ou 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 et de la diarrhée aiguë chez le nourrisson.

Chez les enfants à partir de 12 mois et dans les situations d'intolérance à des produits polymériques HPHE, l'intérêt thérapeutique d'INFATRINI PEPTISORB ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

⁷ Réseau sentinelles, bilan annuel 2019.

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 :

Nutrition orale ou entérale adaptée aux besoins nutritionnels :

- de l'enfant de moins de 12 mois, dénutri ou ayant un risque significatif de dénutrition en raison d'une incapacité à couvrir leurs besoins nutritionnels, en raison d'apports spontanés insuffisants par rapport aux besoins estimés ou mesurés ou d'hypermétabolisme et/ou d'hypercatabolisme associé à un syndrome de malabsorption.
- du nourrisson de moins de 6 mois dénutri en cas de diarrhée aiguë.

Pour les enfants à partir de 12 mois ayant un syndrome de malabsorption et dans les situations d'intolérance à des produits polymériques HPHE, la Commission estime que le Service Attendu est insuffisant.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles précisées dans :

- l'arrêté du 9 novembre 2009⁸ (paru au journal officiel du 17 novembre 2009) et du 19 février 2010⁹ (paru au 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.
- l'arrêté du 23 février 2010² (paru au journal officiel 2 mars 2020) relatif à l'inscription des produits de nutrition orale et entérale destinés aux enfants.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

INFATRINI PEPTISORB est un mélange semi-élémentaire HPHE, enrichi en TCM, destiné à améliorer l'absorption dans le cadre d'une nutrition orale et entérale. Les comparateurs retenus sont les autres formules semi-élémentaires de ce type, inscrites sur la LPPR sous descriptions génériques dans les mêmes indications que celles retenues pour INFATRINI PEPTISORB.

⁸ 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 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

⁹ Arrêté du 19 février 2010 rectifiant l'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 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

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données fournies, de très faible niveau de preuve et non comparatives, ne permettent pas d'établir l'intérêt spécifique d'INFATRINI PEPTISORB par rapport aux mélanges semi-élémentaires inscrits sous descriptions génériques (codes LPPR 1129428 et 1189301).

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux mélanges semi-élémentaires inscrits sous descriptions génériques (codes LPPR 1129428 et 1189301).

07 ETUDES COMPLÉMENTAIRES DEVANT ÊTRE PRÉSENTÉES À 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 DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

La population cible concerne les 2 situations cliniques retenues, à savoir le syndrome de malabsorption chez l'enfant de moins de 12 mois et la diarrhée aiguë chez le nourrisson de moins de 6 mois.

Les principales causes de malabsorption intestinale sont représentées par la maladie cœliaque débutant généralement après 6 mois, l'allergie aux protéines du lait de vache à début plus précoce, les infections parasitaires et la maladie de Crohn chez l'enfant plus grand¹⁰. La maladie cœliaque est la cause la plus fréquente de malabsorption, avec une prévalence estimée en Europe entre 1/100 et 1/200¹¹. Toutefois, la majorité des diagnostics se fait à l'âge adulte, rendant difficile son estimation chez l'enfant de moins d'un an.

Concernant la diarrhée aiguë, on estime son incidence évaluée à 0,5 - 2 cas par an par enfant de moins de 3 ans en Europe¹². Il n'existe pas de données épidémiologiques individualisant son incidence chez le nourrisson de moins de 6 mois.

Selon les données de remboursement de l'Assurance Maladie¹³, depuis 2017, il n'existe aucun bénéficiaire pour les mélanges semi-élémentaires prêts à l'emploi, inscrits sous descriptions génériques, destinés aux nourrissons de moins de 1 an, suggérant l'absence de produits inscrits sur ces lignes génériques.

La population rejointe pour les mélanges semi-élémentaires sous forme de poudre, quel que soit l'âge (moins de 16 ans), inscrits sous descriptions génériques est estimée à 3 402 patients en 2018 et à 4 766 patients en 2019.

¹⁰ T. Lamireau. Diarrhées chroniques du nourrisson et de l'enfant. Traité EMC Pédiatrie - Maladies infectieuses. 22/05/2015. <https://www.em-consulte.com/article/978338/diarrhees-chroniques-du-nourrisson-et-de-l-enfant> [consulté le 15/09/2020]

¹¹ Abrégé d'hépatogastro-entérologie- 2ème édition - Partie « Connaissances » - Octobre 2012. Editions Elsevier-Masson

¹² A. Rybak, L. Titomanlio. Diarrhées aiguës de l'enfant. 2019 Elsevier Masson SAS. <https://www.em-consulte.com/article/1323147/diarrhees-aigues-de-l-enfant#:~:text=La%20diarrh%C3%A9e%20aigu%C3%AB%20est%20une,chez%20les%20enfants%20%C3%A0%20risque.> [consulté le 15/09/2020]

¹³ 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>

Au 1^{er} janvier 2020, d'après les données de l'INSEE¹⁴, la population française compte :

- 12 771 971 enfants de moins de 16 ans,
- dont 706 382 enfants de moins d'un an.

Les enfants de moins de 1 an représentent donc 6 % des enfants de moins de 16 ans.

En émettant l'hypothèse d'une proportion d'utilisateurs de mélanges semi-élémentaires sous forme de poudre répartie de manière homogène aux différents âges, on estime la population rejointe pour ces produits à environ 300 enfants de moins d'un an par an.

La population cible d'INFATRINI PEPTISORB ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe, estimée d'après celle des mélanges semi-élémentaires sous forme de poudre inscrits sous descriptions génériques qui seraient utilisés chez les enfants de moins d'un an, est d'environ 300 patients par an.

¹⁴ INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques.
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926> [consulté le 02/11/2020]