

AVIS**NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP**

Denrée Alimentaire Destinée à des Fins Médicales Spéciales pour nutrition entérale

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 18 janvier 2022

Faisant suite à l'examen du 18 janvier 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 18 janvier 2022.

Demandeur : NUTRICIA NUTRITION CLINIQUE (France)

Fabricant : NUTRICIA NV (Pays-Bas)

Référence : NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP, bouteille souple Optri 500 ml

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 attendu (SA)	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s)	PEPTAMEN HN
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V par rapport à PEPTAMEN NH
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Données spécifiques : <ul style="list-style-type: none">– Une étude contrôlée randomisée sur 26 patients suivis 28 jours ;– Une étude observationnelle sur 15 patients suivis 28 jours.

<p>Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation 	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>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.</p>
<p>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</p>	<p>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.</p>
<p>Population cible</p>	<p>La population cible de NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP serait comprise, sur avis d'experts, entre 1 950 et 3 900 patients par an. À titre informatif, la population rejointe du comparateur (formule semi-élémentaire) est estimée à environ 1 250 patients en 2020, en légère croissante depuis 2018.</p>

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	4
3.1 Marquage CE	4
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	11
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	12
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	12
5.1 Spécifications techniques minimales	12
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	12
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	13
6.1 Comparateur retenu	13
6.2 Niveau d'ASA	13
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	13
8. Durée d'inscription proposée	13
9. Population cible	13
Annexes	15

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Référence	Descriptif du produit
NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP	Bouteille souple Optri 500 ml

1.3 Conditionnement

Carton de 12 bouteilles

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne les 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 ...) ».

1.4.2 Comparateur revendiqué

PEPTAMEN HN

Il s'agit d'une denrée alimentaire de même type, inscrite sur la LPPR.

1.4.3 ASA revendiquée

Absence d'amélioration (ASA V).

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP répond aux dispositions du Règlement délégué (UE) 2016/128¹ complétant le règlement (UE) 609/2013 de la Commission européenne relative aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) élaborées pour répondre aux besoins nutritionnels des adultes. Il a par ailleurs fait l'objet d'une notification de mise sur le marché français

¹ 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/>

auprès de la Direction Générale de la Concurrence et de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) le 4 août 2021, conformément à l'article 7 de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

3.2 Description

NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP est une DADFMS prête à l'emploi, destinée à l'adulte pour la nutrition entérale.

Il s'agit d'un mélange nutritif semi-élémentaire, liquide, complet, hyperénergétique et hyperprotidique. Ce mélange est à base d'un hydrolysât poussé de protéines de lactosérum, riche en triglycérides à chaîne moyenne (TCM, 60% des lipides totaux), sans gluten et sans lactose² (<0,025g/100ml). Son osmolarité est de 445 mOsm/l.

Composition nutritionnelle	NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP pour 100ml
Energie	150 kcal 631 kJ
Protides (Hydrolysât de lactosérum)	20,0% AET 7,5 g
Lipides	30,0% AET 5,0 g
dont TCM	3,0 g 60%
Glucides	49,6% AET 18,7 g
-Sucres	1,4 g
dont lactose	< 0,025 g
Fibres	<0,33 g
Sel	0,49 g

*AET : Apports énergétiques total

Durée de conservation de NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP : 12 mois.

À conserver dans un endroit sec et frais. Une fois ouvert, le produit a un temps de suspension de maximum 24h, en conditions de circuit fermé et de manipulation hygiéniquement optimales.

3.3 Fonctions assurées

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

² L'avis du 17 mai 1989 sur les mélanges nutritifs pour alimentation liquide spéciale émis par la CEDAP (Commission interministérielle d'étude des produits destinés à une alimentation particulière) autorise l'utilisation de la mention sans lactose dans le cas où le poids total du lactose représente moins de 0,5 p. 100 du poids total du produit.

4. Service attendu (SA)

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 Données non spécifiques

Deux études comparatives randomisées^{3,4} non spécifiques sont fournies par le demandeur. Elles ne sont pas retenues en raison de leur caractère non spécifique et de leurs populations d'étude, portant sur des patients hospitalisés (pancréatite aiguë ou en état critique avec lésion cérébrale) et non à domicile.

4.1.1.2 Données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- 2 études cliniques spécifiques publiées^{5,6}, dont l'une est contrôlée randomisée ;
- la comparaison de la composition nutritionnelle de NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP avec celle de PEPTAMEN HN.

