

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

22 mars 2016

Faisant suite à l'examen du 9/02/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 22/02/2016.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 22/03/2016.

CONCLUSIONS

NOVALAC AMINA, aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour nutrition orale

Demandeur : NHS (France)

Fabricant : LABORATOIRES NOVALAC (Suisse)

NOVALAC AMINA, poudre en boîte de 400g

Indications retenues :	Celles définies pour les formules d'acides aminés inscrites sur la LPPR, à savoir : diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de moins de 1 an, dans les pathologies suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - Allergies aux hydrolysats poussés de protéines, - Polyallergies alimentaires.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , compte tenu du caractère de gravité de l'allergie aux hydrolysats poussés de protéines et des polyallergies alimentaires.
Comparateur(s) retenu(s) :	NEOCATE
Amélioration du SA :	ASA de niveau V (absence d'amélioration)
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Une étude clinique spécifique prospective, multicentrique sur 86 enfants de moins de 1 an suivis 6 mois.
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	<p>Celles définies sur la LPPR pour ce type d'aliments, à savoir : le diagnostic d'allergie avérée aux hydrolysats de protéines doit être posé et la prescription initiale effectuée dans un établissement de santé comportant une activité spécialisée dans le suivi de cette affection.</p> <p>Les prescriptions ultérieures (renouvellements) peuvent être effectuées par le médecin traitant.</p> <p>Une réévaluation annuelle doit être effectuée soit par le spécialiste du service à l'origine de la prescription initiale, soit par un autre service du même établissement de soins, soit par un autre établissement de soins.</p>
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Au maximum 2000 enfants

Avis 2 définitif

01 NATURE 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).

01.1. MODELES, REFERENCES ET CONDITIONNEMENT

NOVALAC AMINA

Poudre, conditionnée en boîte de 400 g

01.2. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes : diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de moins de 1 an, soit comme unique source d'alimentation, soit comme source complémentaire de nutrition dans les pathologies suivantes :

- allergie aux hydrolysats poussés de protéines ;
- polyallergies alimentaires ;
- placebo dans le diagnostic des allergies aux protéines de lait de vache (APLV) et des polyallergies alimentaires.

01.3. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

NEOCATE, ADDFMS à base d'acides aminés synthétiques

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Première demande d'inscription.

Les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS) destinés aux enfants sont inscrits sur la LPPR sous nom de marque ou sous description générique.

La nomenclature LPPR a fait l'objet d'une réactualisation suite à l'avis de la Commission du 27 septembre 2006¹. L'arrêté de modification des conditions de prise en charge des produits de nutrition orale et entérale destinés aux enfants, paru au journal officiel du 2 mars 2010, reprend ces propositions de classification et prévoit 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.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Sans objet s'agissant d'un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS).

NOVALAC AMINA est conforme à la Directive 1999/21/CE du 25 Mars 1999 (JOCE du 07 avril 1999) relative aux ADDFMS transcrite en droit français par l'arrêté du 20 septembre

¹ HAS. Avis de la CEPP du 27 septembre 2006 : Produits pour nutrition à domicile et prestations associées. <http://www.has-sante.fr>

2000 relatif aux ADDFMS modifié par l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite.

Une lettre d'intention de mise sur le marché a été adressée à la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) en date du 10 juin 2015.

03.2. DESCRIPTION

NOVALAC AMINA est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales, à base d'acides aminés synthétiques.

Cet aliment est sans lactose, sans saccharose, sans fructose, sans galactose, sans huile de soja. Il contient un complexe épaississant (PAX) comportant de la pectine, de l'amidon et du xanthane.

Les teneurs en glucides, protéines et lipides de NOVALAC AMINA, ainsi que le profil en acides aminés sont conformes à la réglementation définie par arrêté du 11 avril 2008. La composition en vitamines et minéraux de NOVALAC AMINA est conforme à la réglementation définie dans l'arrêté du 20 septembre 2000.

NOVALAC AMINA répond aux besoins nutritionnels du nourrisson de 0 à 1 an.

