

AVIS**FORTIMEL PROTEIN
OMEGA 3****Denrée Alimentaire Destinée à des Fins
Médicales Spéciales pour nutrition orale**

Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 5 septembre 2023**

Faisant suite à l'examen du 30 mai 2023, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 13 juin 2023.
Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 5 septembre 2023. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 5 septembre 2023.

Demandeur : NUTRICIA NUTRITION CLINIQUE (France)**Fabricant** : NUTRICIA NV (Pays-Bas)

FORTIMEL PROTEIN OMEGA 3 – Bouteille de 125 mL

L'essentiel

Indications revendiquées	Complémentation nutritionnelle orale destinée aux adultes dénutris qui ont une fonction intestinale intacte dans les situations d'hypercatabolisme protéique avec inflammation : pathologie chronique, cachexie, cancer
Service attendu (SA)	Insuffisant
Données analysées	Données non spécifiques – Recommandations de la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) de 2021 relatives à la cachexie cancéreuse chez les patients adultes ; – Recommandations de la société européenne de nutrition clinique et de métabolisme (ESPEN) de 2021 relatives à la nutrition clinique dans le cancer ; – Recommandations de la société européenne de cardiologie (ESC) de 2016 relatives à la prise en charge des patients avec une insuffisance cardiaque ; – Recommandations de la HAS de 2014 relatives au parcours de soins d'un patient ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ; – Une étude contrôlée randomisée multicentrique internationale comparant les effets d'une supplémentation par un complément nutritionnel oral (CNO) enrichi en acides gras oméga 3 et anti-oxydant par rapport

à un CNO isocalorique chez 110 patients avec un cancer pancréatique, suivis à 8 semaines ;

- Une étude contrôlée randomisée monocentrique étudiant les effets d'un CNO enrichi en acides gras oméga 3 sur l'état nutritionnel et les marqueurs inflammatoires chez 33 patients traités pour un cancer du poumon, suivis à 5 semaines ;
- Une étude contrôlée randomisée multicentrique évaluant la sécurité d'emploi et la tolérance d'un CNO hyperprotidique enrichi en acides gras polyinsaturés oméga 3 et en vitamines D par rapport à un CNO isocalorique pour la prise en charge de la cachexie chez 41 patients avec un cancer du poumon et traités par chimiothérapie, suivis à 12 semaines ;
- Une étude contrôlée randomisée multicentrique évaluant la sécurité d'emploi et la tolérance d'un CNO hyperprotidique enrichi en acides gras polyinsaturés oméga 3 et en vitamines D par rapport à un CNO isocalorique dans la prise en charge de la cachexie chez 45 patients ayant une BPCO, suivis 12 semaines.

Avis 2 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 attendu (SA)	6
4.1	Intérêt du produit	6
4.2	Intérêt de santé publique	16
4.3	Conclusion sur le Service attendu (SA)	16

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

FORTIMEL PROTEIN OMEGA 3 – Bouteille de 125 mL.

1.3 Conditionnement

Stérilisé UHT, FORTIMEL PROTEIN OMEGA 3 est conditionné dans un cluster de 4 bouteilles de 125 mL.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : complémentation nutritionnelle orale destinée aux adultes dénutris qui ont une fonction intestinale intacte dans les situations d'hypercatabolisme protéique avec inflammation : pathologie chronique, cachexie, cancer.

1.4.2 Comparateurs revendiqués

« Mélanges polymériques hyperprotidiques $\geq 14\text{g}/100\text{ ml}$ hyperénergétiques concentrés », inscrits à la LPPR sous descriptions génériques.

1.4.3 ASA revendiquée

ASA de niveau V.

2. Historique du remboursement

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

Les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) sont inscrites sur la LPPR sous nom de marque ou sous description générique. Dans son avis du 27 septembre 2006¹ relatif aux produits pour nutrition à domicile et prestations associées, la Commission a recommandé deux modes d'inscription pour ces produits :

- Descriptions génériques pour les mélanges polymériques et les mélanges à base d'hydrolysats de protéines ;
- Nom de marque pour les autres produits dont les mélanges enrichis en nutriments particuliers (glutamine, arginine, acides gras n-3, etc).

FORTIMEL PROTEIN OMEGA 3 est une évolution de FORTIMEL PROTEIN, complément nutritionnel oral liquide inscrit à la LPPR sous la description générique : « Mélanges polymériques hyperprotidiques $\geq 14\text{g}/100\text{ ml}$ hyperénergétique concentrés ≥ 125 et ≤ 150 , B/4 » (code LPP 6136278). Selon

¹ Avis de la CEPP du 27 septembre 2006 relatif aux produits pour nutrition à domicile et prestations associées, HAS ; 2006.
<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/cepp-469.pdf>

la LPP, les mélanges polymériques hyperprotidiques sont particulièrement destinés aux malades dont la fonction intestinale est normale et qui sont dénutris présentant un hypermétabolisme et/ou un hypercatabolisme et aux sujets âgés ayant une carence d'apport en 0,9g/kg/jour.