Étude De Brito-Ashurst et al. (2021)

Les résultats de cette étude sont détaillés dans des résumés tabulés en annexe I.

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée, bicentrique (Angleterre), en double aveugle et en groupes parallèles. Elle a été menée de décembre 2016 à septembre 2017 et visait à évaluer l'efficacité et la tolérance d'une formule semi-élémentaire, NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP⁷ par rapport à une formule polymérique par voie entérale chez des adultes hospitalisés en unité cardiothoracique de soins intensifs.

Le critère de jugement principal était la tolérance gastro-intestinale, mesurée par l'incidence :

- de la diarrhée⁸ ;
- de la constipation⁹ ;
- des vomissements ;
- et du volume résiduel gastrique élevé (250 ou 500ml).

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La proportion de jours sans atteinte des objectifs nutritionnels par le sujet ;

³ Tiengou, L. E. et al. Semi-elemental formula or polymeric formula: Is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 30, 1–5 (2006).

⁴ Carteron, L. et al. Semi-elemental versus polymeric formula for enteral nutrition in brain-injured critically ill patients: a randomized trial. *Crit. Care* 25, 1–12 (2021).

⁵ de Brito-Ashurst, I. et al. Gastrointestinal tolerance and protein absorption markers with a new peptide enteral formula compared to a standard intact protein enteral formula in critically ill patients. *Nutrients* 13, (2021).

⁶ Green, B. et al. Complex enterally tube-fed community patients display stable tolerance, improved compliance and better achieve energy and protein targets with a high-energy, highprotein peptide-based enteral tube feed: Results from a multi-centre pilot study. *Nutrients* 12, 1–16 (2020).

⁷ Première version avec modifications mineurs des acides gras par rapport à la version actuelle.

⁸ La diarrhée est définie par un score de défécation quotidienne supérieur à 15 pendant 1 jours ou entre 6 et 15 pendant 2 jours.

⁹ La constipation est définie par une absence de selles pendant 72h.

- L'absorption des protéines par des mesures de concentrations sériques d'acides aminés, la fermentation des protéines dans le côlon, les pertes de protéines du corps entier et la dégradation des protéines musculaires ;
- L'évaluation de l'innocuité par recueil d'informations patients ;
- Les effets indésirables.

La durée de suivi était de 28 jours, dont 5 premiers jours d'administration.

Les principaux résultats rapportent qu'un effectif arbitraire de 26 patients avec a été randomisé dans 2 groupes comparables, dont :

- 13 dans le groupe contrôle (groupe mélange polymérique MP, à base de protéine intactes) et ;
- 13 dans le groupe mélange semi-élémentaire (MSE, à base de protéine de lactosérum hydrolysées).

À 5 jours, aucune différence statistiquement significative n'est rapportée sur les paramètres de tolérance gastro-intestinale (diarrhée, constipation, vomissements et incidence de volume résiduel gastrique) entre les 2 groupes. Aucune différence significative n'est par ailleurs observée pour les critères secondaires entre les 2 groupes.

D'un point de vue méthodologique, la principale limite de cette étude est son caractère exploratoire, avec un faible nombre de patients (n=26) inclus sans calcul du nombre de sujets nécessaire, le but ayant été de recueillir des informations sur la tolérance gastro-intestinale et l'absorption des protéines avec la nouvelle formule, de composition semi-élémentaire. Elle a été menée chez des patients critiques, hospitalisés en soins intensifs de cardiologie (hors indication revendiquée). À noter que les résultats sont déterminés après seulement 5 jours d'administration des produits étudiés.

Étude Green, B. et al (2020)

Il s'agit d'une étude pilote observationnelle multicentrique (11 centres au Royaume-Uni) avec recueil prospectif des données. La période d'inclusion des patients n'est pas renseignée. Elle vise à évaluer la tolérance gastro-intestinale, l'observance et l'apport nutritionnel de NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP chez des patients adultes alimentés par voie entérale à domicile.

Le critère de jugement principal est l'incidence de l'intensité des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, constipation, douleurs abdominales, nausée et ballonnement) enregistré par les patients sur une échelle de Likert¹⁰ de quatre points à l'inclusion et à J28.

Les principaux résultats rapportent que sur les 20 patients inclus, 15 patients âgés en moyenne de 42 ±16,3 ans ont été analysés. Tous les patients avaient des pathologies complexes et 13/15 avaient des diagnostics multiples.