Composition nutritionnelle pour 100 g de produit :

	NOVALAC AMINA
<i>NUTRIMENTS</i>	
Valeur énergétique en kJ (kcal)	2006 (479)
Equivalent protidique en g	12,5
Acides aminés totaux en g	12,5
Glucides en g	56,7
Lipides en g	21,5
Calcium en mg	460
Fer en mg	6

Durée de conservation : 18 mois

Toute boîte entamée doit être consommée dans les 3 semaines suivant l'ouverture.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Source exclusive ou complémentaire de nutrition orale.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

La demande repose sur une étude clinique spécifique ayant fait l'objet de deux publications^{2,3}. Les résultats de l'étude sont détaillés dans le résumé tabulé en annexe.

² Dupont C, Kalach N, Soulaïnes P, Bradatan E, Lachaux A, Payot F *et al.* A thickened amino-acid formula in infants with cow's milk allergy failing to respond to protein hydrolysate formulas: a randomized double-blind trial. *Paediatr Drugs.* 2014 Dec;16(6):513-22

Il s'agit d'une étude prospective, contrôlée, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de NOVALAC AMINA, comparativement à NEOCATE, chez des enfants de moins de 18 mois souffrant d'APLV et intolérants aux hydrolysats poussés de protéines. Sur les 86 patients inclus, l'analyse porte sur 75 enfants âgés en moyenne de $6,2 \pm 4,3$ mois, répartis en 2 groupes : « NOVALAC AMINA » (42 patients) et « NEOCATE » (33 patients). Les patients randomisés reçoivent NOVALAC AMINA ou NEOCATE pendant 3 mois puis l'ensemble des patients reçoit NOVALAC AMINA pendant les 3 mois suivants. Le suivi est de 6 mois avec une analyse intermédiaire à 1 mois.

Le critère de jugement principal est l'hypoallergénicité / tolérance de NOVALAC AMINA chez les enfants ayant une APLV et une intolérance aux hydrolysats poussés à 1 mois. Ce critère est défini comme l'absence de symptômes d'allergie entraînant une sortie d'étude durant le premier mois d'alimentation.

Les principaux résultats rapportent qu'à un mois, la formule NOVALAC AMINA est tolérée par 100% des enfants de la population d'analyse (42/42), traduite par aucune sortie d'étude durant cette période. Des résultats similaires sont observés dans le groupe NEOCATE (33/33).

Par ailleurs, dans la population analysée jusqu'à 6 mois (n = 67), aucune sortie d'étude n'est rapportée sous NOVALAC AMINA, quel que soit le groupe.

Cette étude est contrôlée, randomisée, en double aveugle (parents / aidants, investigateurs) et multicentrique (nombre de centres et répartitions des inclusions par centre non renseignés). Le critère de jugement principal de l'étude a été modifié par rapport au protocole. Son analyse est réalisée sur la population *Full Analysis data Set* - FAS (n = 75) ou la population à 6 mois (n = 67) et non sur la population en intention de traiter (n = 86). Aucun résultat comparatif sur ce critère n'est par ailleurs fourni.

La méthodologie de l'étude n'est pas construite sur le test d'une hypothèse statistique *a priori* quant à la supériorité ou la non infériorité du produit NOVALAC AMINA par rapport à NEOCATE. La publication, rapportant les résultats non comparatifs à 1 mois pour le critère de jugement principal, relève d'une analyse intermédiaire non prévue au protocole. Cette étude est financée par le fabricant.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Dans la population en intention de traiter de l'étude ci-dessus, les résultats rapportent à 1 mois 2 événements indésirables graves dans le groupe NOVALAC AMINA, n'entraînant pas de sortie d'étude et rapportés comme non en lien avec les formules :

- 1 cas d'œsophagite ;
- 1 cas de gastro-entérite.

Dans la population en intention de traiter de l'étude, les résultats rapportent entre 3 et 6 mois 3 événements indésirables. Ils n'ont pas entraîné de sortie d'étude et ont été considérés comme non en lien avec la formule :

- 1 malaise ;
- 1 gastro-entérite ;
- 1 pneumonie.

En dehors des événements indésirables décrits dans l'étude, les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur ne rapportent aucune déclaration de nutrivigilance relative au produit NOVALAC AMINA.

