

AVIS

NUTRINIDRINK et NUTRINIDRINK MULTIFIBRE

Denrée Alimentaire Destinée à des fins
Médicales Spéciales

Inscription

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

Faisant suite à l'examen du 4 octobre 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 18 octobre 2022.

Demandeur / Fabricant : NUTRICIA NUTRITION CLINIQUE SAS (France)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indications retenues	Nutrition orale des enfants de 1 à 3 ans, ayant une fonction intestinale normale, présentant une dénutrition après échec de l'enrichissement de l'alimentation et dont l'état nutritionnel ne justifie pas de recours à une nutrition entérale.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s)	Enrichissement de l'alimentation
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau IV
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Données non spécifiques :

- Une étude à partir de la base de données nationale américaine des hospitalisations avec pour objectif d'évaluer l'effet de l'utilisation d'une complémentation nutritionnelle orale sur la durée de séjour à l'hôpital et le coût des séjours sur 6 066 patients âgés de 2 à 8 ans

- Une étude contrôlée, randomisée, multicentrique dont l'objectif était d'étudier les effets d'un complément nutritionnel oral pédiatrique concentré à 2,4 kcal/ml pour 125 ml (NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE, n=27) vs. un complément nutritionnel oral à 1,5 kcal/ml pour 200 ml (NUTRINIDRINK MULTIFIBRE ou PEDIASURE, n=24) chez des patients pédiatriques âgés de 1 à 12 ans pendant 28 jours.

Données spécifiques :

- Une étude prospective, comparative, monocentrique ayant pour objectif de comparer l'efficacité d'emploi et la tolérance d'une supplémentation orale avec fibres (NUTRINIDRINK MULTIFIBRE) par rapport à une supplémentation sans fibres chez 60 enfants âgés de 1 à 6 ans et suivis 12 semaines
- Une étude de cohorte avec recueil rétrospectif des données, comparative, non randomisée, monocentrique ayant pour objectif d'analyser les effets d'une supplémentation sur 6 mois par un complément nutritionnel oral avec une formule isocalorique (1 kcal/mL) ou hypercalorique (1,5 kcal/mL- NUTRINIDRINK MULTIFIBRE) contenant des fibres chez 183 patients âgés de 1 à 18 ans ayant un diagnostic de dénutrition primaire et suivis 6 mois.
- Une étude observationnelle avec recueil rétrospectif des données, monocentrique ayant pour objectif d'analyser l'effet de la prescription de NUTRINIDRINK MULTIFIBRE chez 205 enfants âgés de 1 à 16 ans avec un diagnostic de dénutrition et suivis 6 mois

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

- **Spécifications techniques**
- **Modalités de prescription et d'utilisation**

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

Celles mentionnées au [chapitre 5.2](#).

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

En l'absence de données épidémiologique françaises récentes spécifiques aux indications retenues, la population cible ne peut être estimée. Au vu des données disponibles, la population d'enfants de 1 à 3 ans présentant une pathologie chronique et dénutris, serait au maximum de 2 800 patients.

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	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
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)	13
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	13
5.1 Spécifications techniques minimales	13
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	13
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	14
6.1 Comparateur retenu	14
6.2 Niveau d'ASA	14
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	14
8. Durée d'inscription proposée	14
9. Population cible	14
Annexes	16

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 – octobre 2022

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

Modèles	Descriptif des produits
NUTRINIDRINK	Mélange polymérique hyperénergétique normoprotidique sans fibres (arôme vanille)
NUTRINIDRINK MULTIFIBRE	Mélange polymérique hyperénergétique normoprotidique avec fibres (arôme vanille, chocolat, banane ou fraise)

1.3 Conditionnement

Unitaire.

Bouteille de 200 ml.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

Nutrition orale des enfants de 1 à 3 ans, ayant une fonction intestinale normale, présentant une dénutrition associant un critère phénotypique à un critère étiologique.

Critères phénotypiques (au moins un critère) :

- Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois ou $\geq 10\%$ par rapport au poids habituel avant le début de la maladie ;
- IMC < courbe IOTF 18,5 ;
- Stagnation pondérale aboutissant à un poids situé 2 couloirs en dessous du couloir habituel de l'enfant (courbe de poids) ;
- Réduction de la masse et/ou de la fonction musculaires (lorsque les normes et/ou les outils sont disponibles)

et 1 critère étiologique (au moins un critère) :

- Réduction de la prise alimentaire $\geq 50\%$ pendant plus d'1 semaine, ou toute réduction des apports pendant plus de 2 semaines par rapport à la consommation alimentaire habituelle quantifiée, ou aux besoins protéino-énergétiques estimés

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est l'enrichissement de l'alimentation du jeune enfant dénutri de 1 à 3 ans.