La durée de suivi est de 28 jours.

Les résultats relatifs au critère de jugement principal à 28 jours étaient les suivants :

- Amélioration de l'incidence et de l'intensité de la diarrhée chez 6 patients et symptômes inchangés chez les 9 autres ;
- Amélioration de l'incidence et de l'intensité de la diarrhée chez les patients qui recevaient préalablement un mélange à base de peptides ;
- Absence d'amélioration de l'incidence et l'intensité de la constipation, des douleurs abdominales, nausée et ballonnements.

¹⁰ Échelle de Likert : outil de mesure de la satisfaction permettant d'exprimer son degré d'accord avec des affirmations posées ; développé dans l'étude pour exprimer la sévérité des symptômes gastro-intestinaux selon 4 degrés (absent, léger, modéré, sévère)

D'un point de vue méthodologique, il s'agit d'une étude observationnelle de nature exploratoire, menée sur un faible effectif (15 patients) sans calcul du nombre de sujets nécessaire. Elle rapporte toutefois une utilisation favorable de NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP par voie entérale à domicile.

Par ailleurs, le demandeur souligne la similarité de composition de NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP avec celle de PEPTAMEN HN, inscrit sur la LPPR (tableau suivant) :

Composition nutritionnelle pour 100 ml de produit	PEPTAMEN HN	NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP
Energie	133kcal 559kJ	150kcal 631kJ
Protides (Hydrolysate de lactoserum*)	20% AET 6,6g	20% AET 7,5g
Lipides	33% AET 5g	30% AET 5,0g
dont TCM	3,4g (70%)	3,0g (60%)
Glucides	47%AET 16g	49,6% AET 18,7g
-Sucres	1,4g	1,4g
dont lactose	<0,3g	< 0,025g
Fibres	0%	0,4%
Sel	0,22g	0,49g

*Chacune des formules PEPTAMEN HN et NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP a une composition spécifique de sa fraction protéique en termes de taille de peptides.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Étude De Brito-Ashurst *et al.* (2021)

Sur les 26 patients inclus, 10 ont rapporté 17 événements indésirables :

- 8 événements chez 6 patients dans le groupe mélange semi-élémentaire (MSE) ;
- 9 événements chez 4 patients dans le groupe mélange polymérique (MP).

Au total, 9 des 26 patients ont rapporté des événements indésirables graves, jugés non liés au produit à l'étude.

Il y a eu 5 événements gastro-intestinaux chez 4 patients :

- 2 événements chez 2 patients dans le groupe MSE (diarrhée et ischémie intestinale) ;
- 3 événements chez 2 patients (vomissements et ischémie intestinale) dans le groupe MP.

Deux événements indésirables légers, la diarrhée (groupe MP) et les vomissements (groupe MSE) ont été jugés comme « possiblement » et « probablement » liés au produit à l'étude, respectivement.

Enfin, 2 cas d'ischémie intestinale ont été rapportés dans le groupe MSE et 1 dans le groupe témoin. Les 3 cas étaient jugés peu susceptibles d'être liés aux produits de l'étude.

Étude Green *et al* (2020)

Un événement indésirable grave sans arrêt de l'étude a été rapporté : hospitalisation pour augmentation de pression intracrânienne jugée non liée à l'intervention.

Les événements indésirables non graves sont les suivants et n'ont pas conduit à un arrêt de l'étude :

- 2 cas de vomissement jugés possiblement liés,
- 1 reflux à l'interruption du traitement anti-reflux et jugé non lié à l'intervention.

Trois événements indésirables ont conduit à un arrêt d'étude :

- 2 cas de vomissement dont 1 jugé possiblement lié à l'intervention et 1 jugé non lié ;
- 1 chirurgie non liée à l'intervention.

Nutrivigilance

Les données issues de la nutrivigilance dans le monde, transmises par le demandeur ne rapportent aucun événement indésirable depuis septembre 2020, date de première mise sur le marché. Aucun signalement n'a par ailleurs été rapporté en France depuis le début de sa commercialisation en octobre 2021.

Deux réclamations ont été déclarées en Europe depuis le début de la fabrication du produit (suspicion d'altération de la stérilité du mélange et problème d'apparence).

