

AVIS**PAIN G-NUTRITION**

Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 2 mai 2023

Faisant suite à l'examen du 2 mai 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 2 mai 2023.

Demandeur / Fabricant : DIJON CEREALES (France)

PAIN G-NUTRITION, en emballage individuel de 65 grammes, conditionné par 12 ou 30.

L'essentiel

Indications retenues	Celles définies sur la LPPR pour les mélanges hyperénergétiques et hyperprotidiques inscrits sous description générique, à savoir : Patients adultes dénutris, avec une fonction intestinale intacte, dans les situations de : – carence d'apport en protéines inférieurs à 0,9g/kg/jour ; – ou d'hypermétabolisme et/ou hypercatabolisme.
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	Mélanges polymériques hyperénergétiques, hyperprotidiques pour adultes, inscrits sur la LPPR
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque La Commission recommande toutefois la création ou la modification d'une ligne générique existante afin de s'adapter à ce type de DADFMS et à leur conditionnement.
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Rappel de l'avis précédemment émis par la commission – Avis de la CNEDiMTS du 20/10/2016 Nouvelles données non spécifiques : – Un essai contrôlé randomisé multicentrique, évaluant l'impact d'un complément nutritionnel oral solide sur la prise de poids chez 154

	patients en institution, âgés de plus de 70 ans et souffrant de dénutrition protéino-énergétique, suivis pendant 6 semaines. – Un essai contrôlé randomisé monocentrique danois évaluant l'intérêt d'un nouveau concept d'alimentation enrichie en protéines sur l'augmentation des apports protéino-énergétiques chez 81 patients hospitalisés à risque nutritionnel suivis pendant 8 semaines. – Une étude interventionnelle monocentrique danoise étudiant l'impact de la consommation de collations enrichies en protéines et énergie sur l'augmentation des apports énergétiques et protéiques chez 92 patients suivis pendant 6 semaines. – Les recommandations issues du PNNS 3 concernant la prise en charge nutritionnelle de la dénutrition chez la personne âgée (de plus de 70 ans) en France. Nouvelles données spécifiques : Une étude contrôlée randomisée multicentrique qui évalue l'impact de la consommation de PAIN G-NUTRITION pendant 12 semaines sur l'état nutritionnel de 68 patients en maison de retraite.
Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. PAIN G-NUTRITION doit être utilisé sous contrôle médical, en complément de l'alimentation habituelle. PAIN G-NUTRITION ne convient pas aux enfants.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	La population cible de PAIN G-NUTRITION est estimée au minimum à 1 070 000 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	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
4. Service rendu (SR)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	11
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	12
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	13
5.1 Spécifications techniques minimales	13
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	13
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	13
6.1 Comparateur retenu	13
6.2 Niveau d'ASR	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

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

La modification des conditions d'inscription concerne l'ajout d'une nouvelle saveur : chocolat.

1.2 Modèles et références

PAIN G-NUTRITION

1.3 Conditionnement

Emballage individuel de 65 grammes puis conditionnés dans des cartons de 12 ou 30 produits.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement et modification des conditions d'inscription concerne les mêmes indications que précédemment retenues par la Commission, à savoir : « Celles définies sur la LPPR pour les mélanges hyperénergétiques et hyperprotidiques inscrits sous description générique, à savoir : Patients dénutris, avec une fonction intestinale intacte, dans les situations de :

- Carence d'apport en protéines inférieurs à 0,9g/kg/jour
- Ou d'hypermétabolisme et/ou hypercatabolisme »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont les mêmes que ceux précédemment retenus par la Commission, à savoir : « les mélanges polymériques hyperénergétiques, hyperprotidiques pour adultes, inscrits sur la LPPR. »

1.4.3 ASR revendiquée

ASR de niveau V.

2. Historique du remboursement

PAIN G-NUTRITION a été évalué pour la première fois par la Commission en 2016¹. Celle-ci avait octroyé un service attendu suffisant avec une ASA de niveau V. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 09/07/2018 (Journal officiel du 11/07/2018) : Nut orale, mél poly hyperprot.hyperénerg, DIJON CEREALES, PAIN G-NUTRITION 65g/12 et 65g/30.

