AVIS

PEPTAMEN

Denrée Alimentaire Destinée à des Fins Médicales Spéciales pour nutrition entérale

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 27 avril 2021

Faisant suite à l'examen du 27 avril 2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 27 avril 2021

Demandeur : NESTLE HEALTH SCIENCE FRANCE (France)
Fabricant : NESTLE HEALTH SCIENCE FRANCE (France)
Référence : PEPTAMEN, bouteille SmartFlex 500ml

L'essentiel

Indications retenues :	Nutrition entérale à domicile de l'adulte dénutri ou à risque de dénutrition dans les indications suivantes : maladie de Crohn, pancréatite aiguë et syndromes de malabsorption (maladies inflammatoires du grêle, syndrome du grêle court …)
Service rendu (SR)	**Suffisant**
Comparateurs retenus	– Traitements conventionnels et mélanges polymériques normoprotidiques et normoénergétiques dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de maladie de Crohn et de pancréatite aiguë ; – Mélanges polymériques normoprotidiques et normoénergétiques dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de syndromes malabsorption.
Amélioration du Service rendu (ASR)	– **ASR de niveau V** par rapport aux traitements conventionnels et aux mélanges polymériques normoprotidiques et normoénergétiques dans la prise en charge des patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de maladie de Crohn et de pancréatite aiguë. – **ASR de niveau IV** par rapport aux mélanges polymériques normoprotidiques et normoénergétiques dans la prise en charge des patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de syndromes malabsorption.
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées	– Avis antérieurs de la Commission dont notamment : 08/11/2009 et du 23/02/2016 – Nouvelles données non spécifiques : • Une revue systématique Cochrane (2018) évaluant l'intérêt de la nutrition entérale exclusive en première intention dans la maladie de Crohn ; • Une revue de la littérature (2016) évaluant l'intérêt de mélanges semi-élémentaires dans diverses pathologies ; • Une étude (2016) contrôlée randomisée monocentrique visant à comparer un régime par nutrition entérale par rapport à l'absence de support nutritionnel chez des patients avec une pancréatite aigüe. – Aucune nouvelle donnée spécifique
Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – **Spécifications techniques**	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
– **Modalités de prescription et d'utilisation**	Celles précisées dans l'arrêté du 9 novembre 2009 (journal officiel du 17 novembre 2009) relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge de l'alimentation non physiologique et prestations associées et des dispositifs médicaux d'administration par voie entérale chez l'adulte.
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 de PEPTAMEN serait comprise, sur avis d'experts, entre 1 950 et 3 900 patients par an.**

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande 4
1.1 Qualification de la demande 4
1.2 Modèles et références 4
1.3 Conditionnement 4
1.4 Revendications du demandeur 4

2. Historique du remboursement 4

3. Caractéristiques du produit 5
3.1 Marquage CE 5
3.2 Description 5
3.3 Fonctions assurées 6

4. Service rendu (SR) 6
4.1 Intérêt du produit 6
4.2 Intérêt de sante publique 12
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR) 14

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR) 14
5.1 Spécifications techniques minimales 14
5.2 Modalités d'utilisation et de prescription 14

6. Amélioration du Service rendu (ASR) 14
6.1 Comparateurs retenus 14
6.2 Niveaux d'ASR 14

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription 15

8. Durée d'inscription proposée 15

9. Population cible 15

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – avril 2021

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

PEPTAMEN, liquide

1.3 Conditionnement

Unitaire, conditionné en bouteille SmartFlex de 500 ml

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications définies sur la LPPR, à savoir : nutrition entérale à domicile de l'adulte dénutri ou à risque de dénutrition dans les indications suivantes : maladie de Crohn, pancréatite aiguë et syndromes de malabsorption (maladies inflammatoires du grêle, syndrome du grêle court…).

1.4.2 Comparateurs revendiqués

- Dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de maladie de Crohn et de pancréatite aiguë : traitements conventionnels et mélanges polymériques ;
- Dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de syndromes de malabsorption : mélanges polymériques.