1.4.3 ASA revendiquée

Une ASA IV (amélioration mineure) par rapport à l'enrichissement de l'alimentation du jeune enfant dénutri de 1 à 3 ans est revendiquée

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de NUTRINIDRINK et NUTRINIDRINK MULTIFIBRE.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

NUTRINIDRINK et NUTRINIDRINK MULTIFIBRE répondent aux dispositions des Règlements délégués (UE) 2016/127 et 2016/128 de la Commission européenne relative aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) élaborées pour répondre aux besoins nutritionnels des (ex : nourrissons et des enfants en bas âge). 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 13 septembre 2001, 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

NUTRINIDRINK et NUTRINIDRINK MULTIFIBRE sont des Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales, hyperénergétiques, normoprotidiques, avec ou sans fibres prêtes-à-l'emploi, destinées à la prise en charge nutritionnelle par voie orale d'enfants dénutris de 1 à 3 ans.

Tableau 1. Composition nutritionnelle pour 200 ml

		NUTRINIDRINK	NUTRINIDRINK MULTIFIBRE
Volume	ml	200	200
Énergie	kcal / kJ	300 / 1280	306 / 1280
Protéines	g	6,6 (9 % AET)	6,6 (9 % AET)
Lipides	g	13,6 (41 % AET)	13,6 (40 % AET)
Glucides	g	37,6 (50 % AET)	37,6 (49 % AET)
Fibres	g	0	3 (2 % AET)
Osmolarité	mOsmol/l	450	440
Minéraux			
Calcium	mg	168	168
Fer	mg	3,0	3,0
Sélénium	µg	9,0	9,0

		NUTRINIDRINK	NUTRINIDRINK MULTIFIBRE
Zinc	mg	3,0	3,0
Vitamines			
Vitamine A	µg ER	122	122
Vitamine D	µg	3,0	3,0
Vitamine E	mg E-α-T	3,8	3,8
Vitamine C	mg	30	30

3.3 Fonctions assurées

NUTRINIDRINK et NUTRINIDRINK MULTIFIBRE sont destinés à compléter l'alimentation des enfants de 1 à 3 ans, ayant une fonction intestinale normale, présentant une dénutrition associant un critère phénotypique à un critère étiologique après échec de l'enrichissement seul de l'alimentation.

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 non spécifiques sont disponibles pour soutenir l'argumentaire du demandeur :

L'étude Lakdawalla et al. 2014¹ est une étude à partir de la base de données nationale américaine des hospitalisations (premier research database), sur plus de 550 000 hospitalisations d'enfants âgés de 2 à 8 ans avec pour objectif d'évaluer l'effet de l'utilisation d'un CNO (complément nutritionnel oral) sur la durée de séjour à l'hôpital et le coût des séjours.

Six-mille-soixante-six patients (1,09% de la population totale) avaient reçu au moins un complément nutritionnel oral entre 2000 et 2010. Concernant la comparabilité des groupes les patients pédiatriques recevant un CNO étaient significativement en moins bonne santé que ceux qui ne recevaient pas de CNO (41,2 % des patients sous CNO avaient déjà été hospitalisés au cours des six mois précédents, contre 14,2 % pour les patients qui ne recevaient pas de CNO, la durée moyenne de séjour était de 8,3 jours pour les patients sous CNO vs. 3,2 jours pour les patients sans CNO)

L'utilisation de CNO était associée à une diminution de la durée de séjour de 1,1 jour (IC à 95 %, 0,17-2,40) ; et à un coût inférieur de 9,7%.

¹ Lakdawalla, D. N., Mascarenhas, M., Jena, A. B., Vanderpuye-Orgle, J., LaVallee, C., Linthicum, M. T., & Snider, J. T. (2014). Impact of oral nutrition supplements on hospital outcomes in pediatric patients. JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition, 38(2 Suppl), 42S–9S. <https://doi.org/10.1177/014860711454976>

L'étude Hubbard et al 2020² est une étude contrôlée, randomisée, prospective, multicentrique (11 centres au Royaume Uni) d'une durée de 4 semaines (août 2015 – mars 2016) dont l'objectif était d'étudier les effets d'un complément nutritionnel oral pédiatrique concentré en énergie à 2,4 kcal/ml pour 125 ml (NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE, n=27) vs. un complément nutritionnel oral à 1,5 kcal/ml pour 200 ml (NUTRINIDRINK MULTIFIBRE ou PEDIASURE, n=24) chez des patients pédiatriques âgés de 1 à 12 ans pendant 28 jours.

La méthode de calcul de la taille de l'échantillon précisait que 23 sujets par groupe étaient nécessaires pour détecter une différence de 500 kcal sur la base d'un écart type de 600 avec significativité de 0,05 et une puissance de 80%. Des analyses en intention-de-traiter (ITT) et en per Protocol (PP) ont été effectuées.