¹ Avis de la Commission du 20/12/2016 relatif à PAIN G-NUTRITION, Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciale pour nutrition orale. HAS ; 2016. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5218_PAIN%20G-NUTRITION_20_decembre_2016_\(5218\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5218_PAIN%20G-NUTRITION_20_decembre_2016_(5218)_avis.pdf)

² Arrêté du 9 juillet 2018 portant inscription de l'aliment diététique à des fins médicales spéciales PAIN G-NUTRITION du Groupe DIJON CEREALES au titre I de la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale (JO du 11/07/2018). https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037171960?init=true&page=1&query=pain+G-nutrition&searchField=ALL&tab_selection=all [consulté le 16/02/2023]

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

PAIN G-NUTRITION répond aux dispositions du Règlement délégué (UE) 2016/128 de la Commission européenne relative aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) élaborées pour répondre aux besoins nutritionnels des adultes dénutris ou à risque de dénutrition. 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 16 décembre 2013, conformément à l'article 7 de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales ;
- et d'un avis de l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'Alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), le 24 février 2014³.

3.2 Description

Le pain brioché PAIN G-NUTRITION est une DADFMS solide prête à l'emploi, sous forme de pain conditionné en emballage individuel de 65 g. Sa date limite de consommation est de 70 jours.

Il existe deux saveurs : nature et chocolat, présentant des valeurs nutritionnelles similaires.

Composition nutritionnelle de PAIN G-NUTRITION :

ELEMENTS	TENEURS /100g PAIN G NUTRITION NATURE	TENEURS /100g PAIN G NUTRITION CHOCOLAT
Valeur énergétique (kJ)	1 249	1 299
Valeur énergétique (kcal)	298	310
Protéines (g)	21,9	20,4
Glucides (g)	27,9	29,3
Dont sucres (g)	6,9	10,4
Dont glucides complexes (glu- cides-sucres) (g)	21 soit plus de 2/3 des glucides	18,9 soit près de 2/3 des glucides
Fibres (g)	7,30	8,80
Matières grasses (g)	9,30	11,2
Dont acides gras saturés (g)	3,43	4,63
Dont acides gras monoinsaturés (g)	3,83	4,41
Dont acides gras polyinsaturés (g)	1,59	1,61
Sel (g)	1,462	1,366
Sodium Na (g)	0,585	0,546
Calcium (mg)	493	495
Fer (mg)	4,02	4,5
Magnésium (mg)	77,5	83,3

³ Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. ANSES. 2014.
<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014SA0063.pdf>

Phosphore (mg)	185	202
Sélénium (µg)	11,5	10,3
Zinc (mg)	5,06	4,37
Vitamine B1 (mg)	0,791	0,733
Vitamine B2 (mg)	1,39	1,25
Vitamine B6 (mg)	1,01	0,898
Vitamine B12 (µg)	1,80	1,90
Vitamine D3 (µg)	9,53	8,75
Vitamine B9 (µg)	112	99,7

3.3 Fonctions assurées

Source complémentaire de nutrition orale, hyper-énergétique et hyperprotidique.

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Rappel de l'avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 20/12/2016⁴, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux mélanges polymériques hyperprotidiques, hyperénergétiques pour adultes, inscrits sur la LPPR, sur la base d'une étude spécifique randomisée, ouverte sur 46 patients suivis 1 mois.

4.1.1.2 Données non spécifiques

Neuf études non-spécifiques sont fournies. Six études ne sont pas retenues par la commission dont cinq en raison de la non-cohérence de l'objectif, de la population étudiée ou du produit sujet de l'étude avec la demande de renouvellement d'inscription de PAIN G-NUTRITION :

- Un essai contrôlé randomisé en ouvert⁵ comparant une supplémentation avec de la protéine en poudre dissoute dans les liquides, des suppléments protéino-énergétiques et une absence d'intervention nutritionnelle chez des patients non dénutris ou légèrement dénutris ;
- Un essai contrôlé randomisé en ouvert⁶ évaluant l'efficacité d'un complément nutritionnel en péri-opératoire sur l'état nutritionnel de patients gériatriques non dénutris ou légèrement dénutris, et subissant une chirurgie pour fracture de la hanche ;

⁴ Avis de la Commission du 20/12/2016 relatif à PAIN G-NUTRITION, Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciale pour nutrition orale. HAS ; 2016. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5218_PAIN%20G-NUTRITION_20_decembre_2016_\(5218\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5218_PAIN%20G-NUTRITION_20_decembre_2016_(5218)_avis.pdf)

⁵ J. Botella-Carretero, B. Iglesias, J. A. Balsa, I. Zamarron, F. Arrieta, C. Vazquez, 2008. Effects of oral nutritional supplements in normally nourished or mildly undernourished geriatric patients after surgery for hip fracture : a randomized clinical trial. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 32(2):120-128.