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, 2 études cliniques spécifiques sont transmises. Elles sont de nature exploratoire et portent sur de faibles effectifs (n<30 patients), avec un suivi court (28 jours). Elles visent notamment à évaluer la tolérance du produit et rapportent une utilisation favorable au regard des événements indésirables rapportés. Leurs résultats ne remettent pas en cause les conclusions antérieures de la Commission sur l'intérêt de ce type de formules.

Par ailleurs, la composition de NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP est similaire à celle de PEPTAMEN HN, formule semi-élémentaire inscrite sur la LPPR.

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 cliniques¹¹ :

- 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.

¹¹ 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.

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 nécessaire¹². 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 d'une dénutrition.¹³ Cependant il n'a pas été démontré d'avantage à utiliser des mélanges semi-élémentaires par rapport aux mélanges polymériques.^{14,15,16,17}

Les formules polymériques standard sont recommandées chez les patients atteints de pancréatite aiguë. Cependant les mélanges semi-élémentaires sont jugés comme faisables, sûrs et bien tolérés¹⁸. 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. Selon les recommandations de bonne pratique professionnelle en vigueur, 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 malabsorption⁴.

NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP est un produit semi-élémentaire destiné à l'adulte prêt à l'emploi.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu de la composition du produit, proche de celle de PEPTAMEN HN, et malgré les résultats difficilement interprétables des études transmises, la Commission estime que NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP a un intérêt 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 ...).

¹² Maladie de Crohn. Actes et Prestations ALD 2019. HAS. <https://has-sante.fr/>

¹³ Maladie de Crohn. Guide. ALD. 2008. HAS. <https://has-sante.fr/>

¹⁴ 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

¹⁵ Poropat G, Giljaca V, Hauser G, Štimac D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 23;3:CD010605

¹⁶ 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.

¹⁷ 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

¹⁸ Arvanitakis M., Ockenga J., Bezmarevic M., Gianotti L., Krznaric Z., Lobo D.N., *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. 2020

4.2 Intérêt de santé 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.

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 Maladie¹⁹.

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.

En 2014, l'incidence de la maladie de Crohn est de l'ordre de 7,6 nouveaux cas pour 100 000 personnes²⁰. La maladie de Crohn concerne préférentiellement les adolescents et adultes jeunes, 15% des cas concernent des enfants¹³. En France, en 2019, près de 182 150 cas de rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive ont été rapportés pour le régime général²¹ avec une incidence de 15 510 nouveau cas dont 54% étaient des femmes (l'ALD 24 : Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives)²².

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).

¹⁹ 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

²⁰ Inserm, Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), 2020 <https://www.inserm.fr/>

²¹ 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>

²² 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>

Il n'existe pas de données épidémiologiques spécifiques dans la littérature sur la prévalence et l'incidence de malabsorption digestive.^{23,24}

4.2.3 Impact

NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP répond à un besoin déjà couvert par une DADFMS de même type (semi-élémentaire), PEPTAMEN HN, et les mélanges polymériques hyperprotidiques et hyperénergétiques, 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, les formules semi-élémentaires, dont fait partie NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP, ont un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

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

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante : 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 attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 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.

²³O'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.

²⁴Koffeman GI, van Gemert WG, George EK, Veenendaal RA. Classification, epidemiology and aetiology. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003;17:879-93.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

PEPTAMEN HN

6.2 Niveau d'ASA

NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP constitue une denrée supplémentaire dans l'arsenal de nutrition entérale, en alternative aux formules polymériques HEHP chez les patients dénutris atteints de pathologies entraînant un risque de malabsorption. Sa composition semi-élémentaire est proche de celle de PEPTAMEN HN, inscrit sur la LPPR, et en accord avec la réglementation européenne.

En l'absence d'étude clinique comparant NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP et PEPTAMEN HN, la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) de NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP par rapport à PEPTAMEN HN.

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 2016²⁵, 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 de 2019²⁶ 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.

²⁵ Avis de la CNEDIMTS PEPTAMEN HN du 23 février 2016

²⁶ 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.

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

A titre informatif, un calcul de la population rejointe du comparateur PEPTAMEN HN a été réalisé à partir de la base Open LPP²⁷. Il s'agit du nombre de bénéficiaires en 2018, 2019 et 2020 du produit de même type inscrit sur la LPPR, PEPTAMEN HN (code LPP : 1125519).

Le tableau ci-dessous rapporte entre 1 158 et 1 235 bénéficiaires concernés par an entre 2018 et 2020.