Aucun CNO enrichi uniquement en oméga 3 n'est inscrit sous nom de marque.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

FORTIMEL PROTEIN OMEGA 3 répond aux dispositions du Règlement délégué (UE) 2013/609 et 2016/128 de la Commission européenne relative aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS).

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 20 février 2023, 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

FORTIMEL PROTEIN OMEGA 3 est un complément nutritionnel oral polymérique hyperprotidique (≥ 14 g/100 ml) hyperénergétique concentré enrichi en acides gras oméga 3. Il apporte 1,83 g d'acides gras oméga 3 dont 1,1 g d'acide eicosapentaénoïque (EPA) et 0,73 g d'acide docosahexaénoïque (DHA) par bouteille de 125 ml. FORTIMEL PROTEIN OMEGA 3 a une concentration énergétique de 2,45 kcal/ml, une bouteille de 125 ml apporte 306 kcal.

Il s'agit d'une évolution de FORTIMEL PROTEIN, complément nutritionnel oral liquide inscrit à la LPP sous description générique.

Le tableau ci-dessous présente la composition nutritionnelle de FORTIMEL PROTEIN et FORTIMEL PROTEIN OMEGA 3.

	FORTIMEL PROTEIN	FORTIMEL PROTEIN OMEGA 3
	100 ml	100 ml
Apport énergétique (kcal/kJ)	245	245
Protéines (g)	14,6	14,6 (23,8 % AET)
Glucides (g)	25,1	25,1 (40,9 % AET)
Sucres (g)	13,7	13,5
Lactose (g)	<0,35	<0,35
Saccharose (g)	12,5	12,3
Lipides (g)	9,6	9,6 (35,3 % AET)
Saturés (g)	0,9	2,2
Acide linoléique (g)	2,3	1,038

	FORTIMEL PROTEIN	FORTIMEL PROTEIN OMEGA 3
	100 ml	100 ml
Acide α -linoléique (g)	0,45	0,225
EPA (g)	-	0,880
DHA (g)	-	0,585
Fibres (g)	-	-
Sel (g)	0,1	0,1
Osmolarité (mOsmol/l)	570	570
Vitamines D (μ g)	2,1	7,9

Conservation : 12 mois.

Après ouverture, la bouteille refermée se conserve au réfrigérateur au maximum 24 heures.

3.3 Fonctions assurées

FORTIMEL PROTEIN OMEGA 3 a pour fonction de maintenir et restaurer le bon état nutritionnel des patients dénutris via un apport « concentré » en protéines et énergie. Une supplémentation en acides gras oméga 3 vise à prévenir les réactions anti-inflammatoires.

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

Les éléments de preuve non spécifiques disponibles sont :

- Quatre recommandations dont :
 - Trois émanant des sociétés savantes: ESMO² (European Society for Medical Oncology), ESPEN³ (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) et ESC⁴ (European Society of Cardiology) ;
 - Une de la HAS⁵ ;
- Une revue de la littérature de Aguiar Pastore Silva et al., 2015⁶. L'objectif de cette revue était d'évaluer l'efficacité d'une supplémentation en oméga 3 chez des patients atteints de cancer traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie. Sur les 10 études incluses, 5 portaient sur des CNO enrichis en oméga 3, les autres étaient relatives aux capsules d'oméga 3. Parmi ces 5

² Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, et al. ESMO Guidelines Committee. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. ESMO Open. 2021;6(3):100092.

³ Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clin Nutr. 2021;40(5):2898-2913.

⁴ Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-2200. Epub 2016. Erratum in: Eur Heart J. 2016.

⁵ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins bronchopneumopathie chronique obstructive. Saint-Denis : HAS ; 2014

⁶ de Aguiar Pastore Silva J, Emilia de Souza Fabre M, Waitzberg DL. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: A systematic review. Clin Nutr. 2015;34(3):359-66.

études, le bras contrôle était un complément nutritionnel oral (CNO) non enrichi pour 3 études dont une a été retenue dans les études non spécifiques. Compte tenu de l'hétérogénéité des produits utilisés, cette revue n'est pas retenue.