⁶ J. Botella-Carretero, B. Iglesias, J. A. Balsa, I. Zamarron, F. Arrieta, C. Vazquez, 2010. Perioperative oral nutritional supplements in normally or mildly PAIN G NUTRITION 101undernourished geriatric patients submitted to surgery for hip fracture : a randomized clinical trial. Clinical Nutrition. 20:574-579.

- Une étude contrôlée multicentrique finlandaise⁷ évaluant l'effet de conseils diététiques personnalisés chez 227 patients de 75 ans et plus vivant à leur domicile, suivis 6 mois. Les patients ne recevaient pas tous des compléments nutritionnels oraux, sans distinction de chacun dans les résultats ;
- Une étude⁸ évaluant l'acceptabilité de participer à une étude de faisabilité chez les résidents et employés d'une maison de santé ;
- Une étude⁹ de faisabilité d'une étude contrôlée randomisée évaluant l'acceptabilité et les méthodes d'évaluation d'interventions nutritionnelles chez des résidents et employés de maison de santé.

Une étude n'est pas retenue en raison de sa faible qualité méthodologique et de sa faible durée de suivi. Il s'agit d'une étude transversale en cross-over¹⁰ évaluant l'impact de CNO sur l'apport et la capacité à répondre aux besoins protéiques et énergétiques chez 26 personnes atteintes de démence, suivis 1 semaine.

Trois études et une recommandation sont retenues par la commission.

A. Raynaud-Simon, C. Revel-Delhom et X. Hébuterne, 2011¹¹

Il s'agit des recommandations nationales concernant la prise en charge nutritionnelle de la dénutrition chez la personne âgée (de plus de 70 ans) en France.

Les recommandations mentionnent qu'il existe des CNO riches en protéines et/ou énergie de différentes saveurs, avec ou sans lactose, dans une variété de formes. Ils préconisent ceux riches en énergie ($\geq 1,5$ kcal/ml ou g) et/ou protéines (> 7 g/100mL ou 100g ou protéines $\geq 20\%$ de l'apport en énergie).

La prescription de CNO doit compléter l'apport alimentaire de 400 kcal et/ou 30 g protéines par jour, le plus souvent par 2 doses par jour.

La consommation de CNO peut être encouragée en variant les produits et saveurs.

L'étude V. Pouyssegur et al., 2015¹²

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé multicentrique (France) en ouvert. Cette étude évalue l'impact d'un complément nutritionnel oral solide sur la prise de poids chez des patients en institution, âgés de plus de 70 ans et souffrant de dénutrition protéino-énergétique.

Les patients sont randomisés en deux groupes, le groupe contrôle reçoit un régime standard, et le groupe intervention reçoit, en plus, 8 cookies protéinés par jour pendant 6 semaines. Au total, 154 patients sont analysés, 82 dans le groupe expérimental et 72 dans le groupe contrôle.

Chaque cookie pèse 6,5 g et contient 1,44 g de protéines et 30,5 kcal.

⁷ S. Polonen, M. Tiihonen, S. Hartikainen, I. Nykanen, 2016. Individually tailored dietary counseling among old home care clients effects on nutritional status. The Journal of Nutrition, Health & Aging. 21(5):567-572.

⁸ : Ruth Elizabeth Stow, Christina H Smith, Alison B Rushton, 2018. Care home residents and staff perceptions of the acceptability of nutrition intervention trial procedures : a qualitative study embedded within a cluster randomized feasibility trial. BMJ Open. 8:e022307.

⁹ Ruth Stow, Natalie Ives, Christina Smith, Caroline Rick, Alison Rushton, 2015. A cluster randomized feasibility trial evaluating nutritional interventions in the treatment of malnutrition in care home adult residents. Trials. 16:433

¹⁰ V. Allen, L. Methven, M. Gosney, 2013. The influence of nutritional supplement drinks on providing adequate calorie and protein intake in older adults with dementia. Journal of Human Nutrition and Dietetics. 27:122-132.

¹¹ : Agathe Raynaud-Simon, Christine Revel-Delhom, Xavier Hébuterne, 2011. Clinical practice guidelines from the French health high authority: Nutritional support strategy in protein-energy malnutrition in the elderly. Clinical Nutrition. 30:312-319

¹² Valerie Pouyssegur et al., 2015. An innovative solid oral nutritional supplement to fight weight loss and anorexia : open, randomized, controlled trial of efficacy in institutionalized, malnourished older adults. Age and Ageing. 44(2):245-251.

Cinq visites sont prévues dans l'étude : la première 4 semaines avant le début du traitement (w-4), au début du traitement (w0), à la fin des 6 semaines de traitement (w6), après 1 mois de traitement (w10) et la dernière après 3 mois de traitement (w18).

