

**AVIS****DEKAS ESSENTIAL**

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 19 octobre 2021

Faisant suite à l'examen du 5 octobre 2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 19 octobre 2021.

**Demandeur** : ALVEOLUS BIOMEDICAL BV (Pays-Bas)

**Fabricant** : CALLION PHARMA (Etats-Unis)

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

**L'essentiel**

<b>Indications retenues</b>	Prévention ou traitement d'une carence de l'ensemble des vitamines liposolubles (D, E, K et A) chez les adultes et enfants de plus de 4 ans atteints de mucoviscidose avec une fonction pancréatique exocrine anormale et/ou un déficit en vitamines et oligo-éléments.
<b>Service attendu (SA)</b>	<b>Suffisant</b>
<b>Comparateur(s) retenu(s)</b>	L'ensemble des vitamines A, D, E et K prises distinctement
<b>Amélioration du Service attendu (ASA)</b>	<b>ASA de niveau V</b>
<b>Type d'inscription</b>	Nom de marque
<b>Durée d'inscription</b>	5 ans

**Données analysées****Données non spécifiques :**

3 séries de cas observationnelles, prospectives, sur des formules similaires ou gammes antérieures, à base de TPGS, portant sur un total de 77 patients atteints de mucoviscidose et suivis jusqu'à 3 mois.

<p><b>Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Spécifications techniques</b></li>   <li>– <b>Modalités de prescription et d'utilisation</b></li> </ul>	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>La prescription initiale est limitée aux médecins impliqués dans la prise en charge de patients atteints de mucoviscidose.</p> <p>Le taux plasmatique des vitamines concernées doit être surveillé chaque mois pendant les premiers mois de traitement, puis à intervalles réguliers, et la dose ajustée en conséquence, si nécessaire.</p> <p><b>Précautions d'emploi :</b></p> <p>Les polyéthylènes-glycols étant potentiellement néphrotoxiques, DEKAS ESSENTIAL doit être administré avec précaution et sous stricte surveillance chez la patient déshydraté ou insuffisant rénal.</p>
<p><b>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b></p>	<p>Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.</p>
<p><b>Population cible</b></p>	<p>La population cible de DEKAS ESSENTIAL est comprise entre 5 800 et 6 400 patients par an.</p>

Avis 1 définitif

# Sommaire

---

<b>1. Objet de la demande</b>	<b>4</b>
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et conditionnement	4
1.3 Revendications du demandeur	4
<b>2. Historique du remboursement</b>	<b>4</b>
<b>3. Caractéristiques du produit</b>	<b>5</b>
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
<b>4. Service attendu (SA)</b>	<b>6</b>
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	13
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	14
<b>5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</b>	<b>15</b>
5.1 Spécifications techniques minimales	15
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	15
<b>6. Amélioration du Service attendu (ASA)</b>	<b>15</b>
6.1 Comparateur(s) retenu(s)	15
6.2 Niveau(x) d'ASA	15
<b>7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b>	<b>15</b>
<b>8. Durée d'inscription proposée</b>	<b>16</b>
<b>9. Population cible</b>	<b>16</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 2021

# 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 conditionnement

Modèles	Conditionnement des produits
DEKAS ESSENTIAL CAPSULES	BOÎTE DE 60 CAPSULES

## 1.3 Revendications du demandeur

### 1.3.1 Indication(s) revendiquée(s)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes : Prévenir ou traiter la carence de l'ensemble des vitamines liposolubles (D, E, K et A) pour les adultes et enfants de plus de 4 ans atteints de mucoviscidose avec une fonction pancréatique exocrine anormale et/ou un déficit en vitamines et oligo-éléments.

### 1.3.2 Comparateur(s) revendiqué(s)

L'ensemble des vitamines prises distinctement.

### 1.3.3 ASA revendiquée

Absence d'amélioration (niveau V).

## 2. Historique du remboursement

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

Des produits de même gamme, DEKAS AQUA-E LIQUIDE et DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE ont été évalués par la Commission en 2020 dans l'indication de cholestase chronique congénitale ou de cholestase chronique héréditaire chez l'enfant. Leur prise en charge par l'Assurance maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté<sup>1</sup> du 27/01/2021 (Journal officiel du 02/02/2021).