³ Dupont C, Kalach N, Soulaines P, Bradatan E, Lachaux A, Payot F *et al.* Safety of a New Amino Acid Formula in Infants Allergic to Cow's Milk and Intolerant to Hydrolysates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Oct;61(4):456-63

Au total, compte tenu des limites méthodologiques de l'étude soutenant la demande et notamment de l'absence de résultat comparatif intergroupe sur le critère de jugement principal, les données cliniques fournies ne permettent pas de conclure sur l'intérêt spécifique de NOVALAC AMINA. Toutefois, l'étude est menée dans les indications de prise en charge et rapporte des résultats observationnels en faveur d'une bonne tolérance.

Par ailleurs, la composition de NOVALAC AMINA est similaire à celle des formules d'acides aminés inscrites sur la LPPR.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de l'allergie aux protéines de lait de vache implique l'éviction totale du lait de vache et de tous les produits pouvant en contenir.

La prise en charge diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache et de polyallergies alimentaires est l'administration de substituts dépourvus de résidus allergiques :

- en 1^{ère} intention : hydrolysats poussés de protéines (obtenus par voie enzymatique ou dégradation à la chaleur de façon à réduire la teneur en résidus allergéniques).
- en 2^{ème} intention, lors de l'allergie aux hydrolysats poussés de protéines (il n'est pas conseillé de remplacer un hydrolysate par un autre, en raison de fréquentes allergies croisées) une formule à base d'acides aminés est indiquée pour faire disparaître le risque d'accidents anaphylactiques aigus graves et potentiellement mortels, pour permettre la disparition des symptômes digestifs et extra-digestifs et la reprise de la croissance par la normalisation de l'apport protéique et énergétique et pour permettre d'attendre l'apparition d'une tolérance.

La formule d'acides aminés peut être utilisée en 1^{ère} intention en cas d'anaphylaxie, de retard de croissance sévère et de colite hémorragique, notamment⁴.

Chez les enfants de moins de un an, les formules à base d'acides aminés permettent d'éviter la mise sous nutrition parentérale, de longue durée sur cathéter central (produit à base d'acides aminés, glucides, lipides), avec un risque élevé de complications notamment métaboliques et infectieuses. La nutrition parentérale est la solution ultime dans les formes d'allergies aux protéines de lait de vache sévères, manifestées par des vomissements incoercibles et des diarrhées persistantes sous formules d'acides aminés.

Le lait maternel constitue également une alternative aux formules à base d'acides aminés.

NOVALAC AMINA est destiné à être utilisé dans le traitement des allergies aux protéines de lait de vache de l'enfant de moins de un an, ou des polyallergies alimentaires, après échec des hydrolysats poussés de protéines.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu de la composition similaire de NOVALAC AMINA à celle des mélanges d'acides aminés pris en charge et de l'intérêt thérapeutique de ce type de formules dans l'éviction totale du lait de vache, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à cette formule dans les indications de diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de moins de 1 an, dans les pathologies suivantes :

- **Allergies aux hydrolysats poussés de protéines,**
- **Polyallergies alimentaires.**

⁴ Dupont C, Chouraqui JP, de Boissieu D, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, et al. Dietetic treatment of cow's milk protein allergy. Arch Pediatr. 2011 Jan;18(1):79-94.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'allergie aux protéines de lait de vache et les polyallergies alimentaires sont susceptibles d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Elles peuvent engager le pronostic vital. Les symptômes digestifs et extra-digestifs de l'allergie aux protéines alimentaires peuvent être aigus dans les minutes ou heures suivant l'ingestion des protéines incriminées (choc anaphylactique, dyspnée, œdème de Quincke, urticaire, vomissements, diarrhée aiguë...) ou chroniques (entéropathie avec diarrhée, vomissements, retard de croissance pondéral et statural, eczéma...).

L'allergie aux protéines de lait de vache et les polyallergies alimentaires sont susceptibles d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Elles peuvent dans certains cas engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence des allergies aux protéines du lait de vache varie de 2 à 7 %⁷. En France, cette prévalence est de l'ordre de 2,5%⁵.

L'allergie aux protéines de lait de vache persiste au-delà de un an chez 55 % des enfants diagnostiqués allergiques aux protéines de lait de vache⁶.

La prévalence de l'allergie aux hydrolysats de protéines chez les enfants atteints d'allergie aux protéines de lait de vache est de l'ordre de 10%⁷.

04.2.3. IMPACT

Les formules à base d'acides aminés sont les seuls produits inscrits sur la LPPR indiqués en cas d'intolérance aux hydrolysats poussés de protéines.