Le critère de jugement principal est le pourcentage de prise de poids entre la semaine une et la semaine six.

Entre le début et la fin de la période de traitement, le poids moyen des patients du groupe expérimental augmente (+1,6%) par rapport au groupe contrôle (-0,7%) ($p = 0,038$).

L'étude T. Munk et al., 2014¹³

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé monocentrique (Danemark) en simple aveugle déterminant l'intérêt d'un nouveau concept d'alimentation enrichie en protéines sur l'augmentation des apports protéiques et énergétiques chez les patients hospitalisés à risque nutritionnel suivis 18 semaines.

Sont inclus les patients de 18 ans et plus, à risque nutritionnel ($\text{NRS-2002}^{14} \geq 3$), capables de s'alimenter par voie orale et dont la durée d'hospitalisation estimée est ≥ 3 jours.

Les patients éligibles ont été assignés de manière aléatoire au groupe intervention ou contrôle par randomisation stratifiée selon les services de l'hôpital.

Les 40 patients analysés dans le groupe contrôle consomment des repas du menu standard (3 repas et 2 à 3 collations). Les 41 patients analysés dans le groupe intervention consomment des repas à forte densité énergétique et complétés par une poudre de protéines.

Le critère de jugement principal est le nombre de patients consommant 75 % ou plus des apports énergétiques et protéiques recommandés. Le tableau ci-dessous présente les résultats :

	Groupe Intervention	Groupe contrôle	p
Consommation ≥ 75 % des apports énergétiques recommandés	76 %	70%	Non significatif
Consommation ≥ 75 % des apports protéiques recommandés	66 %	30 %	0,001 (RR=2,2 et IC 95% = [2-6])

Le tableau ci-dessous présente les résultats des critères de jugements secondaires, à savoir les apports en énergie et protéines par rapport au poids corporel chez les deux groupes :

	Groupe Intervention	Groupe contrôle	p
Apport en énergie par rapport au poids	103 kJ/kg	82 kJ/kg	0,013
Apport en protéines par rapport au poids	0,9 g/kg	0,7 g/kg	0,003

L'étude montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les groupes concernant le poids corporel et la force de préhension à la fin du suivi à 18 semaines

¹³ T. Munk et al., 2014. Positive effect of protein-supplemented hospital food on protein intake in patients at nutritional risk : a randomized controlled trial. The Journal of Nutrition, Health & Aging. 17:752-755.

¹⁴ Échelle NRS-2002 : échelle de détection du risque nutritionnel basée sur 4 critères, classé en 3 niveaux de dénutrition déterminant la prise en charge optimale du patient (0 = non dénutri ; 3 = dénutrition sévère).

L'étude M. N. Mortensen et al., 2019¹⁵

Étude interventionnelle prospective monocentrique (Danemark), étudiant l'impact de la consommation de collations enrichies en protéines et énergie sur l'augmentation des apports énergétiques et protéiques au bout de 12 semaines.

Les apports nutritionnels de patients présents dans 2 services hospitaliers étaient enregistrés pendant 3 jours consécutifs (T0). Les apports moyens journaliers étaient calculés à T0 pour déterminer le pourcentage d'apports nutritionnels journaliers de base. Pendant 12 semaines, les patients hospitalisés recevaient des collations enrichies en protéines et énergie dans ces 2 services. Après les 12 semaines (T12), les apports journaliers des patients hospitalisés étaient enregistrés.

Sont inclus les patients de 18 ans et plus à risque nutritionnel, hospitalisés pour une durée de plus de 48 heures, capables de s'alimenter par voie orale (hors nutrition entérale et parentérale). Les critères de jugement sont l'augmentation des apports protéino-énergétiques et le pourcentage de couverture des besoins nutritionnels (avec comme objectif de couvrir au moins 75% des apports journaliers de base) entre T0 et 12 semaines.

Les résultats montrent que l'apport journalier total en protéines via les collations augmente la couverture des besoins de 49 à 88% ($p < 0,00$). Également, l'apport journalier total en énergie (via les collations) augmente la couverture des besoins de 74 à 109 % ($p < 0,00$).

4.1.1.3 Données spécifiques

Une étude spécifique¹⁶ a été fournie :

L'étude V. Van Wymelbeke et al. (2016) est contrôlée randomisée multicentrique (8 maisons de retraite, France), et a pour objectif de comparer les effets d'une intervention nutritionnelle de douze semaines par une brioche riche en protéines et en énergie (PAIN G-NUTRITION) par rapport à une supplémentation par CNO ou sans supplémentation, sur l'état nutritionnel de personnes âgées dénutries hospitalisées.