- Douze études non spécifiques dont 8 n'ont pas été retenues. Les raisons sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Étude Type d'étude n= nombre de patients	Objectif	Type de pathologie	Retenue / non retenue	Motif
Jatoi et al., 2004⁷ Étude contrôlée randomisée (ECR) multicentrique (26 centres) prospective n=421	Évaluer si un CNO enrichi en acides gras oméga 3 seul ou en association avec l'acétate de mégestrol améliore le poids, l'appétit, la qualité de vie et la survie des patients atteints de cancer avancé vs acétate de mégestrol.	Cancer avec tumeurs malignes incurables autres que le cancer du cerveau, du sein, des ovaires, de la prostate ou de l'endomètre	Non retenue	Absence de comparaison d'un complément nutritionnel enrichi en oméga 3 avec un complément nutritionnel oral isocalorique non enrichi en oméga 3 permettant d'évaluer l'intérêt des acides gras oméga 3
Read et al., 2007⁸ Étude observationnelle monocentrique prospective n=15	Évaluer les effets des recommandations diététiques et d'un CNO hyperprotidique et hyperénergétique (HP HE) enrichi en EPA chez des patients traités par chimiothérapie pour un cancer colorectal avancé.	Cancer colorectal		
Trabal et al., 2010⁹ ECR monocentrique prospective n=13	Évaluer l'effet d'un CNO enrichi en EPA associé aux conseils diététiques sur la tolérabilité de la chimiothérapie chez des patients avec un cancer colorectal avancé vs les conseils diététiques seuls.	Cancer colorectal		
Sanchez-Lara et al., 2014¹⁰ ECR monocentrique prospective n=84	Comparer les effets d'une supplémentation par un CNO enrichi en EPA par rapport à un groupe contrôle non supplémenté dans le cancer avancé du poumon non à petites cellules (CBNPC) sur 2 cycles de chimiothérapie	CBNPC		

⁷ Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, MacDonald N et al ; North Central Cancer Treatment Group. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. J Clin Oncol. 2004;22(12):2469-76.

⁸ Read JA, Beale PJ, Volker DH, Smith N, Childs A, Clarke SJ. Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. Support Care Cancer. 2007 (3):301-7

⁹ Trabal J, Leyes P, Forga M, Maurel J. Potential usefulness of an EPA-enriched nutritional supplement on chemotherapy tolerability in cancer patients without overt malnutrition. Nutr Hosp. 2010;25(5):736-40. PMID: 21336429.

¹⁰ Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez-Hernández E, Nuñez-Valencia C, Villanueva G, Guevara P, et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomised trial. Clin Nutr. 2014;33(6):1017-23.

Étude Type d'étude n= nombre de patients	Objectif	Type de pathologie	Retenue / non retenue	Motif
Cereda et al., 2018¹¹ ECR monocentrique prospective n=112	Évaluer les effets sur 3 mois de la consommation de CNO HP HE enrichi en oméga 3 associé aux conseils diététiques sur le poids par rapport aux conseils diététiques seuls ± CNO chez des patients avec un cancer tête et cou traités par radiothérapie	Cancer tête et cou		
Faber et al., 2015¹² ECR monocentrique prospective n=47	Déterminer les effets d'un CNO à haute teneur en protéines et leucine, enrichi avec huile de poisson et oligosaccharides spécifiques sur la fonction immunitaire, l'état nutritionnel et l'inflammation chez des patients avec un cancer de l'œsophage en pré-traitement par rapport aux soins courants (CNO isocalorique ou placebo) chez des volontaires sains	Cancer de l'œsophage ou adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne		– Étude exploratoire – Groupe contrôle constitué de volontaires sains non comparable avec le groupe expérimental – Critères évalués principalement des marqueurs biologiques
Moses et al. 2004¹³ Analyse post-hoc de l'étude Fearon et al. n=19	Évaluer l'intérêt de l'association d'une supplémentation HP HE et de l'oméga 3 dans la stabilisation ou le gain du poids et l'amélioration des dépenses énergétiques et le niveau d'activité physique à domicile chez des patients avec un cancer du pancréas.	Cancer pancréatique		– Faible nombre de patients analysés (n=19) – Patients inclus dans l'étude Fearon et al. 2003 (retenue) → analyse exploratoire
Feijo et al., 2019¹⁴ ECR monocentrique prospective n=73	Comparer l'état nutritionnel, le profil immunitaire et inflammatoire des patients avec une supplémentation orale enrichie en oméga 3 vs une supplémentation sans oméga 3 en pré-traitement	Cancer gastrique		– Exclusion des patients (diabétique, maladie hépatique chronique, pathologie infectieuse, pathologie inflammatoire, etc.) → patients très sélectionnés ne correspondant pas à l'indication revendiquée
Fearon et al. 2003¹⁵	Comparer les effets d'une supplémentation par un CNO enrichi en acide gras oméga 3 et anti-oxydants par rapport à un CNO isocalorique sans	Cancer pancréatique	Retenue	

¹¹ Cereda E, Cappello S, Colombo S, Klersy C, Imarisio I, Turri A, et al. Nutritional counseling with or without systematic use of oral nutritional supplements in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2018;126(1):81-88.