NOVALAC AMINA répond à un besoin couvert par d'autres formules à base d'acides aminés, inscrites sur la LPPR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les formules à base d'acides aminés telles que NOVALAC AMINA ont un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité de l'allergie aux hydrolysats poussés de protéines et des polyallergies alimentaires.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu par NOVALAC AMINA est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, dans les indications suivantes : diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de moins de 1 an, dans les pathologies suivantes :

- **Allergies aux hydrolysats poussés de protéines,**
- **Polyallergies alimentaires.**

⁵ Moneret-Vautrin DA, Hatahet R, Kanny G. Hydrolysats de protéines : laits hypoallergéniques et formules extensivement hydrolysées. Bases immuno-allergologiques de leur utilisation dans la prévention et le traitement de l'allergie au lait. Arch Pédiatr 2001;8:1348-1357

⁶ Host A, Halken S. A prospective study of cow's milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Allergy 1990;45:587-596

⁷ S. Koletzko, B. Niggemann, A. Arato, J.A. Dias, R. Heuschkel, S. Husby, *et al.* Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Aug;55(2):221-9

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles définies sur la LPPR, à savoir : le diagnostic d'allergie avérée aux hydrolysats de protéines doit être posé et la prescription initiale effectuée dans un établissement de santé comportant une activité spécialisée dans le suivi de cette affection.

Les prescriptions ultérieures (renouvellements) peuvent être effectuées par le médecin traitant.

Une réévaluation annuelle doit être effectuée soit par le spécialiste du service à l'origine de la prescription initiale, soit par un autre service du même établissement de soins, soit par un autre établissement de soins.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Compte tenu de la composition similaire de NOVALAC AMINA à celle de NEOCATE, comparateur de l'étude soutenant la demande, la Commission retient NEOCATE comme comparateur.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Les données cliniques fournies ne permettent pas d'établir l'intérêt spécifique de NOVALAC AMINA par rapport à NEOCATE.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport à NEOCATE.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La prévalence des allergies aux protéines de lait de vache est de 2,2 %⁸. Il y a en France 800 000 enfants de moins de un an, soit un nombre d'enfants allergiques au lait de vache de l'ordre de 20 000.

Environ 10 % des enfants allergiques aux protéines de lait de vache sont également allergiques aux hydrolysats de protéines⁷.

La population cible pouvant bénéficier de NOVALAC AMINA serait au maximum de 2000 enfants.

⁸ Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2014 Feb;133(2):291-307

Références	<p>A thickened amino-acid formula in infants with cow's milk allergy failing to respond to protein hydrolysate formulas: a randomized double-blind trial. Dupont C, Kalach N, Soulaines P, Bradatan E, Lachaux A, Payot F et al. Paediatr Drugs. 2014 Dec;16(6):513-22</p> <p>Safety of a New Amino Acid Formula in Infants Allergic to Cow's Milk and Intolerant to Hydrolysates. Dupont C, Kalach N, Soulaines P, Bradatan E, Lachaux A, Payot F, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;61(4):456-63</p>
Type de l'étude	Etude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique, en double aveugle
Date et durée de l'étude	Recrutement entre mars 2011 et juillet 2013
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de NOVALAC AMINA, comparativement à NEOCATE, chez des enfants de moins de 18 mois souffrant d'APLV et intolérants aux hydrolysats poussés de protéines.
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfants âgés de moins de 18 mois - Symptômes cliniques d'allergies aux protéines de lait de vache durant 2 semaines ou plus sous régime d'éviction, à base d'hydrolysats poussés - avec APLV : <ul style="list-style-type: none"> o prouvée au cours du mois précédent par au moins l'une des conditions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - test de provocation orale en double aveugle, - prick test cutané positif (diamètre \geq 6 mm), - test biologique positif (IgE spécifiques au lait de vache \geq 5 kU/L), - combinaison de test cutané et IgE positifs o ou fortement suspectée sur des signes cliniques (stagnation pondérale, reflux gastro-œsophagien (RGO), vomissements, diarrhée, constipation, irritabilité, pleurs, coliques, manifestations oto-rhino-laryngologiques, eczéma ou urticaire) mais n'est pas formellement établie. Dans ce cas, un test de provocation orale en double aveugle a été réalisé dans les 2 mois suivant l'inclusion. <p><u>Critères d'exclusion :</u> Allaitement maternel exclusif ou prédominant avec volonté de le prolonger</p>
Cadre et lieu de l'étude	France et Belgique, hôpitaux publics et privés
Produits étudiés	<p><u>Produit testé :</u> NOVALAC AMINA, ADDFMS à base d'acides aminés et de pectine</p> <p><u>Produit contrôle :</u> NEOCATE, ADDFMS à base d'acides aminés</p>
Critère de jugement principal	<p>Hypoallergénicité / tolérance, définie comme l'absence de symptômes d'allergie entraînant une sortie d'étude durant le premier mois d'alimentation.</p> <p>A noter, le critère de jugement a été modifié dans le rapport d'étude et les publications par rapport au protocole ; celui-ci indique que le critère principal initial tenait compte de l'évolution du symptôme principal de l'APLV.</p>
Critère(s) de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - Résolution du symptôme principal de l'APLV, qu'il soit cutané, respiratoire, digestif ou autre (rapporté comme disparu, amélioré ou non