L'intégralité des résultats cliniques est reprise en annexe de ce document.

Sont incluses les personnes âgées de 70 ans ou plus, avec un score MNA¹⁷ $\leq 23,5$, une préalbumine $\leq 0,2$ g/L et capables de se nourrir sans aide.

Le critère de jugement principal est multiple : apports nutritionnels et statut nutritionnel biologique. Les critères de jugement secondaires étaient l'évolution de critères biologiques, du statut fonctionnel et de l'indice de masse corporelle (IMC).

Un total de 23 patients dans chaque groupe était attendu pour démontrer une différence de 10% d'apports nutritionnels entre les groupes, avec une puissance de 80% et un risque α de 10%.

Les patients sont randomisés ($n=87$) en 3 groupes, 68 ont été analysés (7 patients ont refusé l'intervention et 12 ont été perdus de vue) :

- Groupe PAIN G-NUTRITION ($n=29$) : consommation d'une portion de 65 g au petit-déjeuner à la place du pain habituel. La brioche est enrichie en protéines et en énergie avec 12,8 g de protéines et 180 kcal par portion ;

¹⁵ M. N. Mortensen et al., 2019. Protein and energy intake improved by in-between meals : an intervention study in hospitalized patients. *Clinical Nutrition ESPEN*. 30:113-118.

¹⁶ V. Van Wymelbeke, L. Brondel, F. Bon, I. Martin-Pfitzenmeyer, P. Manckoundia. An innovative brioche enriched in protein and energy improves the nutritional status of malnourished nursing home residents compared to oral nutritional supplement and usual breakfast: FARINE+ project. *Clinical Nutrition Espen*. 15: 93-100

¹⁷ Le Mini Nutritional Assessment (MNA) est un score permettant d'apprécier l'état nutritionnel d'un patient, basé sur les réponses à un questionnaire. Un score < 17 signale un mauvais état nutritionnel, un score entre 17 et 23,5 un risque de malnutrition et un score supérieur à 24 un état nutritionnel normal.

- Groupe CNO (n=17) : consommation d'un CNO liquide de 200 ml au petit-déjeuner à la place du pain habituel, enrichi en protéines et en énergie avec 14 g de protéines et 200 kcal par portion ;
- Groupe contrôle (n=22) : consommation d'un petit déjeuner habituel.

Le groupe pain brioché était significativement plus jeune que le groupe CNO.

Résultats :

Les patients du groupe pain brioché ont des apports énergétiques plus élevés à 30 jours ($p = 0,004$) et 90 jours ($p=0,018$) par rapport aux groupes CNO et contrôle.

Concernant l'apport en protéine, à la fin de l'étude, la proportion de patients ayant atteint le niveau minimum recommandé d'apport en protéine de 0,8 g/kg/jour est plus important pour les patients du groupe pain brioché que pour les deux autres groupes ($p = 0,036$).

Au 90^{ème} jour, les calories ingérées par kg étaient significativement plus élevées dans le groupe pain brioché que dans les autres groupes ($p = 0,038$).

L'observance est plus importante dans le groupe pain brioché (83%) que dans le groupe CNO (74%) ($p = 0,001$).

L'étude ne montre pas de différence significative à la fin de l'intervention entre les groupes concernant l'IMC et le score MNA.

D'un point de vue méthodologique, cette étude comporte plusieurs limites notamment l'absence de justification clinique de l'hypothèse utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires, des critères de jugements multiples et une analyse à 30 jours non prévue au protocole. À noter que les saveurs du PAIN G-NUTRITION utilisées dans l'essai (orange, vanille, miel) ne font pas l'objet de la demande.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Aucun événement indésirable n'a été rapporté dans l'étude spécifique à la suite de l'utilisation de PAIN G-NUTRITION.

Nutrivigilance

Les données issues de la nutrivigilance transmises par le demandeur rapportent 24 événements indésirables liés au développement de moisissures au cours du stockage.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 3 études non spécifiques et une recommandation ont été analysées et rapportent l'intérêt des diverses formes disponibles des compléments nutritionnels oraux chez le patient dénutri.

L'étude spécifique est une étude contrôlée randomisée multicentrique qui compare l'impact de la consommation de PAIN G-NUTRITION par rapport à un CNO liquide et par rapport à l'absence de complémentation pendant 12 semaines sur l'état nutritionnel de 68 patients en institution.