Cinquante-et-un patients âgés de 1 à 12 ans (âge moyen de 5,8 ans \pm 3) ayant un retard de croissance (Z-score³ poids < -2) et/ou nécessitant une supplémentation par voie orale pour pouvoir couvrir leurs besoins nutritionnels ont été randomisés en deux groupes :

Les deux groupes étaient comparables pour toutes les caractéristiques (poids, taille, apport énergétique moyen, besoin énergétique moyen), à l'exception de l'âge dans l'analyse per protocole qui était significativement plus élevé avec le NUTRINIDRINK COMPACT par rapport au groupe NUTRINIDRINK.

Le critère de jugement principal était les apports énergétiques totaux (AET) pris à J28 (recueil tous les apports alimentaires sur 24h).

Les critères secondaires étaient les AET et apports en nutriments consommés à J28, fournis à la fois par l'alimentation et le CNO, le nombre de patients avec une observance de 75% des apports CNO prescrits, l'acceptabilité pour le CNO 2,4 kcal/ml sur une échelle à 7 points, Z-score (poids, taille), le périmètre crânien pour les enfants < 2 ans, la tolérance gastro-intestinale, les événements indésirables graves.

En ITT : Les deux groupes ont montré une augmentation des AET quotidiens mais il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes à 28 jours : 1582 kcal dans le groupe 2,4 kcal/ml et 1304 kcal dans le groupe 1,5 kcal/ml (p=0,303)

En PP : 38 patients étaient éligibles pour l'analyse PP (NUTRINIDRINK COMPACT n = 21 ; NUTRINIDRINK n = 17). L'utilisation du NUTRINIDRINK COMPACT s'est traduite par des AET quotidiens plus élevés dans le groupe NUTRINIDRINK COMPACT (+ 531 kcal), sans différence significatives entre les groupes (p=0,059).

Les résultats relatifs aux critères de jugements secondaires sont rapportés dans le tableau en Annexe 1.

4.1.1.2 Données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- 1 étude publiée, prospective, comparative, non randomisée, monocentrique
- 2 études publiées, avec recueil rétrospectif des données, monocentriques

² Hubbard, G. P., Fry, C., Sorensen, K., Casewell, C., Collins, L., Cunjamalay, A., et al. (2020). Energy-dense, low-volume paediatric oral nutritional supplements improve total nutrient intake and increase growth in paediatric patients requiring nutritional support: results of a randomised controlled pilot trial. *European journal of pediatrics*, 179(9), 1421–1430. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03620-9>

³ Z-score : exprime l'écart par rapport à la valeur moyenne, en déviation standard

L'étude Daly et al. 2004⁴ est une étude prospective, comparative, monocentrique (Royaume Uni) ayant pour objectif de comparer l'efficacité, la sécurité d'emploi et la tolérance d'une supplémentation orale avec fibres (NUTRINIDRINK MULTIFIBRE) par rapport à une supplémentation sans fibres sur 12 semaines. Soixante enfants pesant de 8 à 20 kg (1 à 6 ans, âge médian 4,7 ans) atteints de pathologie chroniques (mucoviscidose, retard de croissance, cancer) ont été suivis pendant 12 semaines.

Les auteurs précisent que les enfants atteints de maladies chroniques ont une consommation de fibres particulièrement faible.

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance d'un complément nutritionnel oral contenant des fibres, NUTRINIDRINK MULTIFIBRE.

L'étude a été réalisée chez 60 enfants atteints de maladies chroniques. (10 avec mucoviscidose, 5 avec pathologie cardiaque, 9 avec un retard de développement dû à une paralysie cérébrale, 19 un retard de croissance, 2 avec cancer)

Les patients ont reçu soit un complément nutritionnel oral contenant 2,0 g /100 ml de fibres (groupe NUTRINIDRINK MULTIFIBRE n=24), soit un complément nutritionnel oral sans fibres ou alimentation enrichie (groupe contrôle n=21) pendant 12 semaines. Quinze patients sont sortis de l'étude (9 dans le groupe NUTRINIDRINK MULTIFIBRE et 6 dans le groupe contrôle) : 5 arrêts du CNO, 7 perdus de vue, 2 décès d'un cancer.

Les critères de jugements étaient multiples et mesurés à la première semaine ainsi qu'à la 12ème semaine de suivi : apport énergétiques totaux et apports en nutriments, le poids et la taille, analyse hématologique et biochimique. La fréquence des selles, la tolérance ainsi que l'utilisation de laxatifs ont également été étudiés.

Dans le groupe test, 6 sujets sont sortis d'étude (2 arrêts CNO, 3 pour manquement à compléter les données, 1 décès par cancer). Dans le groupe contrôle, 9 sujets sont sortis d'étude (3 arrêts CNO, 4 pour manquement à compléter les données, 1 décès pour cause de cancer, 1 déménagement).

La comparabilité des groupes à l'inclusion n'est pas renseignée.