<p>secondaire(s)</p>	<p>amélioré / persistant)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résolution des symptômes allergiques : <ul style="list-style-type: none"> o manifestations cutanées: présence/absence d'eczéma, de sécheresse cutanée et d'urticaire, évaluation de la sévérité de l'eczéma via le Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) o manifestations digestives : fréquence des vomissements (absents, occasionnels, fréquents ou systématiques), fréquence des régurgitations évaluées <i>via</i> le score de Vandenas, consistance des selles évaluée <i>via</i> l'échelle de Bekkali ; o manifestations respiratoires : présence / absence de rhinite et de sifflement. - Résolution des symptômes cliniques potentiellement associés à l'APLV et liés à la vie quotidienne des familles : signes d'irritabilité tels que tortillements, grimace, refus, pleurs pendant le biberon (enregistrés selon leur fréquence, absents, occasionnels, fréquents ou systématiques), durée journalière des pleurs, durée journalière et qualité du sommeil (évaluée comme très bonne, bonne, mauvaise ou très mauvaise). - Variables anthropométriques en accord avec les courbes de croissance de l'OMS (croissance staturo-pondérale). <p>Dans l'analyse à 3 et 6 mois, des paramètres biologiques (concentrations plasmatiques en acides aminés) et des marqueurs intestinaux (neurotoxine dérivée d'éosinophile fécale) sont par ailleurs mesurés.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Calcul sur la base d'au minimum 90% de tolérance des enfants en bas âge ayant un diagnostic d'APLV pour la formule hypoallergénique, avec un intervalle de confiance de 95%. Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 29 par groupe. Ce nombre a été porté à 35 enfants par groupe pour tenir compte des perdus de vue / non analysables de 15%.</p>
<p>Méthode de randomisation</p>	<p>La randomisation a été réalisée en blocs permutés aléatoires de huit dans chaque centre. L'attribution des codes a été gardée dans des enveloppes scellées jusqu'à ce que le dernier patient ait été inclus et l'analyse statistique en aveugle effectuée.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Schéma d'étude non construit sur la supériorité ou la non-infériorité de NOVALAC AMINA par rapport à NEOCATE. Pas d'hypothèse <i>a priori</i> testée.</p> <p><u>Analyse de l'efficacité</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Critère principal</u> <p>L'intervalle de confiance à 95% de la proportion d'enfants avec une intolérance à la formule est calculé.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Critères secondaires</u> <ul style="list-style-type: none"> o Test du Chi2 pour comparer l'évolution du symptôme principal (Résolu vs En cours ou Persistant) entre les groupes et un test intra-groupe (test de proportion) pour comparer l'évolution du symptôme principal (Résolu vs En cours ou Persistant) pour chacun des groupes. o Analyse de covariance (ANCOVA) ou ANCOVA non-paramétrique en cas de non-normalité des données, en utilisant la valeur de baseline comme co-variable, pour comparer les paramètres quantitatifs entre les groupes. Test de Student ou de Wilcoxon, en cas de non-normalité des données, pour les évolutions en intra-groupe. o Test du Chi2 ou de Fisher pour comparer les paramètres qualitatifs entre les groupes (Disparition (ou amélioration) du symptôme vs. autres items). Test de symétrie ou de Mac Nemar, pour les variables binaires,

	pour les évolutions en intra-groupe.																								
RESULTATS																									
Nombre de sujets analysés	<p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Population ITT</u>, composée de tous les patients randomisés (n = 86) ; - <u>Population d'hypoallergénicité</u>, composée de tous les patients pour lesquels un diagnostic d'APLV et d'intolérance aux hydrolysats poussés a été confirmé (n = 75) ; - <u>Population d'analyse (Full Analysis data Set - FAS)</u>, composée de tous les patients de la population d'hypoallergénicité ayant une évaluation du symptôme principal d'allergie à 1 mois (n = 75) ; la population per protocole (PP) compte ces patients, sans déviation majeure au protocole, soit 75 patients. <p>Groupe NOVALAC AMINA : n = 42 patients Groupe NEOCATE : n = 33 patients Par rapport à la population ITT, 11 patients ont été sortis de l'étude en raison d'un TPO (test de provocation oral) négatif (n=8), une absence de réalisation du TPO (n=2) ou en raison d'une tolérance aux hydrolysats de lait de vache (n=1).</p> <p>A 3 mois, 8 enfants sont sortis de l'étude : Groupe NOVALAC AMINA (3-6 mois) : n = 39 patients Groupe NEOCATE (3-6 mois, recevant NOVALAC AMINA) : n = 28 patients</p>																								
Durée du suivi	<p>6 mois, dont les 3 premiers mois en comparatif.</p> <p>Pas de perdu de vue à 1 mois. 8 sorties d'étude après 3 mois : 3 dans le groupe NOVALAC AMINA et 5 dans le groupe NEOCATE.</p>																								
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p><u>Caractéristiques des patients à l'inclusion :</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>NOVALAC AMINA (n=42)</th> <th>NEOCATE (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sexe masculin, n (%)</td> <td>23 (54,8)</td> <td>10 (30,3)</td> </tr> <tr> <td>Age (mois) ± DS</td> <td>6,4 ± 4,5</td> <td>5,9 ± 4,0</td> </tr> <tr> <td>Méthode diagnostique d'APLV, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>- biologie</td> <td>11 (26,2)</td> <td>9 (27,3)</td> </tr> <tr> <td>- risque anaphylactique</td> <td>1 (2,4)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>- test de provocation orale</td> <td>30 (71,4)</td> <td>24 (72,7)</td> </tr> <tr> <td>APLV IgE-médiée</td> <td>11 (26,2)</td> <td>12 (36,4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pas de différence dans l'âge médian des 2 groupes (p = 0,687).</p>		NOVALAC AMINA (n=42)	NEOCATE (n=33)	Sexe masculin, n (%)	23 (54,8)	10 (30,3)	Age (mois) ± DS	6,4 ± 4,5	5,9 ± 4,0	Méthode diagnostique d'APLV, n (%)			- biologie	11 (26,2)	9 (27,3)	- risque anaphylactique	1 (2,4)	0 (0,0)	- test de provocation orale	30 (71,4)	24 (72,7)	APLV IgE-médiée	11 (26,2)	12 (36,4)
	NOVALAC AMINA (n=42)	NEOCATE (n=33)																							
Sexe masculin, n (%)	23 (54,8)	10 (30,3)																							
Age (mois) ± DS	6,4 ± 4,5	5,9 ± 4,0																							
Méthode diagnostique d'APLV, n (%)																									
- biologie	11 (26,2)	9 (27,3)																							
- risque anaphylactique	1 (2,4)	0 (0,0)																							
- test de provocation orale	30 (71,4)	24 (72,7)																							
APLV IgE-médiée	11 (26,2)	12 (36,4)																							
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>A un mois, NOVALAC AMINA est tolérée par 100% des enfants de la population per protocole (42/42), traduite par aucune sortie d'étude durant cette période. <i>Idem</i> dans le groupe NEOCATE (33/33).</p> <p>Dans la population analysée jusqu'à 6 mois, aucune sortie d'étude n'est rapportée, quel que soit le groupe.</p>																								
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<p><u>Analyse à 1 mois sur la population FAS (n = 75) avec effectif variable selon le paramètre analysé :</u></p>																								

	NOVALAC AMINA	NEOCATE	Valeurs de p intergroupe
Résolution complète symptôme majeur APLV (n)	26/42 (61,9%)	17/33 (51,5%)	ns
Amélioration SCORAD, médiane [min;max]	-17,5 [-38,7 ; 8,6]	-18,6 [-64,7 ; 23,5]	ns
Symptômes cutanés			
Disparition eczéma (n)	12/25	10/26	ns
Disparition sécheresse cutanée (n)	12/26	8/25	ns
Symptômes digestifs			
Disparition des vomissements (n)	12/15	10/17	ns
Disparition des régurgitations (n)	18/27	11/26	ns
Disparition selles symptomatiques de l'APLV (n)	22/25	12/17	ns
Amélioration consistance des selles (n)	38/42	22/33	p = 0,011
Symptômes respiratoires			
Disparition rhinites (n)	16/30	8/18	ns
Disparition des sifflements (n)	14/18	3/6	ns
Qualité de vie			
Diminution durée des pleurs (minutes, n)	-97,3 ±185,4 (36)	-28,6 ±62,3 (29)	ns
Amélioration durée de sommeil (minutes, n)	64,6 ±146,9 (39)	29,0 ±143,6 (31)	ns

ns : non significatif

- o Données anthropométriques : pas de différence entre les 2 groupes concernant les z-scores [poids-pour-âge, longueur-pour-âge (différence statistique mais non clinique), poids-pour-longueur, périmètre crânien-pour-âge, et indice de masse corporelle-pour-âge].

Analyse à 3 mois sur la population per protocole (n = 75) (effectif variable selon le paramètre considéré) :

	NOVALAC AMINA	NEOCATE	Valeurs de p intergroupe
Résolution complète symptôme majeur APLV (n)	32/42 (76,2%)	17/33 (51,5%)	p = 0,026
Amélioration SCORAD, médiane [min;max]	-26,5 [-59,0 ; 5,9]	-25,4 [-72,5 ; 20,7]	p = 0,048
Symptômes cutanés			
Disparition eczéma (n)	17/25	12/27	ns
Disparition sécheresse cutanée (n)	18/24	11/26	p = 0,019
Symptômes digestifs			
Disparition des vomissements (n)	14/16	11/16	ns
Disparition des régurgitations (n)	18/27	11/25	ns
Disparition selles symptomatiques de l'APLV (n)	24/24	12/17	p = 0,008
Amélioration consistance des selles (n)	39/42	25/33	ns
Symptômes respiratoires			
Disparition rhinites (n)	15/30	10/19	ns

Disparition des sifflements (n)	15/22	4/8	ns
Qualité de vie			
Diminution durée des pleurs (minutes, n)	-126,4 ±195,2 (36)	-45,7 ±102,2 (29)	ns
Amélioration durée de sommeil (minutes, n)	67,2 ±157,0 (39)	35,0 ±143,8 (30)	ns

ns : non significatif

- Marqueurs biologiques : pas de différence entre les 2 groupes dans les concentrations plasmatiques d'acides aminés et d'éosinophiles et dans les marqueurs fécaux.
- Données anthropométriques : pas de différence entre les 2 groupes concernant les z-scores [poids-pour-âge, longueur-pour-âge, poids-pour-longueur, périmètre crânien-pour-âge, et indice de masse corporelle-pour-âge].

Effets indésirables	<p><u>A 1 mois :</u></p> <p>Dans la population ITT, 3 sorties d'études du groupe NEOCATE en raison d'événements indésirables, les deux premiers ayant été considérés comme liés à la formule de NEOCATE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 cas de rectite hémorragique ; - 1 cas de troubles fonctionnels gastro-intestinaux incluant gaz, ballonnements et coliques ; - 1 cas de reflux gastro-œsophagien. <p>3 événements indésirables graves sont survenus, n'entraînant pas de sortie d'étude et rapportés comme non en lien avec les formules :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Groupe NOVALAC AMINA : <ul style="list-style-type: none"> - 1 cas d'œsophagite ; - 1 cas de gastro-entérite. ○ Groupe NEOCATE : <ul style="list-style-type: none"> - 1 cas d'œsophagite.
	<p><u>Entre 3 et 6 mois :</u></p> <p>Dans la population ITT, 3 événements indésirables ont été rapportés. Ils n'ont pas entraîné de sortie d'étude et ont été considérés comme non liés au produit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 malaise ; - 1 gastro-entérite ; - 1 pneumonie.