¹² Faber J, Uitdehaag MJ, Spaander M, van Steenbergen-Langeveld S, Vos P, Berkhout M, et al. Improved body weight and performance status and reduced serum PGE2 levels after nutritional intervention with a specific medical food in newly diagnosed patients with esophageal cancer or adenocarcinoma of the gastro-esophageal junction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015;6(1):32-44.

¹³ Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer.* 2004;90(5):996-1002.

¹⁴ Feijó PM, Rodrigues VD, Viana MS, Dos Santos MP, Abdelhay E, Viola JP, et al. Effects of ω -3 supplementation on the nutritional status, immune, and inflammatory profiles of gastric cancer patients: A randomized controlled trial. *Nutrition.* 2019; 61:125-131.

¹⁵ Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, Van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double-blind trial. *Gut.* 2003;52(10):1479-86.

Étude Type d'étude n= nombre de patients	Objectif	Type de pathologie	Retenue / non retenue	Motif
ECR multicentrique prospective n=110	enrichissement en oméga 3 pendant 8 semaines sur le poids, la masse maigre, les apports alimentaires et la qualité de patients adultes avec un cancer pancréatique avancé			
Van der Meij BS et al. 2010 ¹⁶ ECR monocentrique prospective n=40	Étudier les effets d'un CNO enrichi en acide gras oméga 3 sur l'état nutritionnel et des marqueurs inflammatoires chez les patients traités pour un cancer du poumon non à petites cellules au stade III	CBNPC		
Laviano et al., 2019 ¹⁷ ECR multicentrique prospective n=41	Évaluation de la sécurité d'emploi et de la tolérance d'un CNO HP enrichi en acides gras polyinsaturés (AGPI) du groupe oméga 3 et en vitamine D par rapport à un CNO isocalorique pour la prise en charge de la cachexie chez des patients avec un CBNPC et traités par chimiothérapie	CBNPC		
Calder et al., 2018 ¹⁸ ECR multicentrique prospective n=45	Évaluation de la sécurité et de la tolérance d'un CNO HP enrichi en AGPI du groupe oméga 3 et en vitamine D par rapport à un CNO isocalorique dans la prise en charge de la cachexie chez des patients avec une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	BPCO		

➔ Recommandations

Recommandations de l'ESMO (2021) relatives à la cachexie cancéreuse chez les patients adultes²

Les recommandations de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) ont étudié les compléments nutritionnels enrichis en protéines et oméga 3 utilisés chez les patients avec une cachexie cancéreuse, pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Dans l'ensemble, les études menées chez les patients atteints de cancer sont hétérogènes et avec une puissance insuffisante pour montrer des effets sur la toxicité ou la survie. Aucun effet négatif des suppléments n'a été rapporté. La plupart des essais suggèrent que les compléments nutritionnels enrichis en protéines et oméga 3 ont des effets bénéfiques sur le poids, la masse maigre et la qualité de vie lorsqu'ils sont administrés à des patients recevant une radiothérapie, une chimiothérapie ou chimio-radiothérapie. Cependant, lorsqu'ils sont

¹⁶ Van der Meij BS, Langius JA, Smit EF, Spreeuwenberg MD, von Blomberg BM, Heijboer AC, et al.. Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III non-small cell lung cancer during multimodality treatment. J Nutr. 2010 Oct;140(10):1774-80.

¹⁷ Laviano A, Calder PC, Schols AMWJ, Lonnqvist F, Bech M, Muscaritoli M. Safety and Tolerability of Targeted Medical Nutrition for Cachexia in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind, Controlled Pilot Trial. Nutr Cancer. 2020;72(3):439-450.

¹⁸ Calder PC, Laviano A, Lonnqvist F, Muscaritoli M, Öhlander M, Schols A. Targeted medical nutrition for cachexia in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled trial. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018;9(1):28-40.

administrés à des patients ne recevant pas de traitement anticancéreux, aucun bénéfice n'a été constaté. Ainsi, l'ESMO recommande des compléments nutritionnels protéinés enrichis en acide gras oméga 3 aux patients traités par chimiothérapie, radiothérapie ou chimio-radiothérapie pour augmenter le poids, atténuer la perte de masse maigre et augmenter la qualité de vie [classe de recommandation II, niveau C].

Recommandations de l'ESPEN (2021) relatives à la nutrition clinique dans le cancer³

Les recommandations de l'European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) préconisent une supplémentation en acides gras N-3 à longue chaîne ou en huile de poisson chez les patients atteints d'un cancer avancé en cours de traitement par chimiothérapie et à risque de perte de poids ou malnutrition, pour stabiliser ou améliorer l'appétit, la prise alimentaire, la masse maigre ou le poids (recommandation B5-7, force de recommandation : faible - niveau de preuve : faible – consensus fort).