	2018	2019	2020
Nombre de bénéficiaires	1 158	1 199	1 235

La population cible de NUTRISON PEPTISORB PLUS HEHP serait comprise, sur avis d'experts, entre 1 950 et 3 900 patients par an. À titre informatif, la population rejointe du comparateur (formule semi-élémentaire) est estimée à environ 1 250 patients en 2020, en légère croissante depuis 2018.

²⁷ Open LPP : base complète sur les dépenses de dispositifs médicaux inscrits à la liste des produits et prestations (LPP) en 2020. [Open LPP : base complète sur les dépenses de dispositifs médicaux inscrits à la liste des produits et prestations \(LPP\) en 2020 | L'Assurance Maladie \(ameli.fr\)](#)

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Gastrointestinal Tolerance and Protein Absorption Markers with a New Peptide Enteral Formula Compared to a Standard Intact Protein Enteral Formula in Critically Ill Patients Ione de Brito-Ashurst, Marianne Klebach, Eleni Tsompanaki, Sundeep Kaul, Peter van Horsen et Zandrie Hofman Nutriments. 2021 ; 13 : 23-62
Type de l'étude	Étude contrôlée randomisée, double aveugle et en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Les patients ont été recrutés entre le 8 décembre 2016 et le 21 septembre 2017.
Objectif de l'étude	Évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'une formule semi élémentaire par rapport à une formule polymérique par voie entérale chez des adultes hospitalisés en unité cardiothoracique de soins intensifs.
Méthode	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : Patients ventilés mécaniquement de plus de 18 ans admis en unité de soin intensif avec besoin d'une nutrition entérale dans les 48 heures et pendant 5 jours. Critères d'exclusion : Score SOFA ²⁸ >12 (Sequential Organ Failure Assessment), contre-indication à la nutrition entérale et des anomalies du tractus gastro-intestinal.
Cadre et lieu de l'étude	Unité de soins intensifs cardiothoraciques dans un centre hospitalier qui a deux sites à Londres (Royaume-Uni).
Produits étudiés	Groupe mélange polymérique (MP) : formule isocaloriques (150 kcal/100 ml) à base de protéines intactes (7,5 g de protéines/100 ml); Nutrison Protein Plus Energy, Nutricia. Groupe mélange semi-élémentaire : (MSE) formule isocaloriques (150 kcal/100 ml) à base de protéines de lactosérum hydrolysées (7,5 g de protéines/100 ml) avec 51 % d'énergie provenant de glucides et 29 % de matières grasses. Administration par sonde naso-gastrique.
Critère de jugement principal	La tolérance gastro-intestinale mesuré par l'incidence de la diarrhée, de la constipation, des vomissements et du volume résiduel gastrique (> 250ml ou >500ml).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	La proportion de jours sans atteinte des objectifs nutritionnels par sujet. L'absorption des protéines par des mesures des concentrations sériques d'acides aminés, la fermentation des protéines dans le côlon, perte de protéines du corps entier et dégradation des protéines musculaires. Évaluation de l'innocuité par recueil d'informations patients. Effets indésirables.
Taille de l'échantillon	Non renseigné (étude exploratoire)
Méthode de randomisation	La randomisation par blocs permutés pour le groupe test ou le groupe témoin a été stratifié par lieu d'étude.
Méthode d'analyse des résultats	Comparaison des incidences entre les groupes d'intervention en utilisant Cochran- Mantel-Haenszel. Les paramètres de résultats continus ont été analysés à l'aide d'une analyse de variance à 2 voies (ANOVA). Lorsque l'hypothèse de normalité n'était pas satisfaite, des tests non paramétriques de Van Elteren (test stratifié de Wilcoxon-Mann- Whitney) ont été effectués pour comparer les groupes d'intervention. Test bilatéraux et p-value < 0,05

²⁸ Score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) : utilisé en soins intensifs pour déterminer et suivre l'état d'un patient en défaillance d'organe.