Les patients du groupe PAIN G-NUTRITION ont des apports énergétiques totaux significativement plus élevés à 12 semaines par rapport aux deux autres groupes. À la fin de l'étude, 72% des participants du groupe PAIN G-NUTRITION ont atteint le niveau minimum d'apport protéique recommandé de 0,8 g/kg/jour, contre 53% dans le groupe supplément et 36% dans le groupe contrôle ($p=0,03$).

Les nouvelles données ne remettent pas en cause les conclusions antérieures de la Commission.

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 cliniques¹⁸ :

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 (CNO) pour compléter les ingestions spontanées.
3. Mise en œuvre d'une nutrition entérale.
4. Nutrition parentérale.

À domicile comme en milieu hospitalier, où elle a le plus souvent débuté, l'assistance nutritionnelle doit être graduée en fonction de la gravité de la défaillance. La priorité absolue est de privilégier la voie orale, si possible avec l'aide de diététicien(ne)s, d'abord en optimisant et en adaptant l'alimentation orale spontanée, puis en instituant une complémentation orale (CNO) avant d'envisager le recours à la nutrition artificielle à domicile. Plus physiologique, plus économique, plus aisée à mettre en œuvre et générant une moindre morbidité, la nutrition entérale à domicile (NED) 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.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les nouvelles données ne remettent pas en cause l'intérêt thérapeutique de PAIN G-NUTRITION chez des patients adultes dénutris avec une fonction intestinale intacte, dans les situations de :

- Carence d'apport en protéines inférieurs à 0,9g/kg/jour
- Ou d'hypermétabolisme et/ou hypercatabolisme

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 dénutrition est une complication fréquente chez le sujet âgé et est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

¹⁸ Recommandations professionnelles. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. HAS 2007. www.has-sante.fr

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Les complications et la mortalité associées à la dénutrition protéino-énergétique en font un problème de santé publique, ayant fait l'objet de recommandations de la HAS.

La prévalence de la dénutrition augmente avec l'âge. Elle est de 4 à 10 % chez les personnes âgées vivant à domicile, de 15 à 38% chez celles vivant en institution et de 30 à 70% chez les patients âgés hospitalisés¹⁹. Une revue indépendante rapporte que la prévalence de la dénutrition en EHPAD (établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) est de 45,6 % et la prévalence de la dénutrition sévère de 12,5 %²⁰.

Les cancers sont l'un des principaux facteurs de risque de dénutrition chez l'adulte entre 18 et 70 ans. Les données épidémiologiques sont disponibles pour les patients adultes atteints de cancer (tous cancers confondus) à partir de 15 ans. En 2008, 3 millions de patients de 15 ans et plus étaient atteints de cancer²¹. La société française de gériatrie et gérontologie estime qu'un tiers des cancers concernent des patients âgés de moins de 70 ans²². À la suite des travaux du PNNS 3, il est estimé que 40 % des patients atteints de cancer sont dénutris²³.

4.2.3 Impact

PAIN G-NUTRITION répond à un besoin déjà couvert par les mélanges polymériques hyperénergétiques hyperprotidiques inscrits sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la fréquence et de la gravité de la dénutrition dans la population française et de l'action sur le maintien ou la restauration du bon état de santé des patients apporté par PAIN G-NUTRITION, celui-ci a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

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

À défaut d'existence d'une ligne générique appropriée pour ce type de DADFMS, la Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque dans les indications suivantes : Patients adultes dénutris ayant une fonction intestinale intacte, dans les situations de :

- carence d'apport en protéines inférieure à 0,9g/kg/jour ;
- ou d'hypermétabolisme et / ou hypercatabolisme.

¹⁹ Recommandations. Diagnostic de la dénutrition chez la personne de 70 ans et plus. HAS 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297884/fr/diagnostic-de-la-denuitrition-chez-la-personne-de-70-ans-et-plus-recommandations

²⁰ Chauleur Y, Chapelle C. Prévalence de la dénutrition dans un EHPAD et expérience d'un programme global de prise en charge. La Revue de Gériatrie, Tome 43, n°1, Janvier 2018

²¹ Prévalence – Estimation de la prévalence (partielle et totale) du cancer en France métropolitaine chez les 15 ans et plus en 2008. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/-:text=Dans%20le%20monde%2C%20en%202018,au%20cours%20de%20leur%20vie>

²² Société française de gériatrie et gérontologie. 2018. <https://sfgg.org/actualites/chez-les-personnes-agees-le-cancer-se-soigne-bien-interview-du-dr-rabia-boulahebsass/>

²³ Communiqués de Presse semaine nationale de la dénutrition. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2021. <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/semaine-nationale-de-la-denuitrition-du-12-au-20-novembre-2021-tous-mobilises> [consulté le 17/04/2023]

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

PAIN G-NUTRITION doit être utilisé sous contrôle médical, en complément de l'alimentation habituelle.