Recommandations de la HAS (2014) relatives au parcours de soins d'un patient ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)⁵

Chez un patient ayant une BPCO, les besoins énergétiques sont majorés en raison d'un hypermétabolisme de repos et augmentent en cas d'activité physique, en période de réhabilitation respiratoire ou en cas d'infections, d'exacerbations ou d'aggravation de la fonction respiratoire.

En cas de dénutrition, il est précisé que le patient doit :

- viser des apports énergétiques basé entre 25-30 kcal/kg/j jusqu'à 30-40 kcal/kg/j chez le sujet âgé ; augmenter les apports protéiques entre 1,2 et 1,5 g/kg/j ; intégrer des sources variées de protéines de bonne qualité, de glucides et de lipides à tous les repas et en collations ;
- enrichir l'alimentation et recourir aux CNO.

Le recours aux CNO doit être systématique en situation de réhabilitation respiratoire ou lors de toute augmentation du niveau d'activité physique.

Ce guide précise que chez le patient ayant une BPCO et en dehors de toute carence diagnostiquée, il n'existe actuellement pas de recommandation précise permettant de recourir à des suppléments nutritionnelles systématiques en pratique courante, notamment en acides gras poly-insaturés oméga 3 ou autres micronutriments. Un régime alimentaire diversifié doit garantir les apports en micronutriments.

Recommandations de l'ESC (2016) relatives à la prise en charge des patients avec une insuffisance cardiaque⁴

Les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) précisent qu'une préparation à base d'acides gras polyinsaturés oméga 3 peut être envisagée chez les patients symptomatiques atteints d'insuffisance cardiaque afin de réduire le risque d'hospitalisation et de décès cardiovasculaires (classe IIb, niveau B, référence 186).

→ Études non spécifiques

Les quatre études non spécifiques retenues sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Etude	Méthode	Caractéristiques des patients	Résultats cliniques				Limites
Fearon et al., 2003 ¹⁵	Étude contrôlée randomisée multicentrique (12 centres) internationale (Royaume-Uni, Pays-Bas, Canada, Italie, Belgique et Australie) en double aveugle. Objectif : comparer les effets d'une supplémentation par un CNO enrichi en acide gras oméga 3 et anti-oxydants par rapport à un CNO isocalorique sans enrichissement en oméga 3 chez des patients adultes avec un cancer pancréatique. Critères d'inclusion : patients avec cancer du pancréas non résécable, ayant perdu plus de 5% de leur poids pré-maladie avec un score de Karnofsky > 60 et une espérance de vie ≥ à 2 mois. Critères de jugement : – Principal (CJP) : poids ; – Secondaires (CJS) : composition corporelle, apports alimentaires et qualité de vie.	200 patients randomisés, 110 patients analysés à 8 semaines : – Groupe expérimental (CNO enrichi oméga 3) : 50 patients – Groupe contrôle (CNO iso calorique non enrichi en oméga 3) : 60 patients Les deux groupes sont comparables. → 90 perdus de vus : décès, retrait étude, EI, changement du statut médical et utilisation de stéroïdes Durée de suivi : 8 semaines Survie médiane des patients à l'inclusion : 130 jours	Variation par rapport à l'inclusion	CNO+ ω-3	CNO	p	– Nombreux perdus de vue : biais d'attrition – Population correspondant à une partie des indications revendiquées
			Variation de poids (CJP) en kg/mois	-0,25	-0,37	NS	
			Masse maigre en kg/mois	+0,27	+0,12	NS	
			Qualité de vie	Valeurs chiffrées non rapportées		NS	
			Score Karnofsky ¹⁹	Valeurs chiffrées non rapportées		NS	
			Aucun événement indésirable grave (EIG) lié à la supplémentation orale				
Van der Meij et al., 2010 ¹⁶	Étude randomisée contrôlée monocentrique (Pays-Bas) en double aveugle. Objectif : Étudier les effets d'un CNO enrichi en acide gras oméga 3 sur l'état nutritionnel et des marqueurs inflammatoires chez les patients traités pour un cancer du poumon non à petites cellules au stade III. Critères d'inclusion : patients âgés de 18 à 80 ans avec un CBNPC stade IIIa-N2 ou IIIb éligible à la chimiothérapie avec une espérance de vie > à 3 mois. CJP : masse maigre CJS : observance, apport énergétique, état nutritionnel et marqueurs inflammatoires.	33 patients évalués à 5 semaines : – Groupe expérimental : PROSURE (par jour : 480 ml, 2 468 kJ, 32g protéines, 2,2 g EPA + 0,92 DHA) ; n= 14 – Gp contrôle : ENSURE (par jour : 400 ml, 2 510 kJ, 25 g protéines) ; n=19 Les groupes sont similaires, sauf pour le sexe, le groupe expérimental est constitué de 16 hommes et 5 pour le groupe contrôle (p<0,01). Durée de suivi : 5 semaines	À 5 semaines de suivi	Différence*		p	– Caractère monocentrique – Faible nombre de patients – Valeurs chiffrées non rapportées pour des différences non significatives – Population correspondant à une partie des indications revendiquées
			Masse maigre (CJP) en kg	1,9		0,02	
			Poids en kg	Valeur chiffrée non rapportée		NS	
			Diamètre brachial en mm	9,1		NS	
			Apport énergétique en kJ/j	256		NS	
			Marqueurs inflammatoires	Valeurs chiffrées non rapportées		NS	
			* : correspond à la différence entre le groupe expérimental et contrôle, B>0 indique que groupe expérimental > groupe contrôle				
			Aucun EIG lié à la supplémentation orale.				