Résultats																											
Nombre de sujets analysés	<p>26 patients ont été randomisés et inclus dans les analyses statistiques dont 13 dans le groupe MSE et 13 dans le groupe MP.</p> <p>Sujet ayant complété 5 jours sous intervention : 10 patients dans le groupe MSE et 11 dans le groupe MP.</p> <p>Sujet ayant complété 14 jours sous intervention : 2 dans le groupe MSE et 6 dans le groupe MP.</p>																										
Durée du suivi	28 jours dont 5 premiers jours d'administration.																										
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Pas de différence significative entre les 2 groupes à l'inclusion.																										
	Valeur moyenne (écart type)	Groupe MSE N=13	Groupe MP N=13	p-value																							
	Homme	6	8	NS																							
	Age (années)	54,5 (16,8)	56,5 (18,8)	NS																							
	IMC (kg/m2)	27,4 (4,98)	29,25 (5,63)	NS																							
	Diagnostic à l'admission																										
	Médical	8 (61,5)	9 (69,2)	NS																							
	Chirurgical non traumatique	4 (30,8)	4 (30,8)																								
	Traumatisme sans chirurgie	1 (7,7)	0 (0,0)																								
	SOFA – médiane [interquartile]	10 [8 ; 11]	7 [6 ; 11]	NS																							
Score APACHE II²⁹ – médiane [interquartile]	21 [16 ; 24]	26 [18 ; 28]	NS																								
Prédiction Mortalité, %	37,55 (19,97)	46,58 (22,86)	NS																								
Prédiction ajustée mortalité, %	23,4 (17,5)	35,8 (26,0)	NS																								
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>Aucune différence statistiquement significative des paramètres de tolérance gastro-intestinale (diarrhée, constipation, vomissements et incidence de volume résiduel gastrique élevée) au cours des 5 premiers jours.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Groupe MSE N=13</th> <th>Groupe MP N=13</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diarrhée</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>7</td> <td>3</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Vomissement</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Volume gastrique résiduel > 250 ml</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Volume gastrique résiduel > 500 ml</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table>				Groupe MSE N=13	Groupe MP N=13	p-value	Diarrhée	3	5	NS	Constipation	7	3	NS	Vomissement	1	2	NS	Volume gastrique résiduel > 250 ml	5	4	NS	Volume gastrique résiduel > 500 ml	1	2	NS
	Groupe MSE N=13	Groupe MP N=13	p-value																								
Diarrhée	3	5	NS																								
Constipation	7	3	NS																								
Vomissement	1	2	NS																								
Volume gastrique résiduel > 250 ml	5	4	NS																								
Volume gastrique résiduel > 500 ml	1	2	NS																								
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>L'apport énergétique quotidien médian du produit à l'étude était de 14,6 (IQR : 11,8– 15,9) kcal/kg de poids corporel avec MSE versus 16,7 (IQR : 12,2– 19,6) kcal/kg de poids corporel avec MP donc pas de différence significative.</p> <p>Les concentrations sériques d'acides aminés totaux ne différaient pas de manière statistiquement significative entre MSE et MP, que ce soit à l'initiation ou à J5.</p> <p>Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les groupes pour aucun des acides aminés individuels. Le p-crésol urinaire et le phénol urinaire ne différaient pas statistiquement significativement entre MSE et MP au jour 5. L'azote total urinaire, la créatinine urinaire et la 3-méthylhistidine urinaire ne différaient pas de manière statistiquement significative entre le MSE et le MP au jour 5.</p> <p>Les paramètres de résultats cliniques n'ont montré aucune différence statistiquement significative entre les groupes MSE et MP.</p>																										

²⁹ APACHE II : ("Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II") est un système de classification de la gravité de la maladie.

Effets indésirables

17 événements indésirables ont été rapportés chez 10 des 26 patients inclus dans l'étude : 8 événements chez 6 patients dans le groupe MSE et 9 événements chez 4 patients dans le groupe MP.

Au total, événements indésirables graves ont été signalés chez 9 des 26 patients.

Aucun des événements indésirables graves n'était lié au produit à l'étude.

Il y a eu 5 événements gastro-intestinaux chez 4 patients :

2 événements chez 2 patients dans le groupe MSE (diarrhée et ischémie intestinale)

3 événements chez 2 patients (vomissements et ischémie intestinale) dans le groupe MP.

Deux événements indésirables légers, la diarrhée (groupe MP) et les vomissements (groupe MSE) ont été évalués comme « possiblement » et « probablement » liés au produit à l'étude, respectivement.

Il y a eu deux cas d'ischémie intestinale dans le groupe MP (survenant 8 contre 14 jours après le premier jour de prise du produit à l'étude) et un dans le groupe témoin (survenant 11 jours après le début de la prise du produit à l'étude). Les 3 cas étaient peu susceptibles d'être liés aux produits de l'étude selon l'avis de l'investigateur.