

COMMISSION NATIONALE D’ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA CNEDiMTS

3 novembre 2020

Faisant suite à l'examen du 20 octobre 2020, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 03 novembre 2020

CONCLUSIONS

ORAL IMPACT, denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour nutrition orale

Demandeur et fabricant : NESTLE HEALTH SCIENCE FRANCE (France)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indications retenues :	- Nutrition pré-opératoire des patients adultes ayant une chirurgie colorectale carcinologique, quel que soit l'état nutritionnel - Nutrition post-opératoire des patients dénutris adultes ayant une chirurgie digestive carcinologique
Service Rendu (SR) :	Suffisant
Comparateurs retenus :	- Une complémentation nutritionnelle standard n'apportant pas d'immunonutriments, chez les patients dénutris - L'absence de supplémentation nutritionnelle, chez les patients non dénutris
Amélioration du SR :	ASR de niveau IV (amélioration mineure)
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Avis antérieurs de la Commission : - Avis des 15 juin 2005, 13 juillet 2010, 4 décembre 2012 et 09 février 2016. Données nouvelles non spécifiques : - les recommandations professionnelles de l'ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) et de l'ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) - 1 méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'effet d'une supplémentation nutritionnelle péri-opératoire dont l'immunonutrition chez des patients ayant subi une chirurgie gastro-intestinale carcinologique (56 essais contrôlés randomisés portant sur 6370 patients) - 1 méta-analyse dont l'objectif était de déterminer l'efficacité de l'immunonutrition péri-opératoire chez des patients principalement atteints de cancers digestifs (61 essais contrôlés randomisés portant sur 5 983 patients) Données nouvelles spécifiques : - 1 méta-analyse spécifique aux produits IMPACT dont l'objectif était d'étudier l'effet d'une immunonutrition administrée en période pré-opératoire chez les patients subissant une chirurgie gastro-intestinale carcinologique (16 études contrôlées randomisées portant sur 1387 patients) - 1 étude monocentrique contrôlée et randomisée, spécifique à ORAL IMPACT administré en période pré-opératoire, incluant 108 patients ayant une chirurgie gastro-intestinale carcinologique et suivis sur 30 jours
---------------------	---

Éléments conditionnant le SR : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles définies sur la LPPR, à savoir : La prescription doit être réalisée par : - Un oncologue, ou - Un anesthésiste-réanimateur, ou - Un gastro-entérologue, ou - Un chirurgien digestif <u>Nutrition préopératoire :</u> L'apport oral à domicile est à privilégier. La voie entérale est à utiliser quand la voie orale est impossible. La durée proposée est de 7 jours. Un apport moyen de 1000 kcal/jour est recommandé en plus de l'alimentation spontanée. <u>Nutrition postopératoire :</u> La voie d'administration est en principe uniquement entérale. Un relais par voie orale peut être envisagé dans certains cas vers le cinquième jour postopératoire. La durée ne doit pas être inférieure à 7 jours et doit être poursuivie jusqu'à reprise d'une alimentation orale assurant au moins 60 % des besoins nutritionnels. Un apport moyen de 1500 kcal/jour est recommandé. Les critères retenus pour définir la dénutrition sont les suivants : → pour les adultes de moins de 70 ans : - Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois
---	---

	- <u>Ou</u> indice de masse corporelle (IMC) $\leq 18,5$ kg/m² (hors maigreur constitutionnelle) → pour les adultes de plus de 70 ans : - Perte de poids ≥ 5 % en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois - <u>Ou</u> IMC ≤ 21 kg/m² - <u>Ou</u> mini nutritional assesment (MNA) ≤ 17 (/30) - <u>Ou</u> Albuminémie < 35 g/l.
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 :	A défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée avec précision. Elle serait de l'ordre de 41 000 patients par an au vu des données d'hospitalisation des patients traités par chirurgie pour un cancer colorectal. En préopératoire, cette population concerne principalement ORAL IMPACT. En nutrition postopératoire de la chirurgie du cancer digestif, la population cible peut être estimée à 10 000 patients. Cette population concerne principalement IMPACT ENTERAL.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

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 la réévaluation de l'Amélioration du Service Rendu (ASR).

01.1. MODELES, REFERENCES ET CONDITIONNEMENTS

ORAL IMPACT pour voie orale : briquettes de 237 ml, conditionnées par pack de 3 briquettes (3 arômes vanille, café et tropical)

Produit	Code EAN UDB Unité de consommation	Code EAN CRN Unité de distribution*
IMPACT ORAL Vanille	7613033569562	7613036743488
IMPACT ORAL Café	7613033570353	7613036743501
IMPACT ORAL Tropical	7613033570414	7613036743495

01.2. INDICATION REVENDIQUEE

Celle définie à la LPPR, à savoir : Nutrition péri-opératoire des patients adultes ayant une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée :

- En pré-opératoire, chez tous ces patients quel que soit l'état nutritionnel ;
- En post-opératoire, chez les patients dénutris.

01.3. COMPARETEUR REVENDIQUE

Selon le demandeur, il n'existe aucun comparateur nutritionnel dans la prise en charge péri-opératoire des patients adultes avec une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée et dont le but est de réduire les complications notamment infectieuses en post-opératoire et la durée d'hospitalisation.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la 4^{ème} demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR.

Ces produits sont inscrits sous le statut de produits d'exception.

Les produits de la gamme IMPACT ont été évalués pour la première fois par la Commission en 2005¹. Leur prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 05/10/2006 (Journal officiel du 20/10/2006).

La dernière évaluation d'ORAL IMPACT par la Commission date du 09/02/2016³. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté⁴ du 13/10/2017 (Journal officiel du 17/10/2017).

¹ Avis de la Commission du 15/06/2005 relatif à ORAL IMPACT, ENTERAL IMPACT et ORAL IMPACT POWDER, DADFMS. HAS ; 2005. <http://www.has-sante.fr>

² Arrêté du 05/10/2006 relatif à l'inscription d'ORAL IMPACT, ENTERAL IMPACT et ORAL IMPACT POWDER de la société NESTLE au chapitre 1 du titre I 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 le 20/10/2006. <http://www.legifrance.gouv.fr>

³ Avis de la Commission du 09/02/2016 relatif à ORAL IMPACT, DADFMS. HAS ; 2016. <http://www.has-sante.fr>

⁴ Arrêté du 13/10/2017 relatif à l'inscription d'ORAL IMPACT de la société NESTLE au chapitre 1 du titre I 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 le 17/10/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr>

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Sans objet s'agissant des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS)

ORAL IMPACT est conforme aux règlements délégués (UE) 2013/609 et 2016/128 de la Commission européenne relatifs aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS).

03.2. DESCRIPTION

ORAL IMPACT est une DADFMS.

Il s'agit d'un mélange nutritif complet administré par voie orale, hyperprotidique, normo-énergétique, supplémenté en nutriments spécifiques : arginine, acides gras omega 3 et nucléotides issus de l'ARN, sans gluten.

La composition nutritionnelle d'ORAL IMPACT est présentée ci-dessous.