¹⁹ Echelle de Karnofsky : échelle numérique mesurant l'état de santé du patient de 0 (décès) à 100 (pleine santé).

Laviano et al., 2019¹⁴	Étude contrôlée randomisée en double aveugle multicentrique (16 centres) européenne (Suède, Croatie, Slovaquie, Italie). Objectif : Évaluation de la sécurité d'emploi et de la tolérance d'un CNO HP enrichi en acides gras polyinsaturés (AGPI) du groupe oméga 3 et en vitamine D par rapport à un CNO isocalorique pour la prise en charge de la cachexie chez des patients avec un CBNPC et traités par chimiothérapie. Critères d'inclusion : patients avec CBNPC débutant une chimiothérapie de 1ère intention, perte de poids de grade 0 à 3 et de moins de 11% dans l'année précédant la randomisation, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status ≤ 2. CJP : sécurité d'emploi et tolérance des CNOs pendant la chimiothérapie ; CJS : efficacité (poids, composition corporelle, force de préhension de la main, distance de marche, observance, réponse à la chimiothérapie, survie, dosage plasmatique : cholestérol, triglycérides, oméga 3, marqueurs d'inflammation).	55 patients randomisés en deux groupes : – Groupe expérimental : CNO Nutrifriend Cachexia (200 ml, 230 kcal, 10g protéines, dont 1,2g DHA et 0,8g d'EPA, et 10 µg de vit D3) ; n=26. – Groupe contrôle : CNO iso calorique (200 ml, 200 kcal, sans addition d'oméga 3 ni de vit D) ; n=29. Les groupes sont similaires sur l'âge, le sexe, l'IMC, perte de poids et stade de la maladie. → 14 perdus de vus, 41 patients analysés Suivi : 12 semaines.	Sécurité <table><tr><th>Groupe</th><th>CNO+ ω-3 + vit D</th><th>CNO</th></tr><tr><td>Nombre d'EI</td><td>64</td><td>87</td></tr><tr><td>Nombre de patients rapportant un EI</td><td>18</td><td>26</td></tr><tr><td>Nombre d'EI lié au produit</td><td>2</td><td>3</td></tr></table> Les EI liés au produit rapportés sont des troubles gastro-intestinaux. Efficacité Analyse en ITT modifié : <table><tr><th>Variation à 12 semaines</th><th>CNO+ ω-3 + vit D</th><th>CNO</th></tr><tr><td>Poids en kg</td><td>0,8</td><td>0,6</td></tr><tr><td>IMC en kg/m²</td><td>0,4</td><td>0,2</td></tr><tr><td>Force de préhension (main dominante/ non dominante) en kg</td><td>0,2 / 0,7</td><td>-3,1/-1,6</td></tr><tr><td>Distance de marche journalière en pas/jour</td><td>647</td><td>-202</td></tr><tr><td>Observance en %</td><td>58,5</td><td>73,6</td></tr></table>	Groupe	CNO+ ω-3 + vit D	CNO	Nombre d'EI	64	87	Nombre de patients rapportant un EI	18	26	Nombre d'EI lié au produit	2	3	Variation à 12 semaines	CNO+ ω-3 + vit D	CNO	Poids en kg	0,8	0,6	IMC en kg/m²	0,4	0,2	Force de préhension (main dominante/ non dominante) en kg	0,2 / 0,7	-3,1/-1,6	Distance de marche journalière en pas/jour	647	-202	Observance en %	58,5	73,6	– Absence d'hypothèse sur le CJP – Individualisation de l'apport des oméga 3 par rapport à l'apport de vitamine D ne peut être déterminée – Population correspondant à une partie des indications revendiquées
Groupe	CNO+ ω-3 + vit D	CNO																																
Nombre d'EI	64	87																																
Nombre de patients rapportant un EI	18	26																																
Nombre d'EI lié au produit	2	3																																
Variation à 12 semaines	CNO+ ω-3 + vit D	CNO																																
Poids en kg	0,8	0,6																																
IMC en kg/m²	0,4	0,2																																
Force de préhension (main dominante/ non dominante) en kg	0,2 / 0,7	-3,1/-1,6																																
Distance de marche journalière en pas/jour	647	-202																																
Observance en %	58,5	73,6																																
Calder et al., 2018¹⁶	Étude contrôlée randomisée en double aveugle multicentrique (5 sites en Suède). Objectif : Évaluation de la sécurité et de la tolérance d'un CNO HP enrichi en AGPI du groupe oméga 3 et en vitamine D par rapport à un CNO isocalorique dans la prise en charge de la cachexie chez des patients avec une BPCO Critères d'inclusion : Patients âgés de 50 ans et plus avec BPCO modérée à sévère avec une	45 patients d'âge moyen de 69,2 ans randomisés dans 2 groupes : – Groupe expérimental : CNO Nutrifriend Cachexia (200 ml, 230 kcal, 10g protéines, dont 1,2g DHA et 0,8g d'EPA, et 10 µg de vit D3) ; n= 22. – Groupe contrôle : CNO à base de lait (200 ml 200 kcal, prot de lait sans addition d'oméga 3 ni de vit D.) ; n=23.	Sécurité <table><tr><th>Groupe</th><th>CNO+ ω-3 + vit D</th><th>CNO</th></tr><tr><td>Nombre d'EI</td><td>36</td><td>36</td></tr><tr><td>Nombre de patients rapportant un EI</td><td>16</td><td>17</td></tr></table>	Groupe	CNO+ ω-3 + vit D	CNO	Nombre d'EI	36	36	Nombre de patients rapportant un EI	16	17	– Critères de jugement non hiérarchisés ; – Individualisation de l'apport des Omega 3 par rapport à l'apport de vitamine D ne peut être déterminée																					
Groupe	CNO+ ω-3 + vit D	CNO																																
Nombre d'EI	36	36																																
Nombre de patients rapportant un EI	16	17																																