<sup>1</sup> Arrêté du 27-01-2021 portant inscription des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales pour nutrition orale DEKAS AQUA-E LIQUIDE et DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE de la société ALVEOLUS BIOMEDICAL au titre I de LPPR prévue à l'article L. 165-1 du CSS, publié au Journal officiel de la République française le 02/02/2021

## 3. Caractéristiques du produit

### 3.1 Marquage CE

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

*Pour information : note relative à la qualification de ce type de produits*

*Un autre produit à base de tocofersolan ou TPGS (composant de DEKAS) a le statut de médicament : il s'agit de VEDROP, commercialisé depuis 2009<sup>2</sup>. La réglementation<sup>3</sup> européenne a notifié en 2009 que le tocofersolan, ou TPGS était une substance pouvant être ajoutée dans un but nutritionnel spécifique aux DADFMS, en tant que vitamine E.*

Les produits des gammes DEKAS ESSENTIAL et DEKAS ESSENTIAL ont fait l'objet d'une déclaration de commercialisation auprès de la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) en dates du 04 février 2017 et du 16 février 2018, conformément aux dispositions de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales et du règlement (UE) n°2016/128 du 25 septembre 2015 concernant les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales.

Ces produits sont conformes au Règlement (UE) n°609/2013<sup>4</sup> du 12 juin 2013 concernant notamment les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge.

### 3.2 Description

La formulation faisant l'objet de la demande est une DADFMS, administrée par voie orale et destinées aux enfants de plus de 4 ans ou aux adultes.

Cette spécialité est composée des quatre vitamines liposolubles A, D, E et K. Il s'agit d'une formulation sous forme de capsule, à base de D-  $\alpha$  -tocophérol polyéthylène glycol-1000 succinate (aussi appelé TPGS, vitamine E-TPGS ou tocofersolan).

Le tocofersolan, ou TPGS, est une source synthétique et hydrosoluble de vitamine E, dont la forme naturelle est liposoluble. Le polyéthylène glycol contenu dans DEKAS ESSENTIAL et DEKA ESSENTIAL est un agent solubilisant qui vise à faciliter son absorption et celles des autres vitamines liposolubles par l'intestin.

La composition de DEKAS ESSENTIAL est décrite dans le tableau suivant :

Produit	DEKAS ESSENTIAL capsules
Forme	1 capsule, oblongue 15x5 mm
Couleur	Orange
Goût	Neutre

<sup>2</sup> Avis de la Commission de la Transparence du 08 septembre 2010 relatif à VEDROP 50 mg/ml, solution buvable. HAS 2010. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>3</sup> RÈGLEMENT (CE) N o 953/2009 DE LA COMMISSION du 13 octobre 2009 relatif aux substances qui peuvent être ajoutées dans un but nutritionnel spécifique aux denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/TXT/?uri=CELEX:32009R0953> [consulté le 10/07/2021]

<sup>4</sup> RÈGLEMENT (UE) No 609/2013 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale pour contrôle du poids et abrogeant la directive 92/52/CEE du Conseil, les directives 96/8/CE, 1999/21/CE, 2006/125/CE et 2006/141/CE de la Commission, la directive 2009/39/CE du Parlement européen et du Conseil et les règlements (CE) no 41/2009 et (CE) no 953/2009 de la Commission

<b>Vitamine A</b> (palmitate de rétinyl)	UI (µg RE)*	500 (150)
<b>Vitamine A</b> (β-carotène)	UI (mg RE)*	1500 (0,9)
<b>Vitamine D3</b>	UI (µg)	2000 (50)
<b>Vitamine E</b>	UI (mg)	150 (101)
<b>Vitamine K1</b>	µg	1000

\* RE = équivalent retinol. UI : Unité internationale

Conversion : UI de rétinol ÷ 3,33 = µg ER et UI de β-carotène ÷ 1,66 = µg ER

Durée de conservation : 24 mois.

Après ouverture, conserver à température ambiante et consommer sous 60 jours.

### 3.3 Fonctions assurées

Par la structure hydrophile du TPGS contenu dans la formulation DEKAS ESSENTIAL, ce dernier a pour objectif de permettre ou de faciliter la normalisation des niveaux de vitamines E, D, A et K chez les patients atteints de mucoviscidose et dont la capacité d'absorption des vitamines liposolubles est réduite.

En plus de constituer une source de vitamine E absorbable, le TPGS agirait comme activateur d'absorption pour les autres vitamines liposolubles (A, D et K). Il a pour objectif, par la formation de micelles, de les rendre hydrosolubles et d'en faciliter l'absorption par voie intestinale.

## 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 Rappel des avis précédemment émis par la commission

Dans ses avis du 22 septembre 2020, la commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant des produits de même type, DEKAS AQUA-E LIQUIDE et DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE (tableaux ci-après) dans des indications différentes de celles faisant l'objet de la demande.