Composition nutritionnelle d'ORAL IMPACT

Composition nutritionnelle	ORAL IMPACT pour 237 ml (1 briquette)
Energie	341 kcal / 1 436 kJ
Protéines	18 g (21 % AET)
L-arginine (immunonutriment)	4,3 g
Nucléotides (immunonutriment)	0,43 g
Azote	2,88 g
Lipides	9,2 g (24 % AET)
Acides gras saturés	4,3 g
dont TCM	2,6 g
Acides gras mono insaturés	1,7 g
Acides gras polyinsaturés	3,1 g
dont oméga-3 (immunonutriment)	1,422 g
Glucides	44,8 g (53 % AET)
Sucres	26 / 28 g
dont Lactose	< 0,1 g/100 ml
Fibres solubles	3,3 g (2 % AET)

AET : apport énergétique total
TCM : Triglycérides à chaîne moyenne

Durée de conservation : 12 mois

Après ouverture, ORAL IMPACT peut être conservé au maximum 24h au réfrigérateur.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les DADFMS ont pour fonction de maintenir ou de restaurer le bon état nutritionnel des patients. La supplémentation en nutriments spécifiques comme l'arginine, les acides gras oméga 3 et les nucléotides en période périopératoire, a pour objectif de réduire les complications infectieuses et la durée d'hospitalisation postopératoire.

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

Concernant les produits IMPACT, depuis son avis initial du 15/06/2005¹ dans ses différents avis émis successivement, la Commission s'est prononcée pour un service attendu/rendu suffisant dans l'indication de la nutrition périopératoire des patients adultes ayant une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée :

- en préopératoire, chez tous les patients quel que soit leur état nutritionnel,
- en postopératoire, chez les patients dénutris.

Dans son avis initial du 15/06/2005¹, la Commission a octroyé une ASA de niveau III par rapport aux mélanges polymériques standard non enrichis en nutriments spécifiques. Le renouvellement d'inscription a été conditionné à la présentation des résultats d'une étude multicentrique en situation réelle d'utilisation.

Dans le cadre des renouvellements, la Commission a réajusté ses conclusions au vu des nouvelles données apportées.

Dans son avis du 04/12/2012⁶, la Commission a ainsi octroyé une ASR de niveau IV par rapport à l'absence de supplémentation nutritionnelle ou la complémentation nutritionnelle non spécifique. Cet ajustement de l'ASR était fondé sur les nouvelles données apportées. Les résultats finaux de l'étude post inscription n'étaient pas disponibles. Seuls les résultats de la phase rétrospective de l'étude post inscription étaient fournis et ceux-ci étaient non interprétables notamment en raison des nombreuses données manquantes.

La dernière évaluation date de 2016³. La Commission a réajusté le niveau d'ASR et a attribué une ASR de niveau V par rapport à l'absence de supplémentation nutritionnelle ou la complémentation nutritionnelle non spécifique compte tenu :

- Des recommandations cliniques non uniformes ;
- De l'hétérogénéité des études cliniques prises en compte dans les méta-analyses ;
- Des résultats discordants des études spécifiques à IMPACT ;
- Des résultats finaux de l'étude post-inscription, demandée en 2005 ne permettant pas de confirmer l'efficacité d'IMPACT en vie réelle.

Avis du 15/06/2005¹ :

	ORAL IMPACT
Comparateurs retenus	Autres mélanges polymériques standard non enrichis en nutriments spécifiques
Amélioration du service attendu (ASA)	ASA III (amélioration modérée)
Données fournies	5 études comparatives, randomisées et de recueil prospectif incluant 1039 patients dont 566 traités avec les produits de la gamme IMPACT
Conditions de renouvellement	Présentation d'une étude multicentrique en situation réelle d'utilisation, pour préciser le service rendu

Avis du 13/07/2010⁵ :

	ORAL IMPACT
Comparateurs retenus	Chez les patients non dénutris, par rapport à l'absence de supplémentation nutritionnelle. Chez les patients dénutris par rapport à une complémentation nutritionnelle non spécifique n'apportant pas d'immunonutriments.
ASR	ASR III (amélioration modérée)
Données fournies	- 3 études spécifiques de l'utilisation d'ORAL IMPACT en préopératoire - 2 études d'utilisation de produits de la gamme IMPACT en périopératoire dans l'indication « chirurgie digestive majeure programmée » chez l'adulte - 1 méta-analyse dont l'objectif a été d'évaluer la validité d'une immunonutrition périopératoire chez des patients candidats à une chirurgie programmée pour un cancer gastro-intestinal (13 études contrôlées randomisées portant sur 1269 patients)
Conditions de renouvellement	- Présentation des résultats de l'étude multicentrique en conditions réelles d'utilisation demandée lors du précédent avis en 2005 - Réévaluation à 2 ans est demandée avec les résultats de la phase rétrospective de l'étude

Avis du 04/12/2012⁶ :

	ORAL IMPACT
Comparateurs retenus	Chez les patients non dénutris, par rapport à l'absence de supplémentation nutritionnelle. Chez les patients dénutris par rapport à une complémentation nutritionnelle non spécifique n'apportant pas d'immunonutriments.
ASR	ASR IV (amélioration mineure)
Données fournies	- 1 méta-analyse évaluant l'effet de l'immunonutrition sur les complications post opératoire et la durée d'hospitalisation chez des patients ayant subi une chirurgie digestive carcinologique (19 études contrôlées randomisées portant sur 2331 patients) - Les résultats intermédiaires de la phase rétrospective de l'étude observationnelle réalisée chez 315 patients dans le cadre de la demande d'étude post-inscription.
Conditions de renouvellement	Transmission des résultats finaux de la phase prospective de l'étude multicentrique en conditions réelles d'utilisation demandée depuis 2005

⁵ Avis de la Commission du 13/07/2010 relatif à ORAL IMPACT, DADFMS. HAS ; 2010. <http://www.has-sante.fr>

⁶ Avis de la Commission du 04/12/2012 relatif à ORAL IMPACT, DADFMS. HAS ; 2012. <http://www.has-sante.fr>

Avis du 09/02/2016³ :

	ORAL IMPACT
Comparateurs retenus	Chez les patients non dénutris, par rapport à l'absence de supplémentation nutritionnelle. Chez les patients dénutris par rapport à une complémentation nutritionnelle non spécifique n'apportant pas d'immunonutriments.
ASR	ASR V (absence d'amélioration)
Données fournies	- 6 recommandations des sociétés savantes - 3 méta-analyses comparant l'immunonutrition à une nutrition « standard » en périopératoire - 5 études spécifiques contrôlées et randomisées dont 4 évaluant l'effet d'une administration d'IMPACT en préopératoire et 1 en postopératoire - le rapport d'étude final de l'étude post-inscription demandée en 2005

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Les nouvelles données non spécifiques soutenant la demande et postérieures au dernier avis relatif à ce produit émis par la Commission sont :

- 6 recommandations professionnelles
 - 4 émises par *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)*^{7, 8, 9, 10} dans différentes situations chirurgicales
 - 2 émises par *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN)*^{11,12}
- 2 méta-analyses
 - Méta-analyse de Zhang *et al.* (2019)¹³
 - Méta-analyse de Yu *et al.* (2019)¹⁴
- 2 études non spécifiques
 - Etude de Moya, Miranda *et al.* (2016)¹⁵
 - Etude de Moya, Soriano-Irigaray *et al.* (2016)¹⁶

Les 2 études non spécifiques de Moya *et al.* ne sont pas retenues compte tenu du fait qu'elles sont prises en compte dans les méta-analyses de Zhang *et al.* et Yu *et al.*

4.1.1.2.1. RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) :

Entre 2016 et 2019, l'ERAS a produit et actualisé ses recommandations dans 4 situations cliniques couvrant les indications revendiquées par le demandeur. Ces recommandations de l'ERAS reposent sur la revue systématique de la littérature et des consensus d'experts. La méthodologie GRADE a été utilisée pour l'élaboration de ces recommandations. Il s'agit des

⁷Melloul E, *et al.* Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. World journal of surgery. 2016 ; 40 : 2425-40.

⁸Gustafsson UO, *et al.* Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations : 2018. World Journal of Surgery. 2019 ; 43 : 659-695.

⁹Low DE, *et al.* Guidelines for Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. World journal of surgery. 2019 ; 43 : 299-330.

¹⁰Melloul E, *et al.* Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019. World journal of surgery. 2020 ; 44 : 2056-2084.

¹¹Arved W, *et al.* ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clinical nutrition. 2017 ; 36 : 623-650.

¹²Arends J, *et al.* ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clinical nutrition. 2017 ; 36 : 11-48.

¹³Zhang B, *et al.* Effect of Perioperative Nutritional Supplementation on Postoperative Complications - Systematic Review and Meta-Analysis. J Gastrointest Surg. 2019 ; 23 : 1682-1693.

¹⁴Yu K, *et al.* Immunonutrition vs Standard Nutrition for Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis (Part 1). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020 ; 44 : 742-767.

¹⁵Moya P, Miranda E, *et al.* Perioperative immunonutrition in normo-nourished patients undergoing laparoscopic colorectal resection. Surg Endosc. 2016 ; 30 : 4946-4953.

¹⁶Moya P, Soriano-Irigaray L, *et al.* Perioperative Standard Oral Nutrition Supplements Versus Immunonutrition in Patients Undergoing Colorectal Resection in an Enhanced Recovery (ERAS) Protocol: A Multicenter Randomized Clinical Trial (SONVI Study). Medicine (Baltimore). 2016 ; 95 : e3704.

nouvelles recommandations pour la chirurgie hépatique, la chirurgie colorectale et l'œsophagectomie et des recommandations actualisées pour la duodénopancréatectomie.

➤ **Recommandations dans le cadre de soins péri-opératoires de la chirurgie hépatique, 2016⁷**

L'ERAS conclut que les preuves limitées sur l'immunonutrition, en chirurgie hépatique ne permettent pas son utilisation en période péri-opératoire (recommandation faible / niveau de preuve faible). Il est mentionné que seule une étude contrôlée et randomisée sur un faible nombre de patients, apportant des résultats non concluants est disponible dans ce domaine.

➤ **Recommandations dans le cadre de soins péri-opératoires de la chirurgie élective colorectale, 2018⁸**

Dans cette indication, l'ERAS conclut que l'immunonutrition péri-opératoire est bénéfique chez les patients dénutris, en chirurgie carcinologique colorectale (recommandation forte / niveau de preuve faible). L'ERAS s'appuie notamment sur les résultats de deux études contrôlées, randomisées récentes démontrant une réduction des complications infectieuses en faveur de l'immunonutrition par rapport à la supplémentation nutritionnelle orale.

➤ **Recommandations dans le cadre de soins péri-opératoires de l'œsophagectomie, 2018⁹**

L'ERAS indique que les preuves liées au bénéfice de l'immunonutrition chez les patients subissant une chirurgie pour cancer de l'œsophage sont contradictoires et que son utilisation en pratique clinique ne peut être recommandée à l'heure actuelle (recommandation forte / niveau de preuve modéré). Il est précisé que les résultats des études disponibles ne sont pas concordants et des essais supplémentaires avec une formule d'immunonutrition standardisée sont nécessaires.

➤ **Recommandations dans le cadre de soins péri-opératoires de la duodénopancréatectomie, 2019¹⁰**

Ces nouvelles recommandations correspondent à une actualisation de celles émises par l'ERAS en 2012, qui préconisaient l'immunonutrition en période péri-opératoire dans la duodénopancréatectomie. En 2019, l'ERAS ne recommande plus l'immunonutrition en période péri-opératoire (recommandation forte / niveau de preuve élevé) dans la duodénopancréatectomie. Dans son argumentaire, l'ERAS souligne l'hétérogénéité élevée des études et le débat sur la période optimale d'administration. Selon une méta-analyse récente en chirurgie abdominale, l'ERAS conclut que les bénéfices de l'immunonutrition ne sont pas retrouvés après exclusion des essais ayant un risque élevé de biais.

European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) :

En 2017, l'ESPEN a émis deux recommandations relatives à la nutrition clinique en chirurgie et à la nutrition chez les patients atteints de cancer.

➤ **Recommandations relatives à la nutrition clinique en chirurgie, 2017¹¹**

Sur la base d'une revue systématique de la littérature (recherche bibliographique conduite de 2010 au 31/10/2016) et d'un consensus d'experts, l'ESPEN a actualisé ses recommandations antérieures de 2006. Les grades SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) ont été utilisés pour classer les recommandations. Concernant l'immunonutrition, associant arginine, acides gras oméga 3 et nucléotides, l'ESPEN :

- Recommande cette formule en chirurgie carcinologique majeure, chez les patients dénutris en période péri ou au moins post-opératoire (Grade B / consensus)
- Précise qu'il n'y a pas de preuves suffisantes pour l'utilisation en période pré-opératoire de la formule enrichie en immunonutriments par rapport à la supplémentation nutritionnelle orale standard (Grade 0 / consensus).

➤ **Recommandations relatives à la nutrition chez les patients atteints de cancer, 2017¹²**

La méthodologie employée pour l'élaboration de ces recommandations est la méthode GRADE. Après analyse de la littérature sur une période allant du 01/01/2006 au 30/06/2013 et consensus d'experts, l'ESPEN recommande l'utilisation de l'immunonutrition (arginine, acides gras omega 3 et nucléotides) orale ou entérale, en période péri-opératoire, chez les patients atteints de cancer gastro-intestinal supérieur, subissant une résection chirurgicale (recommandation forte / niveau de preuve élevée / fort consensus).

Tableau de synthèse des conclusions sur les recommandations de pratique clinique

Recommandations	Indication	Immunonutrition en préopératoire	Immunonutrition en postopératoire
ERAS 2016⁷	Chirurgie hépatique	Non recommandé (niveau faible)	Non recommandé (niveau faible)
ERAS 2018⁸	Chirurgie élective colorectale carcinologique (dénutris)	Recommandé (niveau fort)	Recommandé (niveau fort)
ERAS 2018⁹	Oesophagectomie carcinologique	Non recommandé (niveau fort)	Non recommandé (niveau fort)
ERAS 2019¹⁰	Duodénopancréatectomie	Non recommandé (niveau fort)	Non recommandé (niveau fort)
ESPEN 2017¹¹	Chirurgie carcinologique majeure (dénutris)	Non recommandé (GRADE 0)	Recommandé (GRADE B)
ESPEN 2017¹²	Chirurgie carcinologique gastro-intestinale supérieure	Recommandé (niveau fort)	Recommandé (niveau fort)

Ces recommandations nouvelles ou actualisées ne préconisent pas l'immunonutrition dans le cadre d'une :

- Chirurgie hépatique,
- Duodénopancréatectomie
- Chirurgie carcinologique majeure en pré-opératoire

En revanche, elle est recommandée dans le cadre d'une :

- Chirurgie colorectale
- Chirurgie carcinologique majeure en post-opératoire

Les recommandations de l'ERAS et de l'ESPEN concernant la chirurgie carcinologique gastro-intestinale supérieure sont divergentes. En effet, l'ESPEN est en faveur de l'immunonutrition en chirurgie carcinologique gastro-intestinale supérieure tandis que l'ERAS ne recommande pas l'immunonutrition dans le cadre de l'œsophagectomie.