	perte de poids involontaire dans les 12 mois précédent ou IMC bas (16-18 kg/m²) sans perte de poids CJP : sécurité d'emploi et tolérance sur 12 semaines (EI, signes vitaux, etc.) ; CJS : changement entre l'inclusion et la semaine 6 et 12 (poids, IMC, circonférence de la taille et du mollet, marqueurs inflammatoires).	Les groupes sont similaires sur l'âge, perte de poids, proportion de patients avec cachexie. Le nombre de femmes est légèrement plus élevée dans le groupe CNO enrichi en oméga 3. Suivi à l'inclusion puis toutes les 3 semaines pendant 12 semaines.	Nombre d'EI lié au produit	10	10
			Les EI liés au produit rapportés sont principalement des troubles gastro-intestinaux.		
			Efficacité		
			À l'issu des 12 semaines de suivi :		
			Variation par rapport à l'inclusion	CNO+ ω-3 + vit D	CNO
			Masse grasse en kg	1,87	0,6
			Fatigue post marche (échelle de Borg²⁰)	-0,2	0,7
			Dyspnée post marche (échelle de Borg)	-0,2	0,8
			CRP en mg/L	0,9	3,3
			Il-6 en pg/L	-0,4	0
TNF en pg/mL	-0,1	0,1			
Observance en %	79	77			

²⁰ L'échelle de Borg estime l'intensité de l'effort sur une échelle de 6 à 20 : <6 : pas d'effort ; 6-9 : très léger ; 9-10 : léger ; 11-12 : modéré ; 13-16 : intense ; >16 : très intense ; 20 : Maximal.

4.1.1.2 Données spécifiques

Aucune étude spécifique à FORTIMEL PROTEIN OMEGA 3 n'est fournie.

4.1.1.3 Événements indésirables

Nutrivigilance

Aucun évènement de nutrivigilance de FORTIMEL PROTEIN OMEGA 3 n'a été rapporté dans le monde depuis sa commercialisation en novembre 2022.

De plus, aucun signalement n'a été rapporté pour FORTIMEL PROTEIN depuis sa mise sur le marché en 2012.

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, aucune étude spécifique à FORTIMEL PROTEIN OMEGA 3 n'est fournie.

Quatre recommandations et quatre études non spécifiques sont disponibles.

Dans leurs recommandations relatives aux patients atteints de cancer, les sociétés savantes (ESMO et ESPEN) préconisent une supplémentation en acides gras oméga-3 chez les patients atteints de cancer en cours de traitement. Les recommandations de l'ESC relatives aux patients atteints d'insuffisance cardiaque précisent qu'une préparation à base d'acides gras polyinsaturés oméga 3 peut être envisagée chez les patients symptomatiques afin de réduire le risque d'hospitalisation et de décès cardiovasculaires. Toutefois, ces recommandations reposent sur un faible niveau de preuve.