1.4.3 ASR revendiquées

Indication	Comparateurs revendiqués	ASR revendiquées
Patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de maladie de Crohn et de pancréatite aiguë	Mélanges polymériques et aux traitements conventionnels	Absence d'amélioration du service rendu (ASR V)
Patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de syndromes de malabsorption	Mélanges polymériques	Amélioration du service rendu mineure (ASR IV)

2. Historique du remboursement

Troisième demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR.

PEPTAMEN est inscrit au remboursement par arrêté du 21 novembre 2003 [1] (JO du 04 décembre 2003). Il a été évalué pour la première fois par la Commission en 2010, suite à l'arrêté du 09 novembre 2009[2] relatif à la modification des conditions de prise en charge des produits de nutrition par voie entérale, notamment.

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

La prise en charge de PEPTAMEN par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 27 mai 2011[3] (JO du 01 juin 2011).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

PEPTAMEN répond aux dispositions du Règlement délégué (UE) 2016/128[4] complétant le règlement (UE) 609/2013 de la Commission européenne relative aux DADFMS élaborées pour répondre aux besoins nutritionnels des patients adultes. Il a par ailleurs fait l'objet :

- d'une notification de mise sur le marché français auprès de la Direction Générale de la Concurrence et de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) le 8 novembre 2002, conformément à l'article 7 de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales ;
- et d'un avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) le 1er aout 2003.

3.2 Description

PEPTAMEN est une DADFMS prête à l'emploi pour nutrition entérale.

Il s'agit d'un mélange nutritif semi-élémentaire, liquide, complet, normoénergétique et normoprotidique. Ce mélange est à base de protéines hydrolysées de lactosérum, riche en triglycérides à chaîne moyenne (TCM, 70% des lipides totaux) et sans gluten (teneur en lactose <0,2g/100ml). Son osmolarité est de 220 mOsm/l.

[1] Arrêté du 21 novembre 2003 modifiant le titre Ier de la liste des produits et des prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel de la République française, http://www.legifrance.gouv.fr/

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

[3] Arrêté du 27 mai 2011 relatif à l'inscription des aliments diététiques PEPTAMEN et PEPTAMEN HN de la société Nestlé Clinical Nutrition France SAS au chapitre 1er du titre Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel de la République française, http://www.legifrance.gouv.fr/

[4] Règlement Délégué (UE) 2016/128 de la Commission du 25 septembre 2015 complétant le règlement (UE) no 609/2013 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, https://eur-lex.europa.eu/

Composition nutritionnelle	PEPTAMEN pour 100 ml
Calories Energie	100 kcal (= 1 kcal/ml) 421 kJ
Protéines : Peptides de protéines de lactosérum	**16% AET*** 4 g
Azote	0,64 g
Lipides : soja, lait Triglycérides à chaîne moyenne	**33% AET*** 3,7 g 70% 2,6 g
Glucides Sucres Dont lactose	**51% AET*** 12,70 g 0,48 g < 0,2 g
Fibres	0 g
Sel	0,18 g

*AET : Apports énergétiques total

Durée de conservation PEPTAMEN : 12 mois.

Ce produit ne convient pas aux personnes allergiques aux protéines de lait de vache.

À conserver dans un endroit sec et frais. Une fois ouvert, le produit doit être conservé au réfrigérateur et consommé dans les 24 heures.

3.3 Fonctions assurées

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

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a émis plusieurs avis relatifs à PEPTAMEN dont les plus récents sont les suivants :

	Avis du 23/02/2016[5] :
Indications retenues	Nutrition entérale à domicile de l'adulte dénutri ou à risque de dénutrition dans les indications suivantes : maladie de Crohn, pancréatite aiguë et syndromes de malabsorption (maladies inflammatoires du grêle, syndrome du grêle court …)
Comparateurs retenus	– **Traitements conventionnels et mélanges polymériques :** dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de maladie de Crohn et de pancréatite aiguë ; – **Mélanges polymériques** : dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de syndromes malabsorption.
ASR	– dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de maladie de Crohn et de pancréatite aiguë : **ASR de niveau V** par rapport aux traitements conventionnels et aux mélanges polymériques ; – dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de syndromes de malabsorption : **ASR de niveau IV** par rapport aux mélanges polymériques.
Données fournies	Aucune nouvelle donnée clinique spécifique disponible depuis la précédente évaluation.
Conditions de renouvellement	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