4.1.1.2.2. META-ANALYSES

Méta-analyse de Zhang et al. (2019)¹³ :

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'effet d'une supplémentation nutritionnelle péri-opératoire dont l'immunonutrition versus un comparateur contrôle chez des patients ayant subi une chirurgie gastro-intestinale carcinologique.

Dans cette étude, la supplémentation nutritionnelle péri-opératoire était :

- de l'immunonutrition (89 %) ;
- de la supplémentation en protéines (7 %) ;
- de la supplémentation enrichie en glucides (4 %).

L'immunonutrition qui était utilisée correspondait à une solution contenant des nutriments tels que l'arginine et les acides gras omega. Sept types de produits ont été identifiés comme de l'immunonutrition dans cette méta-analyses, parmi lesquels les produits IMPACT.

Le comparateur contrôle était :

- une nutrition standard (55,9 %) ;
- un régime conventionnel (27,1 %) ;
- un placebo (10,2%) ;
- autre (6,8 %).

La période de recherche allait jusqu'en août 2018, sans restriction de langue.

Pour être prises en compte, les études devaient répondre aux critères d'inclusion suivants :

- études randomisées contrôlées ;
- patients âgés de plus de 18 ans, ayant eu une chirurgie gastro-intestinale pour tous types de tumeurs (chirurgies principales ou métastases) ;

Le critère de jugement principal (CJP) pris en compte était les complications postopératoires.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- les complications infectieuses post-opératoires,
- la durée d'hospitalisation.

La méta-analyse a porté sur 56 essais contrôlés randomisés (6370 patients). Sur les 51 études impliquant l'immunonutrition, 25 ont utilisé les produits IMPACT.

Résultats de la méta-analyse de Zhang et al.

	RR	IC 95 %	p	I ²
Complications post-opératoires totales (CJP)	0,78	[0,72 ; 0,85]	< 0,00001	26 %
Complications infectieuses post-opératoires	0,71	[0,64 ; 0,79]	NR	4 %
Complications non-infectieuses post-opératoires	0,79	[0,71 ; 0,87]	NR	16 %
	Différence moyenne	IC 95 %	p	I ²
Durée d'hospitalisation	- 1,58 jours	[-1,83 ; -1,32]	< 0,00001	89 %

NR = analyse statistique non renseignée

Les résultats rapportent une réduction des complications post-opératoires (niveau d'hétérogénéité du CJP modéré) et de la durée d'hospitalisation (niveau d'hétérogénéité élevée et niveau de preuve faible selon GRADE) chez les patients recevant une supplémentation nutritionnelle par rapport au bras contrôle hétérogène (nutrition standard, régime conventionnel, placebo ou autre) (Tableau ci-dessus).

Ceci est confirmé par les analyses en sous-groupes de l'effet de l'administration d'une supplémentation nutritionnelle en pré, péri et post-opératoire.

Les résultats de l'analyse en fonction du type de chirurgie digestive (hépatobiliaire, colorectale et intestinale) ne sont pas rapportés compte tenu du fait que l'analyse statistique n'est pas renseignée.

Méta-analyse de Yu et al. (2019)¹⁴ :

L'objectif de cette méta-analyse était de déterminer l'efficacité de l'immunonutrition par rapport à un groupe contrôle chez les patients atteints de cancer et traités par la chirurgie.

Le groupe interventionnel des études sélectionnées recevait au moins l'un des composés d'immunonutrition suivants : arginine, glutamine, omega-3 et nucléotides.

Le groupe contrôle recevait :

- une supplémentation nutritionnelle standard,
- une nutrition conventionnelle,
- un placebo.

La période de recherche allait jusqu'au 28 mai 2018.

Pour être prises en compte, les études devaient répondre aux critères d'inclusion suivants :

- études cliniques randomisées,
- études portant sur des patients de plus de 18 ans atteints d'un cancer et ayant eu une chirurgie,
- disponibilité de résultats cliniques comparant l'immunonutrition par rapport à un bras contrôle,
- inclusion d'un groupe interventionnel recevant au moins l'un des composés d'immunonutrition suivants : arginine, glutamine, omega-3 ou nucléotides,
- inclusion d'un groupe contrôle ne recevant pas de composé d'immunonutrition.

Le critère de jugement principal était les complications infectieuses post-opératoires (infections de la plaie, respiratoires, urinaires, sepsis et fuites anastomotiques).

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La mortalité toute cause au cours de l'hospitalisation,
- La durée d'hospitalisation.

La méta-analyse a porté sur 61 essais contrôlés randomisés (5 983 patients, soit 3 186 dans le groupe immunonutrition et 2 797 patients dans le groupe contrôle) dont 29 réalisés avec la nutrition associant les 3 immunonutriments d'IMPACT (arginine, acides gras omega 3 et nucléotides). Sur les 61 études sélectionnées, 55 concernaient les cancers digestifs dont 9 études spécifiques au cancer colorectal.

Résultats de la méta-analyse de Yu et al.

	RR	IC 95 %	p	I ²
Complications infectieuses (CJP)	0,71	[0,64 ; 0,79]	< 0,00001	0 %
Infections de la plaie	0,72	[0,60 ; 0,87]	0,0007	0 %
Infections respiratoires	0,70	[0,59 ; 0,84]	0,0001	0 %
Infections urinaires	0,69	[0,51 ; 0,94]	0,02	0 %
Sepsis	0,75	[0,45 ; 1,25]	NS	0 %
Fuites anastomotiques	0,70	[0,53 ; 0,91]	0,009	0%
Mortalité	1	[0,69 ; 1,43]	NS	0 %
	Différence moyenne	IC 95 %	p	I²
Durée d'hospitalisation	-2,10 jours	[-2,72 ; -1,48]	0,00001	82 %

Les résultats rapportent une réduction des complications infectieuses et de la durée d'hospitalisation (niveau d'hétérogénéité élevé) par rapport à un groupe contrôle hétérogène (supplémentation nutritionnelle standard, alimentation conventionnelle ou placebo). Aucun

bénéfice n'est rapporté en termes de mortalité au cours de l'hospitalisation dans le bras immunonutrition (Tableau ci-dessus).

Des analyses en sous-groupes pour chaque critère de jugement ont été menées notamment en fonction du statut nutritionnel à l'entrée de l'étude (dénutri, non-dénutri et mixte). Les résultats des analyses en sous-groupes sont ininterprétables compte tenu du faible nombre d'études et de patients.

Par ailleurs, les critères évalués présentent des niveaux de preuve faible à modéré (échelle GRADE).