Avis du 22/09/2020 <sup>5</sup> :	
Indication	Carence en vitamine E due à une malabsorption digestive dans la population pédiatrique atteinte de <b>cholestase</b> chronique congénitale ou de cholestase chronique héréditaire, depuis la naissance (nouveau-nés à terme) jusqu'à l'âge de 18 ans.
Comparateurs retenus	VEDROP, solution buvable de vitamine E prise en charge (médicament)

<sup>5</sup> Avis de la Commission du 22/09/2020 relatif à DEKAS AQUA-E LIQUIDE, Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour nutrition orale. HAS ; 2020. <http://www.has-sante.fr>

ASA	Niveau V
Données fournies	<p>Données non spécifiques, portant sur le TPGS (principe actif de DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 étude observationnelle prospective sur 22 patients âgés en moyenne de 7 ans [7 mois ; 19 ans] et suivis 10,3 mois [2 ; 19],</li> <li>- 1 étude observationnelle prospective sur 64 patients âgés en moyenne de 6,4±0,8 ans [0,5 ; 20] et suivis 2,3 ans ± 0,2 [2 mois ; 7 ans].</li> </ul> <p>Données spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucune étude clinique n'est disponible,</li> <li>- Un argumentaire d'équivalence avec la spécialité VEDROP est fourni par le demandeur.</li> </ul>

Avis du 22/09/2020 <sup>6</sup> :	
Indications	Carence en vitamine E due à une malabsorption digestive dans la population pédiatrique atteinte de cholestase chronique congénitale ou de cholestase chronique héréditaire, depuis la naissance (nouveau-nés à terme) jusqu'à l'âge de 18 ans.
Comparateurs retenus	L'association des médicaments suivants : Vitamine A PROVEPHARM, Vitamine D3 B.O.N, VEDROP et Vitamine K1 CHEPLAPHARM
ASA	Niveau V
Données fournies	<p>Données non spécifiques, portant sur le TPGS (principe actif de DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 étude observationnelle prospective sur 22 patients âgés en moyenne de 7 ans [7 mois ; 19 ans] et suivis 10,3 mois [2 ; 19],</li> <li>- 1 étude observationnelle prospective sur 64 patients âgés en moyenne de 6,4±0,8 ans [0,5 ; 20] et suivis 2,3 ans ± 0,2 [2 mois ; 7 ans].</li> </ul> <p>Données spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucune étude clinique n'est disponible,</li> <li>- Un argumentaire d'équivalence est fourni par le demandeur pour la composition en vitamines A, D, E et K avec l'association des médicaments suivants : Vitamine A PROVEPHARM, Vitamine D3 B.O.N, VEDROP et Vitamine K1 CHEPLAPHARM.</li> </ul>

#### 4.1.1.2 Données non spécifiques

<sup>6</sup> Avis de la Commission du 22/09/2020 relatif à DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE, Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour nutrition orale. HAS ; 2020. <http://www.has-sante.fr>

Les données non spécifiques s'appuient sur 9 études<sup>7,8,9,10,11,12,13,14,15</sup> cliniques publiées dont 6 ne sont pas retenues. En plus d'être non spécifiques des produits faisant l'objet de la demande, ces dernières sont écartées de l'analyse pour les raisons suivantes :

- Jacquemin *et al.* : menée dans une indication autre que la mucoviscidose (cholestase chronique) ;
- Elliott *et al.* et Moen *et al.* : disponibles uniquement sous la forme d'un résumé ;
- Garriga *et al.* : étude quasi-expérimentale, non fondée sur une méthode hypothético-déductive ;
- Sagel *et al.* (2018) : étude portant sur un critère de jugement non clinique (variation des concentrations circulantes d'une enzyme) et dont la formule test contient moins de D- $\alpha$ -tocophérol que dans la formule contrôle ;
- Papas *et al.* (2007) : étude pharmacocinétique, menée sur un très faible effectif (n=8) avec un suivi très court (8 jours).

Pour les 3 études retenues, les résultats relatifs à la sécurité sont décrits dans le paragraphe 4.1.1.3 Événements indésirables.

### Étude Papas *et al.*<sup>10</sup>(2008)

Il s'agit d'une série de cas observationnelle, monocentrique (un centre aux États-Unis), avec recueil prospectif des données. Elle vise à évaluer la sécurité d'une nouvelle formulation micellaire (*Cystic fibrosis-1*, CF-1) et son efficacité à augmenter les concentrations plasmatiques de ses composants et réduire les marqueurs de l'inflammation dans les expectorations.