L'apport journalier en fibres était plus élevé dans le groupe test (NUTRINIDRINK MULTIFIBRE) avec près de 50 % de l'apport en fibres fourni par le complément nutritionnel oral. La consommation médiane de fibres était de 8g/jour versus 3g/jour pour le complément nutritionnel oral sans fibre. La dose utilisée de laxatifs a diminué dans le groupe test pour 5 des 7 enfants sous laxatifs à l'initiation. Les deux enfants sous laxatifs dans le groupe contrôle sont restés à la même posologie.

L'étude de Barutcu et al. 2022⁵ est une étude de cohorte avec recueil rétrospectif des données, comparative, non randomisée, monocentrique (Turquie) avec pour objectif d'analyser les effets d'une supplémentation sur 6 mois par un complément nutritionnel oral, avec une formule isocalorique (1 kcal/mL) ou hypercalorique (1,5 kcal/mL- NUTRINIDRINK MULTIFIBRE) contenant des fibres chez des patients pédiatriques âgés de 1 à 18 ans ayant un diagnostic de dénutrition primaire.

Cent-quatre-vingt-trois patients d'âge moyen 5,5±3.84 ans diagnostiqués avec une dénutrition primaire ont été analysés dans l'étude : 37,7 % (69 patients), ont reçu la formule orale isocalorique, alors que

⁴ Daly, A., Johnson, T., & MacDonald, A. (2004). Is fibre supplementation in paediatric sip feeds beneficial?. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*, 17(4), 365–370. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2004.00535.x>

⁵ Barutcu, A., Barutcu, S., Dogan, A. E., Ozdener, F., Tumgor, G., & Evliyaoglu, N. (2022). Comparison of Isocaloric and Hypercaloric Diet in Undernourished Patients. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*, 32(1), 61–67. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2022.01.61>

62,3% (114 patients) ont reçu la formule hypercalorique pendant six mois en se basant sur leurs besoins énergétiques.

Le critère de dénutrition primaire réalisé par un médecin est basé sur un score du poids de l'individu pour l'âge (PIA) < à -2 déviations standard sans maladie documentée dans le dossier médical.

Les critères de jugement étaient multiples : Z-scores poids, taille et Indice de masse corporelle (IMC) à 3 et 6 mois et valeurs des paramètres sanguins (taux d'hémoglobine, hématoците, concentrations en fer, ferritine, vitamine B12 et 25-hydroxyvitamine D3)

Les résultats rapportent des z-scores (poids et taille et IMC) améliorés à 3 et six mois et comparables entre les deux formules :

	Z-score poids		Z-score taille		Z-score IMC	
	Baseline	6 mois	Baseline	6 mois	Baseline	6 mois
CNO à 1,0 Kcal/ml	-1,90 ± 0,48	-1,32 ± 0,53	-2,02 ± 1,07	-1,72 ± 0,98	-1,29 ± 1,08	-0,72 ± 0,97
CNO à 1,5 Kcal/ml (NUTRINIDRINK MULTIFIBRE)	-2,01 ± 0,39	-1,53 ± 0,46	-2,45 ± 1,04	-2,09 ± 1,01	-1,45 ± 0,98	-0,82 ± 0,89

L'étude de Başaran et al. 2020⁶ est une étude observationnelle, avec recueil rétrospectif des données, monocentrique ayant pour objectif d'analyser l'effet de la prescription d'un complément nutritionnel oral (NUTRINIDRINK MULTIFIBRE) chez des enfants âgés de 1 à 16 ans avec un diagnostic de dénutrition.

L'étude a porté sur 205 patients pédiatriques avec un diagnostic de dénutrition primaire (77% de la cohorte) ou secondaire (23% des patients) (z-score Taille et Poids pour l'âge <-2 Déviations Standards) et à qui il avait été prescrit une formule hyperénergétique (1,5 kcal/ml) contenant des fibres.

Les critères de jugement étaient multiples et portaient sur l'évolution du z-score de l'IMC, le taux de ferritine, les taux de vitamine D, B12 et de ferritine, à l'inclusion puis à 3 et 6 mois.

Résultats :

	Z-score IMC		Taux de ferritine		Vitamine D		Vitamine B12	
	Baseline	6 mois	Baseline	6 mois	Baseline	6 mois	Baseline	6 mois
CNO à 1,5 Kcal/ml (NUTRINIDRINK MULTIFIBRE)	-2,12 ± 1,88	-0,71 ± 1,34	22,60 ng/ml ± 19,44	28,71 ng/ml ± 12,53	24,34 ng/ml ± 17,14	29,37 ng/ml ± 7,1	340,64 pg/ml ± 194,75	312,20 pg/ml ± 99,54

L'étude Devaera et al. 2018⁷ n'a pas été retenue car les critères d'âge des enfants inclus dans l'étude (3 à 6 ans) ne correspondent pas à l'indication revendiquée

4.1.1.3 Événements indésirables

⁶ Başaran MK, Zengin NŞ, Doğan AE, Sürsal A, Özden F. Enteral feed based gradual improvement of body mass index and normalization of micronutrients in children with malnutrition. J Surg Med. 2020;4(9):826-829.; 2020.