	Avis du 08/11/2009[6]:
Indications retenues	Nutrition entérale à domicile de l'adulte dénutri ou à risque de dénutrition dans les indications suivantes : maladie de Crohn, pancréatite aiguë et syndromes de malabsorption (maladies inflammatoires du grêle, syndrome du grêle court…).
Comparateurs retenus	– **Traitements conventionnels et mélanges polymériques :** dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de maladie de Crohn et de pancréatite aiguë ; – **Mélanges polymériques** : dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de syndromes malabsorption
ASR	– dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de maladie de Crohn et de pancréatite aiguë : **ASR de niveau V** par rapport aux traitements conventionnels et aux mélanges polymériques ; – dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de syndromes de malabsorption : **ASR de niveau IV** par rapport aux mélanges polymériques
Données analysées	– 1 étude dans la maladie de Crohn chez 22 patients suivis 12 mois ; – 2 études dans la pancréatite aiguë chez 62 patients suivis pendant 5 à 17 jours ; – 1 étude chez 16 patients hospitalisés pour une chirurgie de reconstruction anale et suivis 6 jours
Conditions de renouvellement	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations

[5] Avis de la Commission du 23 février 2016 relatif à PEPTAMEN, aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour nutrition entérale, HAS ; 2009. http://www.has-sante.fr

[6] Avis de la Commission du 08 décembre 2009 relatif à PEPTAMEN, aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour nutrition entérale, HAS ; 2009. http://www.has-sante.fr

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

6 études non spécifiques sont rapportées par le demandeur :

- 1 revue Cochrane Narula *et al* [7] (2018) ;
- 1 revue systématique de la littérature Alexander *et al* [8] (2016) ;
- 1 étude contrôlée randomisée : Stimac *et al* [9] (2016) ;
- 3 études non retenues :
  - 1 revue descriptive de la littérature Damas *et al*[10] (2019), non retenue en raison du caractère non spécifique et de l'absence de méthodologie décrite ;
  - 1 étude rétrospective, Endo *et al*[11] (2018), non retenue en raison du faible niveau de preuve ;
  - 1 étude rétrospective Mundi *et al*[12] (2020), non retenue en raison du faible niveau de preuve et considérée comme non spécifique au vu du nombre très limité de patients sous PEPTAMEN (3/95 patients).

Revue Cochrane Narula *et al* [7] (2018)

Une revue de la littérature systématique a été menée jusqu'au 5 juillet 2017 avec pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la nutrition entérale exclusive en première intention dans la maladie de Crohn ainsi qu'évaluer l'importance de la composition de la formule sur l'efficacité.

Critères de sélection : Les essais contrôlés randomisés, sans restriction de langue, comparant un type de nutrition entérale à un autre ou à une corticothérapie chez des patients atteints de maladie de Crohn active. Toutes les études mesuraient la rémission clinique.

Résultats : Vingt-sept études ont été identifiées (1 011 participants), dont 17 comparaient un type de nutrition entérale (élémentaire, semi-élémentaire ou polymérique) à un autre et 10 un type de nutrition entérale à la corticothérapie.

Les études avec au moins 1 risque élevé de biais ont été exclues de l'analyse.

Le critère de jugement principal était le taux de rémission clinique.

La méta-analyse en intention de traiter (ITT) effectuée à partir de 11 études (378 participants) comparant un type de nutrition entérale (élémentaire, semi-élémentaire ou polymérique) à un autre ne rapporte pas de différence significative du taux de rémission sans hétérogénéité détectée (I^2=0%).

Concernant la méta-analyse en ITT réalisée à partir de 8 études, incluant 223 participants traités par nutrition entérale et 186 patients traités par corticothérapie, aucune différence significative du taux de rémission n'est rapportée avec une hétérogénéité importante (I^2=67%). Une analyse en ITT par sous-groupes suivant l'âge a montré une augmentation significative du taux de rémission chez les adultes sous corticothérapie par rapport aux patients traités par nutrition entérale (I^2=36%). Cette différence n'a pas été retrouvée chez les enfants (I^2=34%). Une analyse en per protocole par sous-groupe d'âge

[7] Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 1;4(4).

[8] Alexander DD, Bylsma LC, Elkayam L, Nguyen DL. Nutritional and health benefits of semi-elemental diets: a comprehensive summary of the literature. World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics. 2016 6;7(2):306-19.

[9] Stimac, D., Poropat G., Hauser G., Licul V. Franjic N., Valkovic et al.. Early nasojejunal tube feeding versus nil-by-mouth in acute pancreatitis: a randomized clinical trial. Pancreatology 16.4 (2016): 523-528

[10] Damas OM, Garces L, Abreu MT. Diet as adjunctive treatment for inflammatory bowel disease: review and update of the latest literature. Curr Treat Options Gastroenterol. 2019;17(2):313-325. doi: 10.1007/s11938-019-00231-8. PMID: 30968340

[11] Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, Murata K, Otomo Y. Comparative effectiveness of elemental formula in the early enteral nutrition management of acute pancreatitis: a retrospective cohort study. Ann Intensive Care. 2018 5;8(1):69. doi: 10.1186/s13613-018-0414-6. PMID: 29869095

[12] Mundi MS., Velapati S., Kuchkuntla AR., and Hurt RT, Reduction in Healthcare Utilization With Transition to Peptide-Based Diets in Intolerant Home Enteral Nutrition Patients. 2020 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN).

rapporte une augmentation significative du taux de rémission dans le groupe sous corticothérapie chez les adultes et chez les enfants par rapport au groupe avec nutrition entérale (I^2=0%).

L'étude rapporte une augmentation d'abandon du traitement dans le groupe avec nutrition entérale par rapport au groupe avec corticothérapie. La raison la plus fréquente de l'abandon était l'incapacité à tolérer le régime de nutrition entérale.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés pour les patients sous nutrition entérale étaient : brûlures d'estomac, flatulences, diarrhées et vomissements. Pour les patients sous corticothérapie les effets indésirables les plus fréquents étaient : acné, faciès lunaire, hyperglycémie, faiblesse musculaire et hypoglycémie.

Les auteurs suggèrent que les corticoïdes pourraient être plus efficaces que la nutrition entérale pour l'induction d'une rémission chez les adultes, ainsi que chez les enfants atteints de la maladie de Crohn active. Les auteurs soulignent que la méta-analyse n'a pas mis en avant de différence significative d'efficacité selon la composition de la nutrition entérale.

D'un point de vue méthodologique, des preuves de très faible qualité rapportent une amélioration de l'efficacité avec la corticothérapie par rapport à la nutrition entérale dans l'induction d'une rémission de patients atteints de maladie de Crohn.

Revue Alexander *et al* [8] **(2016)**

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature.

Objectif : avec pour objectif de résumer les preuves scientifiques et cliniques des régimes avec mélanges semi-élémentaires à base de protéines hydrolysées de lactosérum à 100 %.

Critères de sélection :

- essais cliniques contrôlés et randomisés
- et autres études interventionnelles de recueil prospectif, résumé d'études, cas cliniques et séries de cas pertinents.

L'article ne précise pas le cadre temporel de la revue.

L'analyse de la littérature a été menée dans les bases de données MEDLINE, PubMed et Embase.

Au total, 16 études ont été retenues relatives à la maladie de Crohn et autres complications gastro-intestinales, 9 études relatives à la pancréatite et 2 relatives aux AVC (Accident Vasculaire Cérébral).

Les principaux résultats rapportent que la tolérance, la digestion et l'assimilation des nutriments sont améliorés de manière similaire avec un régime semi-élémentaire par voie entérale par rapport aux régimes parentéraux ou à base d'acides aminés.

Aucune méta-analyse n'a été effectuée.

Les auteurs concluent une amélioration du statut nutritionnel quel que soit le type de régime dans les diverses pathologies étudiées, notamment la maladie de Crohn et la pancréatite aigüe.

Étude Stimac et al [9] **(2016)**

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée monocentrique (Croatie) avec un recueil prospectif des données. Elle vise à comparer les effets de la nutrition entérale administrée par voie naso-jéjunale par

rapport à l'absence de support nutritionnel chez des patients atteints de pancréatite aiguë ayant un score APACHE II ≥ 6[13]. La période d'inclusion des patients s'est déroulée de mai 2007 à février 2012.

Le critère de jugement principal est le taux de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS)[14]. Les critères de jugement secondaires sont le taux de mortalité, de défaillance d'organes défini par le score MODS[15], les complications locales selon la classification d'Atlanta (nécrose pancréatique, collection de fluide péripancréatique, pseudo-kyste, et abcès pancréatique), le taux de nécrose pancréatique infectée, le nombre d'interventions chirurgicales, la durée du séjour hospitalier, les événements indésirables et l'intensité de la réponse inflammatoire mesurée par le taux de protéine C-réactive.

Deux-cent quatorze patients avec une première crise de pancréatite aigüe ont été randomisés :

- Contrôle : 107 patients d'âge médian 72 [26-90] ans ;
- Nutrition entérale : 107 patients d'âge médian 69 [28-88] ans.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des deux groupes n'étaient pas significativement différentes.

La durée de suivi n'est pas renseignée.

À 48h, l'apparition du SIRS était similaire entre le groupe avec nutrition entérale (48 patients, 45 %) par rapport au groupe sans nutrition entérale (51 patients, 48 %, RR 0,94 ; IC $_{95\%}$ 0,71-1,26). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour les critères secondaires.

L'analyse, conduite en intention de traiter, confirme les résultats observés en per-protocole.

Par ailleurs, le dossier médico-technique s'appuie sur l'étude Mundi *et al* [12] (2020).

Il s'agit d'une série de cas rétrospective monocentrique (un centre aux États-Unis), à partir de dossiers médicaux de 95 patients ayant reçu de manière exclusive des mélanges à base de peptides par nutrition entérale entre le 1er janvier 2016 et le 31 mai 2018. L'objectif est d'évaluer la tolérance des formules à base de peptides chez les patients à risque de malabsorption, ainsi que l'impact de la transition vers les formules à base de peptides chez les patients avec une intolérance aux formules polymériques.

Seuls 3 patients étaient sous PEPTAMEN. Les résultats de cette étude, ne permettant pas de conclure sur l'intérêt de PEPTAMEN, sont considérés comme non spécifiques et ne sont pas décrits en raison du faible niveau de preuve.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Aucune nouvelle étude clinique spécifique de PEPTAMEN n'a été transmise.

[13] APACHE II =Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II : score de classification de la gravité de la maladie chez des patients adultes. Score de 0 à 71 calculé à partir de l'âge du patient et de 12 mesures physiologiques. Plus le score est élevé plus le risque de décès est élevé et la maladie considérée comme grave.

[14] SIRS = présence d'au moins deux des paramètres suivants pendant une période continue de 48 heures : température corporelle > 38 C ou <36 C ; fréquence cardiaque > 90 battements par minute ; hyperventilation avec une fréquence respiratoire > 20 respirations par minute ; hyperventilation avec une fréquence respiratoire > 20 respirations par minute ou une $PaCO_2$ < 32 mmHg ; et numération des globules blancs > 12 000/mm^3 ou <4 000/mm^3.

[15] MODS = Marshall organ dysfunction scoring. C'est un score de dysfonctionnement d'organes multiples, construit à partir de mesures physiologiques simples du dysfonctionnement de six systèmes d'organes : le système respiratoire (rapport Po2/FIO2) ; le système rénal (concentration de créatinine sérique) ; le système hépatique (concentration de bilirubine sérique) ; le système hématologique (numération plaquettaire) ; le système nerveux central (échelle de coma de Glasgow) et le système cardiaque (fréquence cardiaque ajustée à la pression)

4.1.1.4 Événements indésirables

Nutrivigilance

D'après les données transmises par le demandeur, aucun évènement de nutrivigilance relatif au produit PEPTAMEN n'a été rapporté sur la période 2015- 2019 en France et en Europe.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, aucune étude spécifique n'est fournie. Trois études non spécifiques ont été analysées. L'ensemble des résultats non spécifiques disponibles ne remet pas en cause l'intérêt de PEPTAMEN dans la prise en charge de la dénutrition. Aucun événement de nutrivigilance n'est par ailleurs rapporté.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge de la dénutrition s'appuie, dans la majorité des cas, sur des moyens d'intervention adaptés aux différentes situations cliniques[16]:

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

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

Chez les patients atteints de maladie de Crohn ayant des fonctions digestives altérées et dont la dénutrition ne peut être corrigée par l'alimentation naturelle, le recours à des compléments nutritionnels oraux peut être nécessaire[17]. L'alimentation entérale à débit continu et la nutrition parentérale exclusive ont une efficacité démontrée dans le traitement des poussées et peuvent participer à la correction

[16] Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff S.C, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clinical Nutrition 2017 Feb ;36(1) :49-64.

[17] HAS, Maladie de Crohn. Actes et Prestations ALD 2019. https://has-sante.fr/

d'une dénutrition [18]. Cependant il n'a pas été démontré d'avantage à utiliser des mélanges semi-élémentaires par rapport aux mélanges polymériques[19,20,21,22].

Les formules polymériques standard sont recommandées chez les patients atteints de pancréatite aigüe. Cependant les mélanges semi-élémentaires sont jugés comme faisables, sûrs et bien tolérés [23].

D'après les experts, chez les patients ayant des syndromes de malabsorption, il existerait un avantage à utiliser les mélanges semi-élémentaires par rapport aux mélanges polymériques, car ils permettent d'optimiser les fonctions d'absorption et ainsi d'éviter ou retarder le passage à une nutrition parentérale. Les recommandations récentes rapportent que les mélanges à base de peptides et de triglycérides à chaîne moyenne pour nutrition entérale pourraient faciliter l'absorption chez les patients souffrant de syndrome du grêle court ou de malabsorption[16].

PEPTAMEN est un produit semi-élémentaire destiné à l'adulte prêt à l'emploi.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des nouvelles données disponibles, non spécifiques, ne remettant pas en cause les conclusions antérieures, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à PEPTAMEN pour la nutrition entérale des adultes dénutris ou à risque de dénutrition, dans le cadre de la maladie de Crohn, la pancréatite aiguë et des syndromes de malabsorption (maladies inflammatoires du grêle, syndrome du grêle court …).

4.2 Intérêt de sante publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

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

La plupart des pathologies aiguës, subaiguës ou chroniques ont des conséquences métaboliques, responsables d'un retentissement nutritionnel.

La maladie de Crohn, la pancréatite aiguë et les syndromes de malabsorption (maladies inflammatoires du grêle, syndrome du grêle court…) peuvent aggraver la dénutrition.

[18] HAS, Maladie de Crohn. Guide. ALD. 2008. https://has-sante.fr/

[19] Petrov MS, Loveday BP, Pylypchuk RD, McIlroy K, Phillips AR, Windsor JA. et al. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. Br J Surg. 2009 ;96:1243-52

[20] Poropat G, Giljaca V, Hauser G, Štimac D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 23;3:CD010605

[21] Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schutz T, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. Clin Nutr 2006;25:260-74.

[22] Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD000542

[23] Arvanitakis M., Ockenga J., Bezmarevic M., Gianotti L., Krznaric Z., Lobo D.N.,and al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. 2020

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

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Les données épidémiologiques concernant la nutrition entérale à domicile (NEAD) correspondent à des estimations peu précises. En France, l'incidence et la prévalence de la NEAD ont été estimées à partir d'une étude observationnelle rétrospective sur l'année 2012 réalisée grâce aux Directions Régionales du Service de Santé de l'Assurance Maladie[24].

D'après les données de 11 régions extraites, les auteurs estiment que 39 000 adultes seront pris en charge par an pour NEAD en France, essentiellement pour des pathologies cancéreuses ou neurologiques.

L'incidence de la maladie de Crohn est de l'ordre de 7,6 nouveaux cas pour 100 000 personnes[25]. La maladie de Crohn concerne préférentiellement les adolescents et adultes jeunes, 15% des cas concernent des enfants[25]. En France, en 2019, près de 182 150 cas de rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive ont été rapportés pour le régime général[26] avec une incidence de 15 510 nouveau cas, dont 54% étaient des femmes (l'ALD 24 : Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives) [27].

Il n'existe pas de données épidémiologiques récentes concernant l'incidence et la prévalence de la pancréatite aiguë. En France, selon la conférence de consensus de 2001 de la Société nationale française de gastroentérologie, le taux d'incidence de la pancréatite aiguë est de 22 pour 100 000 (population âgée de plus de 15 ans).