PAIN G-NUTRITION ne convient pas aux enfants.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateur retenu

PAIN G-NUTRITION répondant, en termes de composition, aux spécifications techniques relatives aux descriptions génériques de produits hyperénergétiques, hyperprotidiques, le comparateur retenu est le suivant : Mélanges polymériques hyperprotidiques, hyperénergétiques pour adultes, inscrits sur la LPPR.

6.2 Niveau d'ASR

L'étude spécifique fournie comporte des limites méthodologiques et ne rapporte pas de différence clinique (IMC, score MNA) par rapport au CNO liquide.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service rendu (ASR V) de PAIN G-NUTRITION par rapport aux mélanges polymériques hyperprotidiques, hyperénergétiques pour adultes 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 correspond aux patients adultes en situation de dénutrition. On considère que la dénutrition touche majoritairement les personnes âgées et les personnes adultes de moins de 70 ans atteintes de cancers.

En France, d'après le ministère de la Santé et de la Prévention, 400 000 personnes âgées vivant à domicile et 270 000 vivants en EHPAD sont dénutries²⁴. Ne disposant pas de données épidémiologiques sur la proportion de personnes âgées hospitalisées, la population cible est estimée avec la prévalence de la dénutrition chez les personnes vivant à domicile ou en institution.

En France, il est estimé à un million le nombre de patients adultes de moins de 70 ans atteints de cancer (cf. paragraphe 4.2.2 épidémiologie). Parmi ces patients 40 % sont dénutris²³. Ainsi, on estime à 400 000 personnes le nombre de patients dénutris âgés de moins de 70 ans atteints de cancer.

En l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues, la population cible des patients dénutris est approchée par les personnes âgées dénutries vivant à domicile ou en EHPAD et les personnes dénutries de moins de 70 ans atteintes de cancers.

La population cible de PAIN G-NUTRITION est estimée au minimum à 1 070 000 patients.

²⁴ Communiqués de Presse semaine nationale de la dénutrition. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2021.
<https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/semaine-nationale-de-la-dénutrition-du-12-au-20-novembre-2021-tous-mobilisés> [consulté le 17/04/2023]

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	V. Van Wymelbeke, L. Brondel, F. Bon, I. Martin-Pfitzenmeyer, P. Manckoundia, 2016. An innovative brioche enriched in protein and energy improves the nutritional status of malnourished nursing home residents compared to oral nutritional supplement and usual breakfast: FARINE+ project. Clinical Nutrition Espen. 15: 93-100.
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée multicentrique française
Date et durée de l'étude	Durée : 12 semaines
Objectif de l'étude	Objectif : Comparer les effets d'une intervention nutritionnelle (PAIN G-NUTRITION, CNO ou petit-déjeuner habituel) pendant 12 semaines sur la prise alimentaire et l'état nutritionnel de résidents de maison de retraite.
Méthode	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - âge $\geq$ 70 ans ; - score MNA $\leq$ 23,5 ; - pré albumine $\leq$ 0,2 g/L. Critères d'exclusion : - allergie ou intolérance à un produit proposé pendant l'étude ; - épisode aigu de pathologie ; - Incapacité de se nourrir sans aide.
Cadre et lieu de l'étude	CHU Champmaillot à Dijon : huit maisons de retraite en Bourgogne, France.
Produits étudiés	- PAIN G-NUTRITION : 65 g au petit-déjeuner à la place du pain habituel, enrichi en protéines (12,8 g) et en énergie (180 kcal). 3 saveurs : orange, vanille et miel. - CNO : complément oral liquide 200 ml (FRESENIUS), riche en protéines (14 g) et en énergie (200 kcal). 3 saveurs : fraise, café ou vanille. - Petit-déjeuner habituel
Critères de jugement	Amélioration et évolution de l'état de santé : évolution du MNA, mesures anthropométriques et sanguines, prise alimentaire et plaisir de la consommation des produits. Mesure des apports nutritionnels à l'état initial, à J30 et à J90. A l'inclusion et après 90 jours, les mesures suivantes ont été recueillies : - IMC ; - statut nutritionnel : score MNA ; - statut fonctionnel : score ADL ; - concentrations plasmatiques des vitamines B1, B2, B6, B9, B12, D, homocystéines, sélénium, albumine, préalbumine et CRP - statut fonctionnel : score ADL, - force de poigne
Taille de l'échantillon	Un minimum de 23 participants dans chaque groupe est nécessaire pour obtenir une différence significative de 10% avec une puissance de 80% et un risque $\alpha = 0,10$.
Méthode de randomisation	Les participants sont répartis aléatoirement via une séquence de nombre aléatoire (Excel) avec un ratio 5 :3 :3 dans chaque groupe : PAIN G-NUTRITION (n=50), CNO (n=30) et contrôle (n=30).
Méthode d'analyse des résultats	Les statistiques descriptives ont été utilisées pour décrire les caractéristiques de base : sexe, âge, statuts nutritionnels et cognitifs, IMC, ADL, IADL, albumine et pré albumine, usage de médicaments, prescription de CNO et état dentaire. Les caractéristiques de base ont été comparées entre les groupes par une analyse de la variance (ANOVA) ou par le score du chi (Test de Fisher) pour les statuts dentaires et les prescriptions journalières de CNO. Les paramètres sanguins et les données nutritionnelles et fonctionnelles sont analysés par un test Student à J0 et J90. Pour les paramètres quantitatifs avec une distribution normale, ANOVA était utilisé.