La composition de CF-1 est présentée dans le tableau suivant. Par rapport à la formulation DEKAS ESSENTIAL, certaines vitamines et oligo-éléments en sont absents (vitamines B1, B2, B6, B12, C, biotine, zinc et sélénium, notamment).

CF-1	10 ml de produit
<b><math>\beta</math>-carotène</b> (dérivé de la vitamine A)	30 mg
<b>Alpha-tocophérol</b>	200 UI
<b>Gamma-tocophérol</b>	94 mg
<b>Autres tocophérols</b>	31 mg

<sup>7</sup> Papas K, Kalbfleisch J, Mohon R. Bioavailability of a novel, water-soluble vitamin E formulation in malabsorbing patients. *Dig Dis Sci.* 2007 Feb;52(2):347-52

<sup>8</sup> Jacquemin E, Hermeziu B, Kibleur Y, Friteau I, Mathieu D, Le Coz F, et al. Bioavailability of oral vitamin E formulations in adult volunteers and children with chronic cholestasis or cystic fibrosis. *J Clin Pharm Ther.* 2009 Oct;34(5):515-22

<sup>9</sup> Sagel SD, Khan U, Jain R, Graff G, Daines CL, Dunitz JM, et al. Effects of an Antioxidant-enriched Multivitamin in Cystic Fibrosis. A Randomized, Controlled, Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Sep 1;198(5):639-647

<sup>10</sup> Papas K, Sontag MK, Pardee C, Sokol RJ, Sagel SD, Accurso FJ. A pilot study on the safety and efficacy of a novel antioxidant rich formulation in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008 Jan;7(1):60-7

<sup>11</sup> Sagel SD, Sontag MK, Anthony MM, Emmett P, Papas KA. Effect of an antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2011 Dec;24(4):191-196

<sup>12</sup> Garriga M, Horrisberger A, Lamas A, Ruiz de Valbuena M, Suárez L. Evaluation of the usefulness of a standard multivitamin supplement designed for patients with cystic fibrosis. *An Pediatr (Barc).* 2015 Oct;83(4):277-9

<sup>13</sup> Sadowska-Woda I, Rachel M, Pazdan J, Bieszczad-Bedrejczuk E, Pawliszak K. Nutritional supplement attenuates selected oxidative stress markers in pediatric patients with cystic fibrosis. *Nutr Res.* 2011 Jul;31(7):509-18

<sup>14</sup> J.D. Elliott, H.M. Watson, C. Cox, ... H.C. Barker, R.A. Floto, C.S. Haworth. Change in fat soluble vitamin concentrations following the introduction of AquADEK in adults patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010 9(Suppl 1) : S90

<sup>15</sup> Moen IE, Storroesten OT, Bakkeheim E. Vitamin blood levels after introducing multivitamin supplementation with AquADEKs in cystic fibrosis children. *J Cyst Fibros.* 2013. Vol 12 Supplement 1, S122.

Vitamine D3	400 UI
Vitamine K1	300 µg
Co-enzyme Q <sub>10</sub>	30 mg

Les critères de jugement, non hiérarchisés, sont notamment la sécurité du produit, la modification au niveau du plasma des composants de CF-1 et la modification de la myéloperoxydase dans les expectorations (marqueur de l'inflammation). Le suivi est de 8 semaines.

Sur les 10 patients âgés en moyenne de 16,7 ±4,9 ans inclus, les résultats à 8 semaines sont disponibles pour 7 d'entre eux et rapportent notamment une :

- augmentation significative des concentrations plasmatiques de β-carotène, Co-enzyme Q<sub>10</sub>, gamma-tocophérol,
- diminution significative de la myéloperoxydase mesurée dans les expectorations.

Au vu du caractère exploratoire de cette étude, ne rapportant pas de critère clinique, les données chiffrées ne sont pas détaillées.

### Étude Sagel *et al.*<sup>11</sup>(2010)

Il s'agit d'une série de cas observationnelle, monocentrique (un centre aux États-Unis), avec recueil prospectif des données. Elle vise à évaluer l'efficacité des capsules molles AQUADEKS (gamme antérieure à DEKAS) chez des sujets atteints de mucoviscidose.