Il n'existe pas de données épidémiologiques spécifiques dans la littérature sur la prévalence et l'incidence de malabsorption digestive[28,29] .

4.2.3 Impact

PEPTAMEN répond à un besoin déjà couvert par les mélanges polymériques normoprotidiques et normoénergétiques, inscrits sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des effets de la dénutrition dans la population française et de l'amélioration clinique apportée chez les patients concernés, PEPTAMEN a un intérêt de santé publique.

[24] Lescut D, Bouteloup C, Danel N, Dauchet L, De Luca A, Delarue J, et al. Epidémiologie de la nutrition entérale à domicile chez l'adulte en France. Nutrition clinique et métabolisme 33 (2019) 283-289.

[25] Inserm, Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ,2020 https://www.inserm.fr/

[26] AMELI, Prévalence des ALD en 2019. https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2019.php

[27] AMELI, Incidence des ALD en 2019 .https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/incidence/incidence-des-ald-en-2019.php

[28] O'keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:6-10.

[29] Koffeman GI, van Gemert WG, George EK, Veenendaal RA. Classification, epidemiology and aetiology. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003;17:879-93.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription de PEPTAMEN sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque et des indications suivantes : Nutrition entérale à domicile de l'adulte dénutri ou à risque de dénutrition dans les indications suivantes : maladie de Crohn, pancréatite aiguë et syndromes de malabsorption (maladies inflammatoires du grêle, syndrome du grêle court…).

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités d'utilisation et de prescription

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

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

- Traitements conventionnels et mélanges polymériques normoprotidiques et normoénergétiques dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de maladie de Crohn et de pancréatite aiguë ;
- Mélanges polymériques normoprotidiques et normoénergétiques dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de syndromes malabsorption.

6.2 Niveaux d'ASR

Aucune nouvelle étude comparative n'est disponible pour évaluer l'intérêt de PEPTAMEN par rapport aux mélanges polymériques normoprotidiques et normoénergétiques ou aux traitements conventionnels, notamment chez les patients atteints de maladie de Crohn ou de pancréatite aiguë.

La Commission s'est prononcée pour le maintien d'une :

- absence d'amélioration du service rendu (ASR V) de PEPTAMEN par rapport aux mélanges polymériques normoprotidiques et normoénergétiques et aux traitements conventionnels dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de maladie de Crohn et de pancréatite aiguë ;

- amélioration du service rendu mineure (ASR IV) de PEPTAMEN par rapport aux mélanges polymériques normoprotidiques et normoénergétiques dans la prise en charge de patients dénutris ou à risque de dénutrition atteints de syndromes de malabsorption.

7. 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.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible correspond aux patients dénutris ou à risque de dénutrition, atteints maladie de Crohn, pancréatite aiguë et syndromes de malabsorption (maladies inflammatoires du grêle, syndrome du grêle court…). En l'absence de données épidémiologiques sur la dénutrition dans ces situations cliniques et au vu des indications variées relevant de l'utilisation de la nutrition entérale, la population cible ne peut être estimée avec précision.

En 2016[5], la Commission avait estimé, notamment sur avis d'experts, que 5 à 10 % des patients sous nutrition entérale pourraient tirer un bénéfice de l'administration de produits semi-élémentaires

Une publication récente (2019)[24] a utilisé les données des Caisses Primaires d'Assurance Maladie pour l'année 2012 en ciblant la population de plus de 15 ans. L'incidence moyenne de la NEAD a été ajustée à 29 / 100 000 habitants / an et la prévalence moyenne à 67 / 100 000 habitants / an. Ainsi, les auteurs estiment que 39 000 adultes sont pris en charge par an pour NEAD en France, essentiellement pour des pathologies cancéreuses ou neurologiques.

Sur cette base et en considérant que les données de prévalence et d'incidence sont stables au cours du temps, la population cible serait comprise entre 1 950 et 3 900 patients par an.

La population cible de PEPTAMEN serait comprise, sur avis d'experts, entre 1 950 et 3 900 patients par an.

© Haute Autorité de santé – avril 2021