⁷ Devaera, Y., Syaharutsa, D. M., Jatmiko, H. K., & Sjarif, D. R. (2018). Comparing Compliance and Efficacy of Isocaloric Oral Nutritional Supplementation Using 1.5 kcal/mL or 1 kcal/mL Sip Feeds in Mildly to Moderately Malnourished Indonesian Children: A Randomized Controlled Trial. Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition, 21(4), 315–320. <https://doi.org/10.5223/pghn.2018.21.4.315>

Événements indésirables des essais cliniques

	Effets indésirables rapportés
Daly et al. 2004	Non renseigné
Barutcu et al. 2022	Sur 215 patients inclus, 11 patients avec nausée et 1 constipation
Başaran et al. 2020	Non renseigné

Nutrivigilance

Les données issues de la nutrivigilance transmises par le demandeur rapportent depuis 2017 13 événements au niveau mondial dont 2 événements en France (vomissements).

Données mondiales	2017	2018	2019	2020	2021	TOTAL
Résumé des données de nutrivigilance						
Nombre total d'événements rapportés	/	2	1	6	4	13
Cumul des événements	/	2	3	9	13	13
Type d'événements rapportés						
Vomissement/nausée	/	2	1	6	4	13

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, les études spécifiques fournies rapportent l'utilisation de NUTRINIDRINK MULTIFIBRE chez 343 enfants âgés de 1 à 18 ans suivis entre 3 mois et 6 mois.

La méthode de sélection des patients souffrant de dénutrition varie entre les études :

- **pathologie chronique avec faible prise de poids pour Daly et al.,**
- **score du poids de l'individu pour l'âge (PIA) < -2 déviations standard sans pathologie documentée pour Barutcu et al.**
- **z-score Taille et Poids pour l'âge <-2 Déviations Standards pour Başaran et al.**

Ces études documentent les apports énergétiques totaux et la quantité de fibre apportés par le complément nutritionnel oral NUTRINIDRINK MULTIFIBRE. Les études Barutcu et al. et Başaran et al. rapportent de façon générale une amélioration des facteurs anthropométriques à 6 mois chez les patients supplémentés par le CNO NUTRINIDRINK MULTIFIBRE.

Néanmoins plusieurs limites méthodologiques sont à prendre en compte :

- **Ces études sont monocentriques**
- **Avec un recueil rétrospectif des données pour 2 études sur 3**
- **La proportion de patient âgés de 1 à 3 ans (indication revendiquée) n'est pas renseignée**

- *Aucune étude ne compare le CNO faisant l'objet de la demande à l'enrichissement de l'alimentation seul (comparateur revendiqué)*
- *Aucune étude n'évalue la référence NUTRINIDRINK sans supplémentation en fibre*

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 :

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

À domicile comme en milieu hospitalier, 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

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à NUTRINIDRINK et NUTRINIDRINK MULTIFIBRE.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

La dénutrition représente l'état d'un organisme en déséquilibre nutritionnel. Le déséquilibre nutritionnel est caractérisé par un bilan énergétique et/ou protéique négatif.

La dénutrition peut être liée à :

- un déficit d'apport isolé ;
- une augmentation des dépenses ou des pertes énergétiques et/ou protéiques ;
- l'association d'un déficit d'apport à une augmentation des dépenses ou des pertes énergétiques et/ou protéiques.⁸

La dénutrition, notamment les carences en vitamines et en minéraux, contribue à un tiers environ des décès d'enfants et entrave le développement en bonne santé puis la productivité tout au long de l'existence. Un indicateur clé de la dénutrition chronique est le retard de croissance. Le ralentissement de la croissance se répercute sur le développement du cerveau et l'enfant atteint d'un retard de croissance éprouve des difficultés à assimiler les connaissances⁹

⁸ HAS service des bonnes pratiques professionnelles, Fédération française de Nutrition. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte - Méthode Recommandations pour la pratique clinique. 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/reco277_recommandations_rbp_denuitration_cd_2019_11_13_v0.pdf

⁹ World Health Organization. Guideline: Updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. Geneva: WHO; 2013

La dénutrition est un état grave engageant le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Une enquête multicentrique¹⁰ dont l'objectif était de fournir à un instant t l'état nutritionnel chez 923 enfants hospitalisés dans une variété de services pédiatriques français a rapporté une **prévalence de la dénutrition chez les enfants hospitalisés de 12%**. Parmi les 625 enfants dont le diagnostic était documenté, 56% ont été hospitalisés pour une maladie chronique. La prévalence de la dénutrition chez les enfants hospitalisés avec une maladie chronique était de 21%. Une forte variation selon la pathologie a été observée.

Focus sur l'enfant atteint de cancer :

Une revue systématique de la littérature¹¹ avec pour objectif d'évaluer la prévalence de la dénutrition et les facteurs contribuant à la dénutrition chez des enfants ayant un cancer rapportent une prévalence de la dénutrition estimée à 5-10 % dans les leucémies (similaire à des pathologies non cancéreuses) au diagnostic et 0-5 % lors du traitement ; elle est élevée dans les neuroblastomes : 50 % au diagnostic et 20- 50 % pendant le traitement ; elle est supposée de 0-30 % dans les autres tumeurs solides.

Focus sur l'enfant atteint de mucoviscidose :

La mucoviscidose fait l'objet d'un dépistage néonatal depuis 2002. L'incidence de la mucoviscidose est de l'ordre de 1/ 4000 naissances. En 2019, le registre français de la mucoviscidose répertoriait 7280 patients dont 2967 enfants soit 41,4% des patients¹².

La malabsorption intestinale et les dépenses énergétiques élevées sont des facteurs de risque de dénutrition. Selon le stade de la maladie, l'âge des patients et les critères de définition, il est rapporté une fréquence de la dénutrition de 15 à 44% dans la mucoviscidose¹³.

4.2.3 Impact

Dans un contexte d'échec de l'enrichissement de l'alimentation chez un enfant de 1 à 3 ans dénutris, le DADFMS NUTRINIDRINK/NUTRINIDRINK MULTIFIBRE répond à un besoin thérapeutique non couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

En l'absence d'alternative par voie orale disponible autres que les préparations de substitution du lait pour les enfants de 1 à 3 ans dénutris après échec de l'enrichissement de l'alimentation, compte tenu de la gravité de la pathologie et de l'intérêt de la complémentation des ingestions spontanées,

¹⁰ Sissaoui S, De Luca A, Piloquet H, Guimber D, Colomb V, Peretti N, et al. Large scale nutritional status assessment in pediatric hospitals. E-SPEN J. avr 2013;8(2):e68-72.

¹¹ Brinksma A, Huizinga G, Sulkers E, Kamps W, Roodbol P, Tissing W. Malnutrition in childhood cancer patients: a review on its prevalence and possible causes. Crit Rev Oncol Hematol 2012;83(2):249-75

¹² Vaincre la Mucoviscidose, Institut national d'études démographique. Registre français de la mucoviscidose Bilan des données 2019.

¹³ Société Française de Pédiatrie : Conférence de consensus. (2002). Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose (observation, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme). 183. Calder, P.C. (2013). Feeding the immune system. Proc. Nutr. Soc. 72, 299–309

la Commission considère que NUTRINIDRINK et NUTRINIDRINK MULTIFIBRE ont un intérêt en 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 NUTRINIDRINK et NUTRINIDRINK MULTIFIBRE 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 les indications suivantes : Nutrition orale des enfants de 1 à 3 ans, ayant une fonction intestinale normale, présentant une dénutrition après échec de l'enrichissement de l'alimentation et dont l'état nutritionnel ne justifie pas de recours à une nutrition entérale.

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

La prescription de NUTRINIDRINK et NUTRINIDRINK MULTIFIBRE doit être effectuée par un professionnel de santé après diagnostic de la dénutrition et évaluation des besoins nutritionnels des enfants.

Le diagnostic de dénutrition se base sur les récents critères de diagnostic de dénutrition de la HAS¹⁴: La prise en charge nutritionnelle de enfants dénutris doit toujours débiter en première intention par un soutien diététique, l'enrichissement de l'alimentation naturelle étant essentiel, puis si échec de l'enrichissement par une tentative de complémentation nutritionnelle orale avec NUTRINIDRINK et NUTRINIDRINK MULTIFIBRE.

NUTRINIDRINK et NUTRINIDRINK MULTIFIBRE, seront prescrit en complément de l'alimentation des enfants et de façon transitoire.

Il n'est pas défini de durées de traitement. Elles ne peuvent être systématisées et dépendent comme la quantité à administrer de :

- L'âge,
- La taille
- L'état nutritionnel ;
- Le risque nutritionnel ;
- La pathologie sous-jacente ;
- La tolérance
- Ainsi que de la bonne observance au traitement nutritionnel entrepris

La prescription de NUTRINIDRINK et NUTRINIDRINK MULTIFIBRE suit les règles de prescription et délivrance de la nutrition clinique orale adulte, à savoir :

¹⁴ HAS service des bonnes pratiques professionnelles, Fédération française de Nutrition. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte - Méthode Recommandations pour la pratique clinique. 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/reco277_recommandations_rbp_denuitration_cd_2019_11_13_v0.pdf

- une primo prescription effectuée pour un mois maximum.
- une évaluation de l'observance après 10 jours de traitement est recommandée. À l'issue de cette période, le pharmacien, après avoir évalué l'observance par le patient, adapte si nécessaire, dans les limites des apports prévus par la prescription, le complément prescrit pour la suite de la délivrance.
- Posologie : 1 à 2 bouteilles / jour en complément de l'alimentation enrichie et non en substitution.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Le comparateur retenu est l'enrichissement de l'alimentation

6.2 Niveau d'ASA

Les données cliniques rapportées ne comparent pas les DADFMS NUTRINIDRINK et NUTRINIDRINK à l'enrichissement de l'alimentation seul chez l'enfant de 1 à 3 ans dénutri. Néanmoins, les données cliniques rapportent une amélioration des critères anthropométriques à 6 mois chez les enfants supplémentés par NUTRINIDRINK MULTIFIBRE. De plus la Commission constate l'absence d'alternative chez les enfants dénutris lorsqu'un échec de l'alimentation est constaté et que l'état nutritionnel de l'enfant nécessite pas une nutrition par voie entérale.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du Service attendu (ASA IV) de NUTRINIFRINK et NUTRINIDRINK MULTIFIBRE par rapport à l'enrichissement de l'alimentation chez l'enfant de 1 à 3 ans dénutri.

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 représente le nombre d'enfants dénutris de 1 à 3 ans susceptibles de bénéficier d'un complément nutritionnel oral tel que NUTRINIDRINK / NUTRINIDRINK MULTIFIBRE.

L'étude de Sissaoui et al.¹⁰ détaillée partie 4.2.2 rapportait, sur la base de l'échantillon analysé, une prévalence de la dénutrition de 21% chez les enfants hospitalisés avec une maladie chronique. Une forte variation selon la pathologie a été observée : 10% à 50% selon le type de cancer, de 15% à 44% chez les patients atteints de mucoviscidose. Une partie des enfants dénutris de cette enquête sont susceptible d'avoir une dénutrition sévère qui nécessite un autre type de prise en charge que la prescription de CNO.

Les données de l'assurance maladie¹⁵ de 2019 rapportent que la population d'enfants de 0 à 4 ans souffrant d'une pathologie chronique associée à une situation d'agression, cardiopathie, VIH, mucoviscidose, MICI, cancer représente 13 370 patients.

- Dont insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves : 8 210 patients
- Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) : 2 490 patients
- Mucoviscidose : 680
- Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives : 60
- Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : 1 930

L'application du taux de prévalence de 21% d'enfants dénutris avec une maladie chronique rapporté dans l'étude Sissaoui et al. à la population de 0 à 4 ans en ALD (population de 1 à 3 ans non disponible) conduit à un effectif de 2 800 patients.

En l'absence de données épidémiologique françaises récentes spécifiques aux indications retenues, la population cible ne peut être estimée. Au vu des données disponibles, la population d'enfants de 1 à 3 ans présentant une pathologie chronique et dénutris, serait au maximum de 2 800 patients.

¹⁵ <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/prevalence-beneficiaires-ald-2019>

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Hubbard et al. Energy-dense, low-volume paediatric oral nutritional supplements improve total nutrient intake and increase growth in paediatric patients requiring nutritional support: results of a randomised controlled pilot trial. <i>European Journal of Pediatrics</i> https://doi.org/10.1007/s00431-020-03620-9 ; 2020.
Type de l'étude	Étude contrôlée, randomisée (ouverte)
Date et durée de l'étude	Recrutement d'août 2015 à mars 2016
Objectif de l'étude	Évaluer l'effet d'un complément nutritionnel oral à 2,4 Kcal/ml versus un complément nutritionnel oral à 1,5 Kcal/ml (NUTRINIDRINK) chez des patients pédiatriques
Méthode	
Critères de sélection	Enfants âgés de 1 an à 12 ans présentant un retard de croissance et/ou nécessitant un CNO pour couvrir leurs besoins nutritionnels Exclusion : dysfonctionnement majeur hépatique ou rénal, intolérance au lactose, galactosémie, nutrition par sonde ou parentérale
Cadre et lieu de l'étude	11 centres au Royaume Uni Patients ambulatoires
Produits étudiés	Groupe Test : CNO 125 ml à 2,4 kcal/ml: NUTRINIDRINK COMPACT MULTI FIBRE Groupe Contrôle : CNO 200 ml à 1,5 kcal/ml, NUTRINIDRINK ou NUTRINIDRINK MULTI FIBRE ou PEDIASURE (Abbott)
Critère de jugement principal	Apports énergétiques totaux (AET) à J28
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Critères non hiérarchisés : AET et apports en nutriments consommés à J28, fournis à la fois par l'alimentation et le CNO Patients avec une observance de 75% des apports CNO prescrits Acceptabilité pour le CNO 2,4 kcal/ml sur une échelle à 7 points Z-score poids, taille, Périmètre crânien pour les enfants < 2 ans Tolérance gastro-intestinale Événements indésirables graves
Taille de l'échantillon	23 sujets par groupe nécessaire pour détecter une différence de 500 kcal sur la base d'un écart type de 600, significativité de 0,05 et puissance de 80%. Recrutement de 50 patients (25 par groupe)
Méthode de randomisation	Génération de la randomisation à partir de tables de blocs de 10, allocation à partir d'enveloppes opaques scellées

Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse en intention-de-traiter (ITT) et en per Protocol (PP).</p> <p>Imputation multiple des données manquantes sur les critères apports nutritionnels, croissance et observance pour l'analyse en ITT.</p> <p>Comparaison sur le critère principal, les apports en nutriments et les paramètres de croissance par ANOVA et tests non paramétriques avec ajustement sur les valeurs à l'inclusion (et l'âge si approprié)</p> <p>Analyse des apports totaux moyens et individuels en micronutriments par rapport aux références nutritionnelles selon l'âge au Royaume Uni</p>
Résultats	
Nombre de sujets analysés	<p>51 en ITT (n=27 groupe 2,4 kcal/ml ; n=24 groupe 1,5 kcal/ml)</p> <p>38 en PP (n=21 groupe 2,4 kcal/ml et n=17 groupe 1,5 kcal/ml)</p>
Durée du suivi	<p>28 jours</p> <p>6 patients sortis d'essai dans le groupe 2,4 kcal/ml (4 arrêts du CNO et 2 pour événements indésirables) et 3 dans le groupe 1,5 kcal/ml (2 arrêts CNO et 1 pour événement indésirable)</p>
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Pas de différence significative entre les groupes dans la population ITT</p> <p>Age moyen du groupe 2,4 kcal/ml significativement plus élevé dans la population PP (p=0,039).</p> <p>71% des sujets avaient déjà une prescription de CNO avant l'inclusion.</p> <p>AET moyen prescrit pour l'intervention : 496 kcal/jour dans le groupe 2,4 kcal/ml et 467 kcal/j dans le groupe 1,5 kcal/ml, sans différence significative entre les groupes</p>
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>L'apport énergétique total moyen évalué à J28 était</p> <p>Population ITT : 1582 kcal dans le groupe 2,4 kcal/ml et 1304 kcal dans le groupe 1,5 kcal/ml p=0,303</p> <p>Population PP : 1707 kcal dans le groupe 2,4 kcal/ml et 1176 kcal dans le groupe 1,5 kcal/ml, p=0,059 (ajustement sur la valeur à l'inclusion et l'âge)</p>
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>Apports nutritionnels sur la population ITT</p> <p>Apport moyen en protéines à J28 fourni par l'alimentation et le CNO : 51,1 g/j dans le groupe 2,4 kcal/ml et 41 g/j dans le groupe 1,5 kcal/ml</p> <p>Les apports en potassium, phosphore, magnésium et vitamine B12 étaient également plus élevés dans le groupe NUTRINIDRINK COMPACT</p> <p>Apports nutritionnels sur la population PP</p> <p>Apport énergétique moyen à J28 fourni par le CNO : 374 kcal dans le groupe 2,4 kcal/ml et 283 kcal dans le groupe 1,5kcal/ml</p> <p>Apport énergétique moyen à J28 fourni par l'alimentation : 1333 kcal/j dans le groupe 2,4 kcal/ml et 893 kcal/j dans le groupe 1,5kcal/ml</p> <p>Apport moyen en protéines à J28 fourni par l'alimentation et CNO plus élevé dans le groupe 2,4 kcal/ml par rapport au groupe 1,5 kcal/ml (54,1 g/j par rapport à 36,0 g /j)</p> <p>Apport moyen en protéines fourni par le CNO à J28 : 8,9 g/j dans le groupe 2,4 kcal/ml et 6,9 g/j dans le groupe 1,5 kcal/ml.</p>

	<p>Apports en micronutriments à J28 : apports plus importants dans le groupe NUTRINIDRINK COMPACT sur potassium, phosphore, calcium, magnésium, zinc ; vitamine D, vitamine B6, B12 et C</p> <p>Observance ($\geq 75\%$ de la prescription) : 81% dans le groupe 2,4 kcal/ml et 59% dans le groupe 1,5kcal/ml</p> <p>Gain poids à J28 par rapport à l'inclusion dans les deux groupes :</p> <p>Variation moyenne poids par rapport à l'inclusion [IC à 95%] : +0,28 kg [0,08 ; 0,47] dans le groupe 2,4 kcal/ml et 0,29 kg [-0,05 ; 0,63] dans le groupe 1,5 kcal/ml</p> <p>Variation moyenne Z-score Poids : + 0,07 dans les deux groupes</p> <p>Variation moyenne taille par rapport à l'inclusion : +0,87 cm dans le groupe 2,4 kcal/ml et +0,55 cm dans le groupe 1,5 kcal/ml</p> <p>Z-score Taille à J28 =-1,79 dans le groupe 2,4 kcal/ml (n=21) et -1,88 dans le groupe 1,5 kcal/ml (n=16)</p>
Effets indésirables	<p>3 sorties d'essai pour événement indésirable : 2 dans le groupe 2,4 kcal/ml (1 vomissement, 1 maladie non liée à l'intervention) et 1 diarrhée dans le groupe 1,5 kcal /ml (NUTRINIDRINK)</p>