Toutes les variables pour la prise alimentaire et les teneurs plasmatiques de pré albumine ont été analysées en utilisant un model mixte avec un effet aléatoire pour les volontaires et un effet fixe pour les groupes et temps (J0, J30, J90).

Les paramètres liés à la prise alimentaires ont été analysés par une analyse de la covariance (ANCOVA) pour visualiser l'effet de l'intervention pendant l'étude.

Le test de corrélation (PEARSON) était utilisé pour les MNA, IMC et l'albumine plasmatique.

La compliance des volontaires pour le groupe PAIN G-NUTRITION et le CNO a été évalué par la consommation de plus de 75 % de chaque produit en utilisant le test de Student.

Les analyses statistiques étaient conduites en utilisant SAS/STAT ou le logiciel SigmaStat.

Le seuil pour une différence significative était placé à $p < 0,05$.

Résultats

Nombre de sujets analysés	– groupe PAIN G-NUTRITION : n = 29 – groupe CNO: n = 17 – groupe contrôle : n = 22			
Durée du suivi	– groupe PAIN G-NUTRITION : 6 perdus de vue (santé, hospitalisation, arrêt prématuré) – groupe CNO: 3 perdus de vue (santé, hospitalisation, arrêt prématuré) – groupe contrôle : 3 perdus de vue (santé, hospitalisation, arrêt prématuré) Durée de suivi : 12 semaines			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		PAIN G-NUTRITION	CNO	Contrôle
	Âge moyen (ans)	84,2	90,3	87,2
	Score moyen IADL	1,1	1,1	1,9
	Pas de différence significative sauf sur l'âge et le score IADL entre les groupes. Les patients du groupe PAIN G-NUTRITION sont plus jeunes que les patients du groupe CNO ($p=0,038$). Les patients du groupe contrôle ont un meilleur score IADL que les autres groupes ($p=0,028$).			
Résultats	Les participants du groupe PAIN G-NUTRITION ont des apports énergétiques totaux plus élevés à J30 ($p=0,004$) et J90 ($p=0,018$) par rapport aux groupes CNO et contrôle ($p=0,0045$). A la fin de l'étude 72 % des participants du groupe brioche ont atteint le niveau minimum recommandé d'apport en protéines (0,8g/kg/j) contre 53 % du groupe CNO et 36 % du groupe contrôle ($p=0,036$). Les calories ingérées par kg à la fin de l'étude sont plus élevées dans le groupe PAIN G-NUTRITION ($p=0,038$) par rapport aux 2 autres groupes. L'observance est plus élevée dans le groupe PAIN G-NUTRITION que dans le groupe CNO ($p=0,001$). Pas de différence significative entre les groupes pour les valeurs de force de préhension et score ADL. Résultats sur l'IMC, le MNA			
Effets indésirables	Aucun évènement indésirable n'a été rapporté.			
Commentaires	D'un point de vue méthodologique, cette étude comporte plusieurs limites notamment l'absence de justification clinique de l'hypothèse utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires, des critères de jugements multiples et non hiérarchisés et une analyse à 30j non prévue au protocole. À noter que les saveurs du PAIN G-NUTRITION utilisés dans l'essai (orange, vanille, miel) ne font pas l'objet de la demande.			

PAIN G-NUTRITION, 2 mai 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr