

AVIS

NUTRINIDRINK COMPACT 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 3 à 10 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)	Compléments nutritionnels oraux normoprotidiques et hyperénergétiques indiqués chez les adultes et inscrits sur la LPPR.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
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 6066 patients âgés de 2 à 8 ans

- Une étude prospective, randomisée, monocentrique dont l'objectif était d'évaluer l'état nutritionnel chez 45 enfants chez qui un cancer a été diagnostiqué et d'étudier l'effet des compléments nutritionnels oraux sur les mesures anthropométriques, les paramètres biochimiques et les pronostics à 6 mois.

Données spécifiques :

- 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.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

– Spécifications techniques

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

– Modalités de prescription et d'utilisation

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 3 à 10 ans présentant une pathologie chronique et dénutris, serait au minimum de 2 900 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	10
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(s) retenu(s)	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	14
Annexes	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 – 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 COMPACT MULTIFIBRE	Mélange polymérique hyperénergétique normoprotidique concentré avec fibres (arôme chocolat-caramel fraise ou neutre)

1.3 Conditionnement

Unitaire.

Bouteille de 125 ml.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication(s) revendiquée(s)

Nutrition orale des enfants de 3 à 10 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 ;

Situation d'agression (hypercatabolisme protéique avec ou sans syndrome inflammatoire) : pathologie aiguë ou pathologie chronique évolutive

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs proposés sont les CNO adultes, pris en charge au titre de la LPP sous description générique, plus particulièrement utilisés chez les enfants de plus de 3 ans :

- Glucidoprotidique qui apportent plus de 7,5g de protéines et plus de 250 kcal /200 ml.

- Normoprotidiques Hyperenergétiques qui apportent de 9 à 14 g de protéines et 300 kcal par unité de 200 ml
- Hyperprotidiques Hyperenergétiques qui apportent plus de 14 g de protéines et 300 kcal / 200 ml

1.4.3 ASA revendiquée

Un ASA IV (amélioration mineure) par rapport aux compléments nutritionnels oraux adultes est revendiqué.

2. Historique du remboursement

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

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 COMPACT MULTIFIBRE répond 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 25 juillet 2022, 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 COMPACT MULTIFIBRE est une Denrée Alimentaire Destinée à des Fins Médicales Spéciales hyperénergétique, normoprotidique, concentré, prêt à l'emploi.

Tableau 1. Composition nutritionnelle pour 100 et 125 ml

		NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE	
Volume	ml	100	125
Énergie	kcal / kJ	240 / 1005	300 / 1280
Protéines	g	5,7 (9,6 % AET)	7,2 (9,6 % AET)
Lipides	g	10,9 (41 % AET)	13,6 (41 % AET)
Glucides	g	28,5 (47,4 % AET)	35,6 (47,4 % AET)

		NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE	
Fibres	g	2,4 (2 % AET)	3 (2 % AET)
Osmolarité	mOsmol/l	600-620	600-620
Minéraux			
Calcium	mg	168	210
Fer	mg	2,4	3,0
Sélénium	µg	7,5	9,4
Zinc	mg	2,4	3,0
Vitamines			
Vitamine A	µg ER	105	131
Vitamine D	µg	3,1	3,9
Vitamine E	mg E-α-T	3,1	3,9
Vitamine C	mg	24	30

La fraction protéique de NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE est constituée de caséines, protéines de haute valeur nutritionnelle qui apportent les acides aminés essentiels (A.A.E.) indispensables à la synthèse protéique.

NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE est sans gluten.

3.3 Fonctions assurées

NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE est destiné à supplémenter l'alimentation courante des enfants de 3 à 10 ans dénutris dans le cadre d'une alimentation diversifiée 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

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>

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%.

L'étude Gürlek Gökçebay et al. 2015² est une étude prospective, randomisée, monocentrique (Ankara) dont l'objectif était d'évaluer l'état nutritionnel des enfants chez qui un cancer a été diagnostiqué et d'étudier l'effet des compléments nutritionnels oraux sur les mesures anthropométriques, les paramètres biochimiques et les pronostics. Les méthodes de randomisation et de calcul de la taille de l'échantillon ne sont pas précisées.

Les critères de jugement étaient multiples :

- Évaluer l'état nutritionnel des enfants atteints de cancer au moment du diagnostic
- Évaluer l'effet des compléments nutritionnels oraux sur les mesures anthropométriques et les paramètres biochimiques au 3ème et 6ème mois post-diagnostic.
- Étudier la relation entre dénutrition avec complications infectieuses et pronostic.

Quarante-cinq enfants (âgés de $8,7 \pm 4,9$ ans) atteints d'une tumeur solide récemment diagnostiquée ont subi une évaluation nutritionnelle complète avant le traitement.

La dénutrition a été déterminée chez 49% des patients. La dénutrition était définie si les enfants répondaient au moins à 1 de ces critères : IMC < 5ème percentile (p), poids corporel idéal (poids pour la taille) < 90%, le périmètre brachial ou le pli tricipital < 5p ou une perte de poids > 5 % avant le début de la maladie.

Sur la base de l'évaluation nutritionnelle initiale, 26 des patients (55 %) recevaient un complément nutritionnel oral :

- 18 d'entre eux (69 %) avaient des produits hypercaloriques
- et 8 (31 %) des produits isocaloriques.

A 3 et 6 mois, il y avait une diminution significative du nombre de patients dénutris (31% et 11% respectivement).

Il n'y avait pas de différence significative entre les patients recevant un supplément isocalorique ou hypercalorique.

Enfin, les épisodes infectieux étaient plus fréquents chez les patients dénutris au moment du diagnostic et au 3e mois vs. les patients non-dénutris : 31% vs. 88%

² Gürlek Gökçebay D, Emir S, Bayhan T, Demir HA, Gunduz M, Tunc B. Assessment of Nutritional Status in Children With Cancer and Effectiveness of Oral Nutritional Supplements. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32(6):423-432. doi:10.3109/08880018.2015.1065303

Les auteurs concluent sur l'efficacité des compléments nutritionnels oraux riches en protéines et en énergie pour prévenir la perte de poids chez les enfants dénutris.

4.1.1.2 Données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- Une étude contrôlée, randomisée, en ouvert, multicentrique (Royaume-Uni)

L'étude Hubbard et al 2020³ 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-score 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 MULTIFIBRE 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)

Les apports énergétiques totaux amenés par l'alimentation seule étaient plus importants dans le groupe NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE avec 1333 kcal/jour vs. 893 kcal/jour pour le groupe NUTRINIDRINK.

En PP : 38 patients étaient éligibles pour l'analyse PP (NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE n = 21 ; NUTRINIDRINK n = 17). L'utilisation du NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE s'est

³ 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>

traduite par des AET quotidiens plus élevés dans le groupe NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE (+ 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.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

	Effets indésirables rapportés
Hubbard et al. 2020	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)

Nutrivigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent depuis 2017 3 événements au niveau mondial dont 2 événements en France (vomissements).

Données mondiales	2017	2018	2019	2020	2021	TOTAL
Cumul des événements	/	1	1	2	3	3
Type d'événements rapportés						
Vomissement/nau-sée	/	1	0	1	1	3
Décès	/	0	0	0	0	0

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, l'étude spécifique faisant l'objet de la demande rapporte chez 51 patients âgés de 1 à 12 ans des apports énergétiques totaux (AET) améliorés à 4 semaines de suivi pour chacun des deux compléments nutritionnels oraux utilisés. Les AET apportés par le complément nutritionnel oral concentré (NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE faisant l'objet de la demande) sont plus importants que dans le groupe contrôle (1582 kcal vs. 1304 kcal) sans être significativement différents entre les deux groupes. Les auteurs rapportent également une observance plus importante dans le groupe NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE (81% vs 59% des patients en PP).

Les limites méthodologiques suivantes sont néanmoins à prendre en compte :

- L'étude est réalisée en ouvert
- Avec une période de suivi courte (4 semaines)
- Un faible effectif (n=27 dans le groupe NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE)

- *Il n'y a pas de comparaison à un enrichissement de l'alimentation seul*

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 COMPACT 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.⁴

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 connaissances⁵

⁴ 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_denuitrition_cd_2019_11_13_v0.pdf

⁵ 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 multicentrique⁶ 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 littérature⁷ 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 patients⁸.

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 mucoviscidose⁹.

4.2.3 Impact

Dans un contexte d'échec de l'enrichissement de l'alimentation chez un enfant de 3 à 10 ans dénutris, le DADFMS NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE répond à un besoin thérapeutique partiellement couvert par les compléments nutritionnels oraux normoprotidiques et hyperénergétiques pour adultes.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

En l'absence d'alternative par voie orale disponible autres que les compléments nutritionnels oraux pour adultes pour les enfants de 3 à 10 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, la Commission considère que NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE a un intérêt en santé publique.