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les nouvelles données spécifiques transmises par le demandeur sont :

- 1 méta-analyse spécifique aux produits IMPACT
 - Méta-analyse d'Adiamah *et al.* (2019)¹⁷
- 2 études contrôlées randomisées spécifiques :
 - Etude de Lewis *et al.*¹⁸
 - Etude de Mudge *et al.*¹⁹

L'étude de Mudge *et al.* n'est pas retenue compte tenu du fait qu'elle est prise en compte dans la méta-analyse d'Adiamah *et al.*

Méta-analyse d'Adiamah *et al.* (2019)¹⁷ :

L'objectif de cette méta-analyse spécifique aux produits IMPACT était d'étudier l'effet d'une immunonutrition en période pré-opératoire par rapport au bras contrôle (supplémentation isocalorique isonitrogénique ou absence de supplémentation) chez les patients subissant une chirurgie gastro-intestinale carcinologique.

L'immunonutrition était définie comme étant tous types et toutes associations d'immunonutriments incluant l'arginine, la glutamine, les acides gras omega 3 et les nucléotides. Les patients recevaient au minimum 3 jours d'immunonutrition par voie orale ou entérale avant leur chirurgie.

Le groupe contrôle recevait :

- soit une nutrition isocalorique isonitrogénique sans immunonutrition,
- soit une nutrition standard sans supplémentation.

La recherche portait sur la période entre 2000 et 2018.

Pour être prises en compte, les études devaient répondre aux critères d'inclusion suivants :

- études randomisées contrôlées,
- patients âgés de plus de 18 ans, ayant eu une chirurgie pour un cancer gastro-intestinal,
- traitements contrôles incluant une nutrition isocalorique isonitrogénique ou une nutrition standard.

Le critère de jugement principal était les complications infectieuses post-opératoires.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La durée d'hospitalisation,
- Les complications non infectieuses,
- La mortalité à 30 jours.

¹⁷Adiamah A, *et al.* The Impact of Preoperative Immune Modulating Nutrition on Outcomes in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019 ; 270(2) : 247-256.

¹⁸Lewis S, *et al.* The Effect of Immunonutrition on Veterans Undergoing Major Surgery for Gastrointestinal Cancer. *Fed Pract.* 2018 ; 35(Suppl 4) : S49-S56.

¹⁹Mudge LA, *et al.* Multicentre factorial randomized clinical trial of perioperative immunonutrition versus standard nutrition for patients undergoing surgical resection of oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2018 ; 105(10) : 1262-1272.

Cette méta-analyse a inclus 16 études (1387 patients, soit 715 patients dans le groupe Immunonutrition et 672 patients dans le groupe contrôle).

Dans le groupe contrôle, sur les 16 études, 10 ne recevaient aucune supplémentation et 6 recevaient une nutrition isocalorique isonitrogénique.

Concernant le statut nutritionnel des patients :

- 5 études avaient inclus des patients avec et sans perte de poids,
- 3 des patients non dénutris,
- 1 des patients dénutris,
- 7 n'avaient pas spécifié l'état nutritionnel des patients.

Sur les 16 études :

- 6 concernaient tout type de cancer digestif,
- 4 le cancer colorectal,
- 2 le cancer pancréatique,
- 2 le cancer gastrique,
- 1 le cancer hépatique,
- 1 le cancer de l'œsophage.

Résultats de la méta-analyse d'Adiamah et al.

	OR	IC 95 %	p	I ²
Complications infectieuses (CJP)	0,52	[0,38 ; 0,71]	< 0,0001	16 %
Complications non-infectieuses	0,98	[0,73 ; 1,33]	NS	0 %
Mortalité à 30 jours	0,55	[0,18 ; 1,68]	NS	0 %
	Différence moyenne	IC 95 %	p	I²
Durée d'hospitalisation	-1,57 jours	[-2,48 ; -0,66]	0,00007	34 %

Les résultats rapportent une réduction des complications infectieuses (CJP) et de la durée d'hospitalisation (niveau d'hétérogénéité modéré) avec l'administration en pré-opératoire d'une immunonutrition à base de produits IMPACT par rapport à une nutrition isocalorique isonitrogénique sans immunonutrition ou une nutrition standard sans supplémentation. Aucune différence significative n'était mise en évidence concernant les complications non infectieuses et la mortalité (Tableau ci-dessus).

Des analyses en sous-groupes en fonction de la supplémentation nutritionnelle du bras contrôle (nutrition isocalorique isonitrogénique ou absence de supplémentation) rapportent que l'immunonutrition est associée à une réduction :

- des infections post-opératoires quel que soit le type de nutrition reçue par le bras contrôle,
- de la durée d'hospitalisation uniquement par rapport à l'absence de supplémentation (Tableaux ci-dessous).

Analyse en sous-groupes : IMPACT versus nutrition isocalorique isonitrogénique (6 études)

	OR	IC 95 %	p	I ²
Complications infectieuses	0,49	[0,28 ; 0,85]	0,01	25 %
Complications non-infectieuses	1,13	[0,71 ; 1,79]	NS	0 %
Mortalité à 30 jours	1,44	[0,23 ; 9,00]	NS	0 %
	Différence moyenne	IC 95 %	p	I²
Durée d'hospitalisation	- -1,06 jours	[-2,76 ; -0,63]	NS	63 %

Analyse en sous-groupes : IMPACT versus absence de supplémentation (10 études)

	OR	IC 95 %	p	I ²
Complications infectieuses	0,52	[0,35 ; 0,78]	0,001	20 %
Complications infectieuses non-	0,89	[0,59 ; 1,32]	NS	0 %
Mortalité à 30 jours	0,31	[0,08 ; 1,27]	NS	0 %
	Différence moyenne	IC 95 %	p	I²
Durée d'hospitalisation	- -2,06 jours	[-3,07 ; -1,06]	< 0,0001	0 %

Aucune analyse en sous-groupes selon le statut nutritionnel ou le type de chirurgie digestive carcinologique n'est réalisée.

Etude de Lewis et al. (2018)¹⁸ (résumé tabulé en annexe) :

Il s'agit d'une étude monocentrique (1 centre aux Etats-Unis), contrôlée et randomisée réalisée chez les vétérans subissant une chirurgie gastro-intestinale carcinologique programmée.

L'objectif de cette étude était de comparer les suites opératoires chez les vétérans recevant en période pré-opératoire IMPACT Advanced Recovery RTD (formule commercialisée aux Etats-Unis, composition nutritionnelle très proche d'IMPACT ORAL) par rapport à une supplémentation nutritionnelle standard.

Les patients étaient randomisés en 2 groupes :

- groupe recevant une immunonutrition (ING)
- groupe recevant une nutrition standard (SNG)

Les patients recevaient par voie orale la supplémentation (750 ml/ jour en 3 prises) durant les 5 jours précédant la chirurgie.

La durée de suivi était de 30 jours

Les critères de jugement principaux étaient :

- Le taux d'infections post-opératoires,
- Le taux de complications post-opératoires totales.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Le nombre moyen de complications,
- La durée moyenne d'hospitalisation,
- La durée moyenne NPO « Nothing by mouth » sans apport par voie orale,
- La durée moyenne de séjour en unité de soins intensifs.

Entre novembre 2011 et janvier 2016, 108 patients ont été inclus dans l'étude (54 dans chaque groupe). Six patients dans le groupe ING et 7 patients dans le groupe SNG n'ont pas eu l'intervention chirurgicale prévue. Au total, 47 patients dans le groupe SNG et 48 dans le groupe ING ont poursuivi l'étude.

Il n'y a pas de différence entre les deux groupes concernant le statut nutritionnel. La majorité des patients inclus étaient dénutris. Selon le NRS (Nutrition Risk Screening) score²⁰, 74 % des patients dans le groupe ING et 72 % dans le groupe SNG avaient un score 2 ou 3 à l'inclusion. La proportion restante avait un score entre 0 et 1.

²⁰NRS (Nutrition Risk Screening) score indique le niveau de dénutrition : 0 = non dénutri, 1 = dénutrition faible, 2 = dénutrition modérée et 3 = dénutrition sévère.

Résultats des critères de jugement principaux

Caractéristiques	ITT		Per-Protocol		p
	Groupe ING (n=54)	Groupe SNG (n=54)	Groupe ING (n=48)	Groupe SNG (n=47)	
Nombre de patients ayant eu une infection à 30 jours	11 (20 %)	18 (33 %)	9 (19 %)	14 (30 %)	NS
Nombre de patients ayant eu une complication à 30 jours	17 (31 %)	28 (52 %)	14 (29 %)	24 (51 %)	0,029

Résultats des critères de jugement secondaires

Caractéristiques	ITT		Per-Protocol		p
	Groupe ING (n=54)	Groupe SNG (n=54)	Groupe ING (n=48)	Groupe SNG (n=47)	
Complications totales à 30 jours, moyenne	1,0	1,4	0,5	0,9	0,032
Iléus, n	11	17	8	14	
Fistule intestinale, n	5	5	2	1	
Perte anastomotique, n	5	8	3	4	
Infection de plaie post-opératoire, n	5	8	2	4	
Abcès abdominal, n	10	10	7	7	
Pneumonie, n	5	7	0	3	
Infection du tractus urinaire, n	3	5	0	2	
Sepsis, n	4	7	1	4	
Décès au cours des 30 jours, n	3	6	0	2	NS
Nombre de jours d'hospitalisation, moyenne	9,4	9,3	8,2	9,51	
Nombre de jours NPO « Nothing by mouth », moyenne	4,9	5,3	4,0	5,0	
Durée d'hospitalisation en unité de soins intensifs	2,5	3,0	1,8	2,8	

Cette étude rapporte une diminution des complications à 30 jours post chirurgie (1 des CJP) chez les patients sous ORAL IMPACT en période pré-opératoire par rapport à une supplémentation standard. Aucune différence n'est mise en évidence entre les deux groupes pour les autres critères (Tableaux ci-dessus).

Dans les 2 groupes, la majorité des patients avaient un cancer colorectal : 68 % dans le groupe ING et 66 % dans le groupe SNG. Une analyse en sous-groupes non prévue au protocole chez les patients ayant eu une résection colorectale a été réalisée. Cette analyse ne rapporte aucune différence significative entre les 2 groupes.

D'un point de vue méthodologique, les critères de jugement sont multiples, rendant difficile l'interprétation des résultats de cette étude. Cette étude monocentrique a inclus un faible nombre de patients sur une durée très longue (les patients ont été inclus sur 5 ans).

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. NUTRIVIGILANCE

Les données issues de la nutrivigilance transmises par le demandeur rapportent, sur la période entre 2015 et 2019, 17 événements indésirables sur l'ensemble d'unités vendues dans le monde.

Les événements indésirables portaient sur :

- 10 cas de constipation ou diarrhée,
- 2 cas de vomissement,
- 1 cas d'intolérance au lactose,
- 4 cas non spécifiés.

Depuis la dernière évaluation d'IMPACT par la commission en 2016, les recommandations professionnelles ont évolué. De nouvelles recommandations émanant de l'ERAS ou de l'ESPEN ne recommandent pas l'immunonutrition dans le cadre d'une chirurgie hépatique, d'une œsophagectomie, d'une duodéno pancréatectomie et en période pré-opératoire dans le cadre d'une chirurgie carcinologique majeure. En revanche, les conclusions de l'ERAS et l'ESPEN sont convergentes sur l'immunonutrition des patients dénutris, qui restent recommandées dans le cadre d'une :

- *Chirurgie élective colorectale,*
- *Chirurgie carcinologique majeure, en post-opératoire uniquement.*

En 2017, l'ESPEN recommandait également l'immunonutrition dans le cadre d'une chirurgie carcinologique gastro-intestinale supérieure. Plus récemment, en 2018, l'ERAS avait quant à elle conclu à l'absence de recommandation possible à l'utilisation d'une immunonutrition dans le cadre d'une œsophagectomie au vu de la discordance des données disponibles.

Par ailleurs, 2 méta-analyses postérieures à ces recommandations professionnelles dont 1 spécifique aux cancers digestifs (Zhang et al.) et 1 spécifique à l'immunonutrition (Yu et al.) sont transmises par le demandeur. Elles ont 31 études en commun. Ces méta-analyses sont d'interprétation délicate dans le cadre de la demande :

- *les produits utilisés dans le groupe immunonutrition sont en effet très hétérogènes, au vu de leur composition en immunonutriments ;*
- *ces méta-analyses n'ont pas pour objectif de comparer l'immunonutrition versus une supplémentation standard et,*
- *le statut nutritionnel des patients n'est pas pris en compte dans l'analyse pour l'une d'elles et n'est pas exploitable pour la seconde méta-analyse.*

En administration péri-opératoire, la méta-analyse de Zhang et al. met en évidence une réduction des complications post-opératoires de 22 % et celle de Yu et al. une diminution des complications infectieuses post-opératoires de 29 % par rapport aux groupes contrôles incluant des patients avec et sans supplémentation nutritionnelle. Les 2 méta-analyses sont également en faveur d'une diminution de la durée d'hospitalisation moyenne de 1,58 à 2,10 jours. Toutefois, le niveau d'hétérogénéité élevé pour la durée d'hospitalisation, les limites méthodologiques et le niveau de preuve (méthode GRADE) faible à modéré des critères sont à prendre en considération dans l'interprétation des résultats.

Concernant les nouvelles données spécifiques aux produits de la gamme IMPACT, 2 nouvelles publications sont disponibles. Dans ces 2 publications portant sur des patients

subissant une chirurgie gastro-intestinale carcinologique, IMPACT était administré en période pré-opératoire uniquement. Les comparateurs étaient différents :

- *dans la méta-analyse Adiamah et al. (2019), le bras contrôle dans les études prises en compte pouvait être soit une supplémentation isocalorique isonitrogénique, soit l'absence de supplémentation ;*
- *dans l'étude contrôlée, randomisée et monocentrique Lewis et al. (2018), le bras contrôle était une supplémentation nutritionnelle standard.*

Les résultats de la méta-analyse spécifique aux produits IMPACT, administrés en période pré-opératoire sont en faveur d'une réduction des complications infectieuses post-opératoires de 48 % et de la durée moyenne d'hospitalisation de 1,57 jours. Ces bénéfices ne sont toutefois pas retrouvés dans l'étude spécifique de Lewis et al. Les résultats discordants dans les données spécifiques rendent leur interprétation délicate.

Aucune nouvelle donnée spécifique en périopératoire n'est apportée.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez les patients atteints de cancer digestif, la dénutrition est susceptible d'augmenter le risque de survenue de complications post-opératoires. Les produits de la gamme IMPACT sont utilisés en péri-opératoire dans le but de diminuer le taux d'infections postopératoires chez des patients adultes dénutris ou non dénutris candidats à une chirurgie digestive carcinologique majeure programmée.

La demande couvre des situations d'utilisation hétérogènes pour lesquelles les recommandations professionnelles ont évolué depuis la précédente évaluation de la CNEDiMTS. Depuis 2012, les recommandations sont en effet plus nuancées quant à la place de l'immunonutrition en chirurgie digestive carcinologique. Selon les nouvelles recommandations des sociétés professionnelles :

- L'ERAS ne recommande pas l'immunonutrition dans le cadre de la chirurgie hépatique⁷, de l'œsophagectomie⁹ et de la duodénopancréatectomie¹⁰.
- L'immunonutrition pré-opératoire en chirurgie carcinologique majeure n'est pas recommandé par l'ESPEN¹¹.

Au vu des nouvelles données disponibles et notamment les évolutions des recommandations professionnelles disponibles, la Commission estime qu'ORAL IMPACT a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la nutrition péri-opératoire dans le cadre de la chirurgie colorectale carcinologique et de la nutrition post-opératoire des patients dénutris en chirurgie digestive carcinologique.

La forme orale (ORAL IMPACT) est privilégiée en amont de la chirurgie.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les résultats de l'étude post inscription transmis en 2016 ne mettaient pas en évidence la supériorité des produits IMPACT dans l'indication large définie à la LPPR, à savoir la nutrition péri-opératoire de la chirurgie carcinologique digestive.

Dans les nouvelles études non-spécifiques, les produits utilisés sont hétérogènes et les indications sont larges. Les études spécifiques ne ciblent pas l'ensemble des indications revendiquées, à savoir l'administration post-opératoire des produits IMPACT. Enfin, les conclusions discordantes de ces études ne permettent pas de conclure sur l'intérêt des produits IMPACT.

D'après les nouvelles recommandations, un consensus en faveur de l'immunonutrition n'est établi que dans deux situations cliniques que sont la chirurgie colorectale et la chirurgie carcinologique, en administration post-opératoire chez les patients dénutris.

Au vu de ces éléments, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au produit ORAL IMPACT dans les indications restreintes suivantes :

- **la nutrition pré-opératoire des patients adultes ayant une chirurgie colorectale carcinologique quel que soit l'état nutritionnel et,**
- **la nutrition post-opératoire des patients dénutris adultes ayant une chirurgie digestive carcinologique.**

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La dénutrition protéino-énergétique, en altérant le système immunitaire, favorise l'émergence des infections, complique l'évolution et obère le pronostic des patients les plus dénutris ou dont l'état est le plus précaire.

Les interventions chirurgicales majeures représentent des situations de stress, d'agression modifiant l'homéostasie de l'organisme avec une phase aiguë inflammatoire et une phase dite « hypermétabolique » caractérisée par une anergie immunitaire.

L'intensité des phénomènes inflammatoires et les conséquences de l'anergie immunitaire peuvent toutes deux engager le pronostic vital.

Les complications infectieuses suite à des interventions chirurgicales majeures peuvent engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En France, le taux de prévalence des infections acquises en cas d'intervention chirurgicale est de 7 à 9 %. Plus précisément, le taux d'incidence des infections du site opératoire en chirurgie colorectale carcinologique est d'environ 8 %²¹.

04.2.3. IMPACT

En l'absence d'autre produit enrichi en nutriments spécifiques inscrit sur la liste des produits et prestations dans l'indication « Nutrition périopératoire », les produits de la gamme IMPACT à laquelle appartient ORAL IMPACT représentent une alternative thérapeutique à l'utilisation des mélanges polymériques standards (non enrichis en nutriments spécifiques) dans l'indication de chirurgie digestive carcinologique majeure, dans le but de diminuer le taux d'infection postopératoire.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la prévalence, du caractère de gravité des complications infectieuses suite à des interventions chirurgicales carcinologiques majeures et de l'impact clinique lié à l'utilisation des produits de la gamme IMPACT en termes de complications infectieuses dans les indications retenues, ORAL IMPACT a un intérêt de santé publique.

²¹ Surveillance des infections du site opératoire dans les établissements de santé français. Santé publique France. 2018. <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/surveillance-des-infections-du-site-operatoire-dans-les-etablissements-de-sante-francais-resultats-2016>; [Consulté le 02/11/2020]

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

La Commission retient les indications suivantes :

- Nutrition pré-opératoire des patients adultes ayant une chirurgie colorectale carcinologique, quel que soit l'état nutritionnel
- Nutrition post-opératoire des patients dénutris adultes ayant une chirurgie digestive carcinologique

05 ÉLEMENTS 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

Les modalités d'utilisation et de prescription sont celles actuellement définies sur la LPPR :

La prescription doit être réalisée par :

- Un oncologue, ou
- Un anesthésiste-réanimateur, ou
- Un gastro-entérologue, ou
- Un chirurgien digestif

Nutrition préopératoire :

L'apport oral à domicile est à privilégier. La voie entérale est à utiliser quand la voie orale est impossible.

La durée proposée est de 7 jours.

Un apport moyen de 1000 kcal/jour est recommandé en plus de l'alimentation spontanée.

Nutrition postopératoire :

La voie d'administration est en principe uniquement entérale. Un relais par voie orale peut être envisagé dans certains cas vers le cinquième jour postopératoire.

La durée ne doit pas être inférieure à 7 jours et doit être poursuivie jusqu'à reprise d'une alimentation orale assurant au moins 60 % des besoins nutritionnels.

Un apport moyen de 1500 kcal/jour est recommandé.

Les critères retenus pour définir la dénutrition sont les suivants :

→ pour les adultes de moins de 70 ans :

- Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois
- Ou indice de masse corporelle (IMC) $\leq 18,5$ kg/m² (hors maigreur constitutionnelle)

→ pour les adultes de plus de 70 ans :

- Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois
- Ou IMC ≤ 21 kg/m²
- Ou mini nutritional assesment (MNA) ≤ 17 (/30)
- Ou Albuminémie < 35 g/l.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Au vu des comparateurs choisis dans les études cliniques, à savoir une absence de supplémentation ou une supplémentation standard, les comparateurs retenus sont :

- Chez les patients dénutris : une complémentation nutritionnelle non spécifique n'apportant pas d'immunonutriments
- Chez les patients non dénutris : l'absence de supplémentation nutritionnelle.

06.2. NIVEAU D'ASR

Les recommandations de l'ERAS (2016, 2018 et 2019) et de l'ESPEN (2017) préconisent la mise en place d'une immunonutrition dans le cadre de la chirurgie colorectale et de la chirurgie carcinologique, en administration post-opératoire chez les patients dénutris. Même si elles n'ont pas été conduites dans ces situations, les nouvelles données disponibles rapportent pour certaines études, des éléments en faveur d'un moindre taux de complications infectieuses. Toutefois, l'interprétation de ces résultats est rendue délicate compte tenu de leur grande hétérogénéité.

La Commission s'est prononcée pour une Amélioration mineure du Service Rendu (ASR IV) d'ORAL IMPACT par rapport à :

- **Une complémentation nutritionnelle standard n'apportant pas d'immunonutriments, chez les patients dénutris**
- **L'absence de supplémentation nutritionnelle, chez les patients non dénutris**

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

Il n'existe pas d'étude épidémiologique permettant d'estimer la population cible.