Les recommandations de la HAS indiquent que chez le patient ayant une BPCO et en dehors de toute carence diagnostiquée, il n'existe actuellement pas de recommandations précises permettant de recourir à des suppléments nutritionnels systématiques en acides gras polyinsaturés oméga 3.

Concernant les études, trois études portent sur les patients atteints de cancer et une chez les patients ayant une BPCO.

Les quatre études ne rapportent pas de différence significative en termes de gain de poids chez les patients recevant des CNOs enrichis en oméga 3 par rapport aux patients recevant des CNO non enrichis en oméga 3. Une étude réalisée chez les patients atteints de cancer rapporte une augmentation de la masse maigre plus importante chez les patients recevant des CNOs enrichis en oméga (gain de 1,9 kg). Néanmoins, des limites méthodologiques sont à prendre en considération dans l'interprétation de ces études.

En termes de sécurité, le nombre ou le type d'évènement indésirable est similaire entre les deux groupes avec ou sans acides gras oméga 3. Les événements indésirables rapportés sont principalement des troubles gastro-intestinaux.

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^{21,22} :

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. Nutrition entérale ;
4. Nutrition parentérale.

La Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNCM)²² recommande chez les adultes, une alimentation enrichie et/ou CNO quand :

- en l'absence de dénutrition, les ingesta sont inférieurs à deux tiers des besoins ou quand le score de l'échelle visuelle ou verbale analogique (EVA) est inférieur à 7/10 ;
- en cas de dénutrition modérée, si les ingesta sont égaux ou supérieurs à deux tiers des besoins ou quand le score de l'EVA est supérieur à 7/10.

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 (intestin court, occlusion, etc.).

Les recommandations des sociétés savantes, fondées sur un faible niveau de preuve, rapportent un intérêt de la complémentation en acides gras oméga 3 chez les patients atteints de cancer en cours de traitement et chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatiques.

Cependant pour les patients ayant une BPCO, il n'existe actuellement pas de recommandations précises permettant de recourir à des suppléments nutritionnels systématiques en acides gras poly-insaturés oméga 3 en dehors de toute carence diagnostiquée.

En raison du faible niveau de preuve des recommandations disponibles, l'intérêt d'un enrichissement des CNO en oméga 3 ne peut être déterminé chez les patients atteints de cancer et d'insuffisance cardiaque. Pour les autres pathologies inflammatoires, aucune recommandation n'a été identifiée.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Bien que les recommandations des sociétés savantes soient en faveur d'une supplémentation en oméga 3 chez certains patients atteints de cancer et d'insuffisance cardiaque (faible niveau de preuve), la Commission souligne l'absence de données spécifiques à FORTIMEL PROTEIN OMEGA 3. Les données non spécifiques fournies ne rapportent pas de différence notamment en termes de gain de poids entre les patients recevant des CNOs enrichis en oméga 3 et ceux recevant des CNOs non enrichis. Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que l'intérêt de FORTIMEL PROTEIN OMEGA 3 ne peut être déterminé.

²¹ Haute Autorité de Santé. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. Saint-Denis : HAS ; 2007. [\[lien\]](#).

²² Eyraud E, Flori N, Zeanandin G, Attalin V, Bouchoud L, Fraipont V, et al. Dénutrition chez l'adulte de 18 à 69 ans et la personne de 70 ans et plus. SFNCM. 2021. [\[lien\]](#)

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

La dénutrition est un problème de santé publique. La dénutrition fragilise, diminue les défenses naturelles et augmente le risque d'infection. Elle augmente les complications médicales et chirurgicales et ralentit la guérison d'une maladie curable.

La dénutrition est susceptible d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Elle majore la morbi-mortalité.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Le nombre de patients atteints de dénutrition est estimé à 2 millions. La dénutrition concerne : 10 % des personnes âgées de plus de 70 ans vivant à domicile, 30 % des personnes hospitalisées et 40 % des malades atteints de cancer²³.

Il est difficile d'estimer la proportion de patients adultes dénutris en situation d'hypercatabolisme protéique avec inflammation.

4.2.3 Impact

FORTIMEL PROTEIN OMEGA 3 répond à un besoin déjà couvert par les CNO hyperprotidiques hyperénergétiques concentrés inscrits sur la LPPR sous descriptions génériques.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

La prise en charge de la nutrition orale a un intérêt pour la santé publique, compte tenu de son action sur le maintien ou la restauration du bon état nutritionnel des patients et du caractère de gravité de la dénutrition. Néanmoins l'intérêt spécifique de FORTIMEL PROTEIN OMEGA 3 pour la santé publique ne peut être établi en l'absence de données spécifiques.

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 insuffisant pour l'inscription de FORTIMEL PROTEIN OMEGA 3 sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

²³ Communiqué de presse. Semaine nationale de la dénutrition du 12 au 20 novembre 2021 : tous mobilisés. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2021. [\[lien\]](#) [consulté le 03/05/2023]