⁶ 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.

⁷ 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

⁸ Vaincre la Mucoviscidose, Institut national d'études démographique. Registre français de la mucoviscidose Bilan des données 2019.

⁹ 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

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 COMPACT 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 3 à 10 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 COMPACT 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 HAS¹⁰: 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 COMPACT MULTIFIBRE

NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE sera 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

¹⁰ 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_denutrition_cd_2019_11_13_v0.pdf

La prescription de NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE, complément nutritionnel oral pour enfant dénutri de 3 à 10 ans suit les règles de prescription et délivrance de la nutrition clinique orale adulte à savoir :

- 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

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur(s) retenu(s)

La CEPP en 2006 précisait que les CNO pour adultes pouvaient être utilisés chez les enfants de plus de 3 ans. En dehors de ces produits, la commission constate l'absence d'alternative chez les enfants de 3 à 10 ans dénutris lorsqu'un échec de l'alimentation est constaté et que l'état nutritionnel de l'enfant de nécessite pas une nutrition par voie entérale. Malgré les problèmes de tolérance que peuvent occasionner les CNO pour adultes chez les enfants de cette tranche d'âge, les comparateurs retenus sont les compléments nutritionnels oraux normoprotidiques et hyperénergétiques indiqués chez les adultes et inscrits sur la LPPR.

6.2 Niveau d'ASA

La commission souligne l'absence de données comparant les résultats obtenus avec NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE aux compléments nutritionnels oraux indiqués chez les adultes.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE par rapport aux compléments nutritionnels oraux normoprotidiques et hyperénergétiques indiqués chez les adultes et inscrits sur la LPPR.

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 3 à 10 ans susceptibles de bénéficier d'un complément nutritionnel oral tel que NUTRINIDRINK COMPACT MULTIFIBRE.

L'étude de Sissaoui et al.⁶ 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 susceptibles d'avoir une dénutrition sévère qui nécessite un autre type de prise en charge que la prescription de CNO.

Les données de l'assurance maladie¹¹ de 2019 rapportent que la population d'enfants de 5 à 9 ans (le détail n'était pas disponible de 3 à 10 ans) souffrant d'une pathologie chronique associée à une situation d'agression, cardiopathie, VIH, mucoviscidose, MICI, cancer représentait 13 690 patients.

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 5 à 9 ans en ALD (population de 3 à 10 ans non disponible) conduit à un effectif de 2 900 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 3 à 10 ans présentant une pathologie chronique et dénutris, serait au minimum de 2 900 patients.

¹¹ <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. European Journal of Pediatrics 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	Analyse en intention-de-traiter (ITT) et en per Protocol (PP). Imputation multiple des données manquantes sur les critères apports nutritionnels, croissance et observance pour l'analyse en ITT. 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) Analyse des apports totaux moyens et individuels en micronutriments par rapport aux références nutritionnelles selon l'âge au Royaume Uni
Résultats	
Nombre de sujets analysés	51 en ITT (n=27 groupe 2,4 kcal/ml ; n=24 groupe 1,5 kcal/ml) 38 en PP (n=21 groupe 2,4 kcal/ml et n=17 groupe 1,5 kcal/ml)
Durée du suivi	28 jours 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)
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Pas de différence significative entre les groupes dans la population ITT Age moyen du groupe 2,4 kcal/ml significativement plus élevé dans la population PP (p=0,039). 71% des sujets avaient déjà une prescription de CNO avant l'inclusion. 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
Résultats inhérents au critère de jugement principal	L'apport énergétique total moyen évalué à J28 était Population ITT : 1582 kcal dans le groupe 2,4 kcal/ml et 1304 kcal dans le groupe 1,5 kcal/ml p=0,303 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)
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Apports nutritionnels sur la population ITT 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 Les apports en potassium, phosphore, magnésium et vitamine B12 étaient également plus élevés dans le groupe NUTRINIDRINK COMPACT Apports nutritionnels sur la population PP 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 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 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) 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.

	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 Observance ($\geq 75\%$ de la prescription) : 81% dans le groupe 2,4 kcal/ml et 59% dans le groupe 1,5kcal/ml Gain poids à J28 par rapport à l'inclusion dans les deux groupes : 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 Variation moyenne Z-score Poids : + 0,07 dans les deux groupes 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 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)
Effets indésirables	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)