Les compositions d'AQUADEKS et de DEKAS PLUS (version enrichie d'autres vitamines et oligo-éléments par rapport à DEKAS ESSENTIAL) sont présentées dans le tableau comparatif suivant :

		Capsules molles DEKAS PLUS	Capsules molles AQUADEKS
Vitamine A	UI	18 167	18 167
Vitamine D3	UI	<b>3000</b>	<b>800</b>
Vitamine E (alpha-tocophérol)	UI	150	150
Vitamine E (autre)	mg	-	80
Vitamine K1	µg	<b>1000</b>	<b>700</b>
Thiamine (B1)	mg	1,5	1,5
Riboflavine (B2)	mg	1,7	1,7
Niacine	mg	10	10
Vitamine B6	mg	1,9	1,9
Acide folique	µg	200	200
Vitamine B12	µg	12	12

<b>Vitamine C</b>	mg	75	75
<b>Biotine</b>	µg	100	100
<b>Acide pantothénique</b>	mg	12	12
<b>Zinc</b>	mg	10	10
<b>Sélénium</b>	µg	75	75
<b>Co-enzyme Q10</b>	mg	10	10

Les critères de jugement, non hiérarchisés, sont notamment la modification au niveau du plasma des vitamines et l'amélioration des paramètres cliniques. Le traitement consiste en 2 capsules par jour, avec un suivi de 3 mois.

Les critères d'inclusion portent notamment sur :

- Sujets âgés de plus de 10 ans,
- d'un poids supérieur à 30 kg,
- volume expiratoire maximal par seconde (VEMS %<sub>prévu</sub>) supérieur à 35% et maladie pulmonaire stable (définie notamment par l'absence d'hospitalisation dans les 30 jours précédant le dépistage).

La supplémentation orale par AQUADEKS ou une autre source de β-carotène ou de CoQ<sub>10</sub> dans les 2 mois précédant l'étude est un motif d'exclusion de l'étude.

Sur les 17 patients âgés en moyenne de 15 ans [10-23] inclus (statut consécutif des patients non renseigné), les résultats à 12 semaines sont disponibles pour 14<sup>16</sup> d'entre eux et rapportent notamment une augmentation significative des concentrations plasmatiques de β-carotène, Co-enzyme Q10, alpha-tocophérol (les résultats chiffrés de ces critères non cliniques ne sont pas repris).

Les données rapportent également une amélioration significative des critères cliniques comme :

- le percentile de poids (+2,4% {IQR : -0,05-4,5%} ; p=0,03) ;
- le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS %<sub>prévu</sub> : +3.8% {IQR : -2,0-9,1%} ; p=0,04).

D'un point de vue méthodologique cette étude, non spécifique, sur un faible effectif et avec des données manquantes est de nature exploratoire, d'interprétation délicate.

### Étude Sadowska-Woda *et al.*<sup>13</sup> (2011)

Il s'agit d'une série de cas observationnelle, monocentrique (un centre en Pologne), avec recueil prospectif des données. Elle vise à évaluer l'effet d'AQUADEKS (formes comprimé, capsule molle, liquide) sur les paramètres sanguins du stress oxydatif et les antioxydants chez des enfants atteints de mucoviscidose.

Les critères d'inclusion portent notamment sur :

- Sujets âgés de plus de 6 ans,
- d'un poids supérieur à 25 kg,
- volume expiratoire maximal par seconde (VEMS %<sub>prévu</sub>) supérieur à 35% et maladie pulmonaire stable (définie notamment par l'absence d'hospitalisation dans les 30 jours précédant le dépistage).

La supplémentation orale par AQUADEKS ou une autre source de β-carotène ou de CoQ<sub>10</sub> dans les 2 mois précédant l'étude est un motif d'exclusion de l'étude.

<sup>16</sup> un cas après une semaine de traitement en raison de nausées, de douleurs abdominales et de maux de tête qui précédaient l'inclusion dans l'étude, mais qui ont pu être exacerbés par le traitement ; un cas a été retiré de l'étude sur des symptômes jugés sans rapport avec le traitement ; un cas a été retiré après la visite numéro 2 pour passer à un autre essai clinique

La dose administrée lors de l'étude varie en fonction de l'âge du sujet.

Les critères de jugement, non hiérarchisés, sont notamment la modification de certains paramètres sanguins du stress oxydatif et d'antioxydants, ainsi que le changement des paramètres hématologiques et pulmonaires (globules blancs, hématoците, volume expiratoire maximal par seconde, notamment). Le suivi est de 3 mois.

Les principaux résultats rapportent que 50 enfants âgés en moyenne de  $9,6 \pm 3,7$  ans [7-17] ont été inclus (statut consécutif des patients non renseigné). Un groupe contrôle, comprenant 21 enfants sains sans supplémentation vitaminique et âgés en moyenne de  $9,6 \pm 3,1$  ans [7-17], a également été inclus. À noter, les patients atteints de mucoviscidose avaient des niveaux de neutrophiles, monocytes, protéine C-réactive, glucose et triglycérides plus élevés que les sujets contrôles.

À 12 semaines, le statut plasmatique antioxydant total<sup>17</sup> est inférieur dans le groupe traité ( $0.63 \pm 0.08$  mmol Trolox equiv./L sous-groupe capsules molles /  $0.57 \pm 0.03$  mmol Trolox equiv./L sous-groupe capsules /  $0.54 \pm 0.11$  mmol Trolox equiv./L sous-groupe liquide) par rapport au groupe contrôle ( $0.75 \pm 0.11$  mmol Trolox equiv./L), et non significativement amélioré par rapport à l'inclusion. Les paramètres hématologiques et pulmonaires ne sont par ailleurs pas améliorés chez les patients atteints de mucoviscidose par rapport à l'inclusion.

D'un point de vue méthodologique, cette étude est de nature exploratoire et non fondée sur des critères cliniques.

#### 4.1.1.3 Données spécifiques

Le dossier médico-technique s'appuie sur une étude<sup>18</sup> clinique spécifique, non publiée. Seul le résumé d'une communication affichée est transmis. En l'absence du protocole et du rapport d'étude, cette étude ne peut être retenue.

A titre informatif, cette étude observationnelle, monocentrique (1 centre au Royaume-Uni), avec recueil rétrospectif des données, vise à étudier l'effet d'une supplémentation vitaminique avec DEKAS PLUS CAPSULE et DEKAS ESSENTIAL CAPSULE sur les niveaux de vitamines liposolubles de patients atteints de mucoviscidose.

#### 4.1.1.4 Événements indésirables

### Événements indésirables des essais cliniques

#### Étude Papas et al. <sup>10</sup>(2008)

Parmi les 10 patients de l'étude, 8 ont eu 21 événements indésirables (EI), dont 3 EI sévères chez 2 sujets (toux, essoufflement et exacerbation pulmonaire). Ces EI ont été jugés comme non liés au traitement.

L'étude rapporte 2 EI (nausées, et maux d'estomac) possiblement liés à la formulation.

#### Étude Sagel et al. <sup>11</sup>(2010)

Sur les 14 patients analysés, 58 effets indésirables ont été observés, dont aucun n'a été classé comme grave. La plupart ont été jugés sans rapport avec la formulation (nombre non précisé).

<sup>17</sup> Le statut d'antioxydant total du plasma a été mesuré dans le plasma en utilisant le test de la réduction du fer (ferric reducing antioxidant power, FRAP). Ce test est fondé sur la réduction du complexe Fe<sup>3+</sup>-2,4,6-tripyridyl-s-triazine en un complexe ferreux à faible pH. Les résultats sont exprimés en millimoles d'équivalent Trolox par litre.

<sup>18</sup> Stackhouse CA, Floto RA. Vitamin replacement therapy in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2020, 19(Suppl2) :S133

Trois sujets ont eu des symptômes gastro-intestinaux (nausées, douleurs abdominales), possiblement liés à la formulation.

#### **Etude Sadowska-Woda et al.<sup>13</sup> (2011)**

Aucun événement indésirable n'a été rapporté au cours de l'étude.

### **Nutrivigilance**

Les données de nutrivigilance relatives aux produits des gammes DEKAS ESSENTIAL ne sont pas individualisées par rapport à celles de la gamme AQUADEKS<sup>19</sup>, antérieure à la gamme DEKAS.

Les données issues de la nutrivigilance transmises par le demandeur rapportent, entre 2016 et 2020, un taux cumulé d'événements indésirables de 0,01% sur plus de 70 000 unités vendues en Europe. . À l'international (États-Unis compris), le taux cumulé d'événements indésirables est de 0,008% sur plus de 200 000 unités distribuées.

Les incidents rapportés au titre de la nutrivigilance sont tous de types nausées et vomissements.

#### **4.1.1.5 Bilan des données**

Au total, aucune donnée clinique spécifique n'est disponible sur les produits faisant l'objet de la demande. Parmi les données non spécifiques transmises, 2 études cliniques concernent un produit de gamme antérieure au produit DEKAS. Bien que prospectives, elles sont de faible niveau de preuve (monocentriques, faibles effectifs, suivi court, données manquantes...) et leur caractère exploratoire ne permet aucune conclusion.

Toutefois les données non spécifiques fournies rendent compte d'une bonne tolérance pour ce type de produits chez l'enfant et le jeune adulte, avec une augmentation des concentrations circulantes en vitamines A et E, notamment.

#### **4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique**

Les patients atteints de mucoviscidose nécessitent l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière), exerçant dans ou en lien avec un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose.

La prise en charge symptomatique repose sur 4 types d'intervention complémentaire à visée symptomatique<sup>20</sup> :

- la prise en charge respiratoire : kinésithérapie, dornase alfa inhalé chez les patients de plus de 5 ans, antibiothérapie,
- la prise en charge nutritionnelle et digestive,
- la mise en place d'une prévention optimale des infections pulmonaires respectant le calendrier vaccinal,
- l'éducation thérapeutique des patients.

<sup>19</sup> La formulation de la gamme AQUADEKS, antérieure à la gamme DEKAS, repose également sur un mélange de TPGS et de vitamine E liposoluble (D- $\alpha$ -tocopherol). Par rapport à DEKAS ESSENTIAL LIQUIDE, AQUADEKS LIQUIDE contient moins de Vitamine D3 (600UI/ml au lieu de 750) et de Vitamine K (400 $\mu$ g/ml au lieu de 500). Par rapport à DEKAS ESSENTIAL CAPSULE MOLLE, AQUADEKS CAPSULE MOLLE contient également moins de vitamine D3 (800UI/caps au lieu de 3000) et de vitamine K (700 $\mu$ g/caps au lieu de 1000).

<sup>20</sup> Filière Muco CFTR. Protocole national de soins de la mucoviscidose. Juillet 2017. [\[Lien\]](#)

La prise en charge nutritionnelle<sup>21</sup> se fait à travers de multiples spécialités (vitamines, oligo-éléments, suppléments caloriques, notamment) par voie orale ou injectable, sur la base du suivi clinique et biologique du patient. Elle consiste en particulier à :

- Poursuivre l'allaitement maternel ou les formules lactées classiques ;
- Supplémenter en extraits pancréatiques à débiter rapidement ;
- Supplémenter en NaCl ;
- Supplémenter en vitamines liposolubles (A, D, E, K) ;
- Proposer un enrichissement calorique et protéique (formules spécifiques, ajout de glucides, lipides, ou protéines) en l'absence de rattrapage pondéral ;
- Utiliser des formules spécifiques dans certaines situations : en particulier en cas de souffrance intestinale (iléus méconial, résection intestinale), privilégier une formule à base d'hydrolysats de protéines.

DEKAS ESSENTIAL se positionne, selon le demandeur, comme une spécialité unique, combinant les spécialités orales et injectables prescrites distinctement, visant à prévenir ou traiter une carence en vitamines liposolubles, dans le but simplifier le schéma thérapeutique et d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose.

Dans les formes avancées de la mucoviscidose, la transplantation pulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime.

**Au vu des données disponibles sur le TPGS et de la formulation de DEKAS ESSENTIAL, la Commission estime que cette solution de vitamines liposolubles a la même place dans la stratégie thérapeutique que l'ensemble de ces vitamines prises séparément.**

### Conclusion sur l'intérêt du produit

Au total, malgré l'absence de données spécifiques de DEKAS ESSENTIAL et compte tenu des données fournies non spécifiques rapportant notamment une augmentation des concentrations circulantes en vitamines liposolubles avec des formulations similaires et/ou de gamme antérieure, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à cette spécialité dans la prise en charge de la mucoviscidose avec altération de la fonction pancréatique exocrine.

## 4.2 Intérêt de santé publique

### 4.2.1 Gravité de la pathologie

La mucoviscidose est une maladie génétique rare et sévère, à transmission autosomique récessive, liée à un défaut de fonctionnement de la protéine CFTR (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), permettant notamment le transport du chlore à travers les membranes cellulaires.

En l'absence de cette protéine fonctionnelle au niveau des membranes des cellules épithéliales, la sueur est anormalement salée (chlore) et les sécrétions muqueuses anormalement visqueuses (responsables de stase, d'obstruction, de surinfection au niveau bronchique et pancréatique exocrine, notamment).

Les principales manifestations cliniques concernent les voies respiratoires, le tube digestif, et ses annexes (pancréas, foie et voies biliaires), ainsi que les glandes sudoripares.

<sup>21</sup> Protocole National de Diagnostic et de Soins Mucoviscidose (PNDS). Centre de Référence Mucoviscidose de Lyon, juillet 2017. [[Lien](#), consulté le 23/07/21]

Au niveau du tube digestif, l'altération des sécrétions interfère avec l'absorption des aliments, provoquant des troubles nutritionnels, principalement du fait de l'obstruction des conduits du pancréas par le mucus épaissi. Par ailleurs, une atteinte hépato-biliaire est observée chez environ 20 % des patients âgés entre 15 et 20 ans. La cirrhose biliaire focale est la lésion la plus caractéristique. Celle-ci est responsable d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité.<sup>22,23</sup>

Certains symptômes de la mucoviscidose se manifestent dans les tous premiers moments de la vie par un iléus méconial. Dans la majorité des cas, c'est la sévérité de l'atteinte respiratoire qui conditionne le pronostic vital du patient.

**La mucoviscidose est une pathologie grave et progressive. Elle engage le pronostic vital, et se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.**

#### 4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La prévalence de la mucoviscidose en France est estimée à 7 280 patients recensés en 2019, dont 41,4% d'enfants, selon le registre français de la mucoviscidose<sup>24</sup>.

On estime qu'environ 200 enfants atteints de mucoviscidose naissent chaque année en France, soit en moyenne 1 sur 4 500 nouveau-nés. Il s'agit de la plus fréquente des maladies génétiques dans les populations d'origine européenne.<sup>25</sup>

Bien qu'il s'agisse d'une maladie génétique, elle se déclare à des âges variables : à la naissance, pendant l'enfance, ou bien à l'âge adulte dans les cas les moins sévères. Les deux sexes sont également atteints.

#### 4.2.3 Impact

DEKAS ESSENTIAL répond à un besoin déjà couvert par les vitamines liposolubles (A, D, E et K), disponibles individuellement.

#### Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité de la mucoviscidose dans la population française et de l'amélioration fonctionnelle apportée par une formulation composée de vitamines liposolubles, DEKAS ESSENTIAL a un intérêt de santé publique.

### 4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

**La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription de DEKAS ESSENTIAL 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 : Prévenir ou traiter la carence de l'ensemble des vitamines liposolubles (D, E, K**

<sup>22</sup> Bellon G, Desmazes-Dufeu N. Encyclopédie Orphanet Grand Public. La Mucoviscidose. 2006.

<sup>23</sup> Soubrane O. Transplantation hépatique et mucoviscidose. Le Courrier de la Transplantation - Volume VIII - no 125 3 - juillet-août-sep. 2008

<sup>24</sup> Bilan des données 2019 du Registre français de la mucoviscidose [lien consulté le 23/07/21]

<sup>25</sup> INSERM. Dossier d'information : Mucoviscidose. Fev. 2021. [lien consulté le 23/07/2021]

et A) pour les adultes et enfants de plus de 4 ans atteints de mucoviscidose avec une fonction pancréatique exocrine anormale et/ou un déficit en vitamines et oligo-éléments.

## 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 initiale est limitée aux médecins impliqués dans la prise en charge de patients atteints de mucoviscidose.

Le taux plasmatique des vitamines concernées doit être surveillé chaque mois pendant les premiers mois de traitement, puis à intervalles réguliers, et la dose ajustée en conséquence, si nécessaire.

#### Précautions d'emploi :

Les polyéthylènes-glycols étant potentiellement néphrotoxiques, DEKAS ESSENTIAL doit être administré avec précaution et sous stricte surveillance chez la patient déshydraté ou insuffisant rénal.

## 6. Amélioration du Service attendu (ASA)

### 6.1 Comparateur(s) retenu(s)

L'ensemble des vitamines prises distinctement

### 6.2 Niveau(x) d'ASA

Aucune étude clinique spécifique n'est disponible permettant de déterminer la supériorité de la formulation DEKAS ESSENTIAL par rapport à l'ensemble des vitamines prises séparément.

**En l'absence de données cliniques spécifiques, la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) de DEKAS ESSENTIAL par rapport à l'ensemble des vitamines prises distinctement.**

## 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 est celle des patients atteints de mucoviscidose avec une fonction pancréatique exocrine anormale.

La prévalence de la mucoviscidose en France est estimée à environ 7 300 patients en 2019<sup>24</sup>. Si l'on considère que 8 patients sur 10 ont une insuffisance pancréatique exocrine<sup>26</sup>, le population cible est estimée à environ 5 800 patients.

Par ailleurs, d'après le registre français de la mucoviscidose, 88,3% des patients atteints de mucoviscidose sont supplémentés en vitamines liposolubles, soit environ 6 400 patients.

**La population cible de DEKAS ESSENTIAL est comprise entre 5 800 et 6 400 patients par an.**

---

<sup>26</sup> Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose. Centre de référence Mucoviscidose - Juillet 2017 [pnds 2017 VF1 \(has-sante.fr\)](#)