Les données épidémiologiques les plus récentes disponibles sur les hospitalisations pour cancers de l'appareil digestif proviennent du rapport de l'INCa de 2017²². Dans ce rapport, une analyse des données d'hospitalisation en établissements de santé pour Médecine Chirurgie Obstétrique MCO a été réalisée. En 2016, le nombre de personnes atteintes d'un cancer de l'appareil digestif traitées par chirurgie était de 67 366 patients.

Selon les données du demandeur, les chirurgies pour cancer colorectal concernent 68 % des chirurgies carcinologiques digestives. De ce fait, le nombre de personnes atteintes de cancer colorectal traitées par chirurgie est estimée à 45 809 patients par an.

ORAL IMPACT est plutôt administré en période pré-opératoire. En 2019, le demandeur a estimé à 90 %, le pourcentage de patients qui ont eu une intervention programmée et qui peuvent donc bénéficier d'une nutrition pré-opératoire, soit environ 41 000 personnes en chirurgie colorectale carcinologique.

²² Institut National du Cancer. Les cancers en France, édition 2017 ; avril 2018. https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/; [Consulté le 02/11/2020]

Dans ses avis antérieurs, la commission a considéré que le pourcentage de patients dénutris en postopératoire serait de l'ordre de 15%. Ainsi, en nutrition postopératoire de la chirurgie du cancer digestif, la population cible peut être estimée à 10 000 patients. Cette population concerne principalement IMPACT ENTERAL, l'autre produit de la gamme IMPACT.

A défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée avec précision. Elle serait de l'ordre de 41 000 patients par an au vu des données d'hospitalisation des patients traités par chirurgie pour un cancer colorectal. En préopératoire, cette population concerne principalement ORAL IMPACT.

En nutrition postopératoire de la chirurgie du cancer digestif, la population cible peut être estimée à 10 000 patients. Cette population concerne principalement IMPACT ENTERAL.

ANNEXE RESUME TABULE - ETUDE CONTROLEE RANDOMISEE

The Effect of Immunonutrition on Veterans Undergoing Major Surgery for Gastrointestinal Cancer. Lewis S. et al. Fed Pract. 2018 May; 35(Supple 4):S49-S56.	
Type de l'étude	Etude monocentrique contrôlée randomisée, réalisée en ouvert
Date et durée de l'étude	Entre novembre 2011 et janvier 2016
Objectif de l'étude	Comparer les suites opératoires chez les vétérans recevant IMPACT Advanced Recovery RTD (formule commercialisée aux Etats-Unis, composition nutritionnelle très proche d'IMPACT ORAL) par rapport à une supplémentation standard, en période pré-opératoire
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion - Chirurgie programmée de type résection œsophagienne, gastrique, pancréatique, colorectale ou hépatique chez des patients présentant un néoplasme histologique documenté du tractus gastro-intestinal Critères d'exclusion - Admission en unité de soins intensifs avant la chirurgie ; - Administration de stéroïdes ou de traitements immunosuppresseurs ; - Admission récente à l'hôpital pour une maladie pulmonaire, cardiaque ou rénale ; - Signes ou symptômes d'infection ou de sepsis, incluant une élévation des leucocytes ($>10\,000/\text{mL}$) ou de la température ($>37,7^{\circ}\text{C}$).
Cadre et lieu de l'étude	1 centre aux Etats-Unis (James A. Haley Veterans' Hospital in Tampa, Florida).
Produits étudiés	Les patients ont été randomisés en 2 groupes : - Immunonutrition (groupe ING) - Nutrition standard (groupe SNG) Quel que soit le groupe, chaque participant recevait un supplément à boire 3 fois par jour, soit 750 mL/jour pendant les 5 jours précédant la chirurgie.
Critère de jugement principal	- Taux de complications post-opératoires - Taux d'infections post-opératoires
Critères de jugement secondaires	- Nombre moyen de complications ; - Durée moyenne d'hospitalisation ; - Durée moyenne NPO « <i>Nothing by mouth</i> » sans apport par voie orale ; - Durée en unité de soins intensifs.
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	Sur l'hypothèse d'un taux d'infections post-opératoires de 30 % dans le groupe SNG et de 15 % dans le groupe ING, La taille de l'échantillon a été calculée à 54 patients par groupe pour une puissance de 80% et un risque alpha de 0,05. Au total, 108 patients ont été inclus dans l'étude, soit 54 patients dans chaque groupe.
Méthode de randomisation	Un programme a attribué les patients dans chacun des groupes ING et SNG, suivant une randomisation 1 : 1.
Méthode d'analyse des résultats	Le critère de jugement principal a été analysé à l'aide du test du Chi2. Les critères de jugement secondaires ont été analysés à l'aide du test de Mann Whitney U. L'ensemble des p-values était calculé sur un mode bilatéral et significativité pour $p < 0,05$ avec une significativité clinique acceptable pour $p < 0,10$. L'analyse des résultats a été réalisée dans la population en ITT et dans la population per-protocole.

RESULTATS							
Nombre de sujets analysés		54 patients ont été inclus dans chaque groupe. 6 patients dans le groupe ING et 7 patients dans le groupe SNG, n'ont pas réalisé l'intervention chirurgicale. Au total, 47 patients dans le groupe SNG et 48 dans le groupe ING ont poursuivi l'étude.					
Durée du suivi		30 jours.					
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		Les deux groupes étaient comparables pour le sexe, l'ethnie, l'âge, le poids, l'IMC (indice de masse corporelle), les comorbidités, l'état nutritionnel, le type de résection (colon, rectum, estomac, pancréas, œsophage, foie et autres), la durée de l'opération, la perte du sang et le nombre de suppléments consommés.					
Résultats inhérents au critère de jugement principal	au de	Caractéristiques	ITT		Per-Protocol		p
			Groupe ING (n=54)	Groupe SNG (n=54)	Groupe ING (n=48)	Groupe SNG (n=47)	
		Nombre de patients ayant eu une infection à 30 jours	11 (20 %)	18 (33 %)	9 (19 %)	14 (30 %)	NS
		Nombre de patients ayant eu une complication à 30 jours	17 (31 %)	28 (52 %)	14 (29 %)	24 (51 %)	0,029
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	aux de	Caractéristiques	ITT		Per-Protocol		p
			Groupe ING (n=54)	Groupe SNG (n=54)	Groupe ING (n=48)	Groupe SNG (n=47)	
		Complications totales à 30 jours, moyenne	1,0	1,4	0,5	0,9	0,032
		Iléus, n	11	17	8	14	
		Fistule intestinale, n	5	5	2	1	
		Perte anastomotique, n	5	8	3	4	
		Infection de plaie post-opératoire, n	5	8	2	4	
		Abcès abdominal, n	10	10	7	7	
		Pneumonie, n	5	7	0	3	
		Infection du tractus urinaire, n	3	5	0	2	
		Sepsis, n	4	7	1	4	
		Décès au cours des 30 jours, n	3	6	0	2	NS
		Nombre de jours d'hospitalisation, moyenne	9,4	9,3	8,2	9,51	
		Nombre de jours NPO « Nothing by mouth », moyenne	4,9	5,3	4,0	5,0	
		Durée d'hospitalisation en unité de soins intensifs	2,5	3,0	1,8	2,8	
Événements indésirables		Non renseigné					