

**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

21 mars 2017

Faisant suite à l'examen du 21/02/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 07/03/2017.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 21/03/2017.

CONCLUSIONS**NEOCATE SPOON, aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales (ADDFMS)**

Demandeur : NUTRICIA Nutrition Clinique (France)

Fabricant : SHS International Ltd. (UK)

NEOCATE SPOON, poudre en boîte de 400g

Indications retenues :	▪ Traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines en tant que source complémentaire pour les besoins nutritionnels en particulier en calcium et en fer des enfants de 6 mois à 10 ans, dans les pathologies suivantes : - Allergies aux hydrolysats poussés de protéines, - Polyallergies alimentaires ; ▪ Traitement de l'œsophagite à éosinophiles en tant que source complémentaire pour les besoins nutritionnels en particulier en calcium et en fer des enfants de 6 mois à 18 ans.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , compte tenu du caractère de gravité de l'allergie aux protéines de lait de vache, des polyallergies alimentaires et de l'œsophagite à éosinophiles.
Comparateur(s) retenu(s) :	Autres produits de la gamme NEOCATE, adaptés en fonction de l'âge de l'enfant et de l'indication
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 portant sur 34 enfants âgés en moyenne de 14 mois, suivis 28 jours.
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	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.
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 2 000 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 ET REFERENCES

NEOCATE SPOON

Poudre

01.2. CONDITIONNEMENT

Boîte de 400 g contenant une mesurette de 4,6 g – carton de 6 boîtes

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications de besoins nutritionnels en particulier en calcium et en fer des enfants âgés de :

- 6 mois et jusqu'à 10 ans dans les allergies aux hydrolysats de protéines (allergies aux hydrolysats poussés de protéines, poly allergies alimentaires) ;
- 6 mois à 18 ans dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles.

Ces indications correspondent à celles définies sur la LPPR concernant les enfants à partir de 12 mois pour NEOCATE ACTIVE.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Les comparateurs proposés sont :

- **Pour les enfants de moins de 1 an** : NEOCATE et les autres ADDFMS à base d'acides aminés (NUTRAMIGEN PURAMINO et NOVALAC AMINA) inscrits sur la LPPR pour les indications d'allergies aux hydrolysats de protéines (allergies aux hydrolysats poussés de protéines, polyallergies alimentaires).
- **Pour les enfants de 1 an à 10 ans** : NEOCATE ADVANCE et NEOCATE ACTIVE pour les indications d'allergies aux hydrolysats poussés de protéines et polyallergies.
- **Pour les enfants de 1 an à 18 ans** : NEOCATE ADVANCE et NEOCATE ACTIVE pour les indications d'œsophagites à éosinophiles.

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,

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

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.

Depuis, 4 ADDFMS destinés aux enfants ayant une allergie aux hydrolysats de protéines ont été inscrits sur la LPPR, dont 3 de la gamme NEOCATE :

- NEOCATE et NEOCATE ADVANCE, inscrits sous nom de marque par arrêté² du 23 février 2010 (JO du 2 Mars 2010) ;
- NEOCATE ACTIVE, inscrit sous nom de marque, par arrêté³ du 06 novembre 2015 (JO du 10 novembre 2015).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

NEOCATE SPOON est conforme à la Directive 1999/21/CE du 25 Mars 1999 (JOCE du 7 avril 1999) relative aux ADDFMS pour nourrissons de 6 mois à 1 an et chez l'enfant de 1 an et plus, transcrite en droit français par l'arrêté du 20 septembre 2000.

NEOCATE SPOON a été notifié à la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) en décembre 2014.

03.2. DESCRIPTION

NEOCATE SPOON est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales à base d'acides aminés.

Cette spécialité est sans gluten, sans lactose, sans fructose, sans galactose, sans huile de soja et sans arôme.

Elle comporte du calcium, du fer et de l'amidon de riz pré-gélatinisé, permettant d'obtenir une préparation épaissie, de « type yaourt », à donner à la cuillère.

NEOCATE SPOON répond aux besoins nutritionnels des enfants à partir de 6 mois lorsqu'il est apporté en complément d'un autre produit de la gamme NEOCATE et d'une alimentation visant à supprimer certains aliments protidiques, notamment les produits lactés.

² Arrêté du 23 février 2010 relatif à l'inscription des produits de nutrition orale et entérale destinés aux enfants à la section 5, chapitre 1er, titre 1er de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel de la République française, <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 03/02/17]

³ Arrêté du 06 novembre 2015 portant renouvellement d'inscription de NEOCATE et NEOCATE ADVANCE, modification des conditions d'inscription de NEOCATE ADVANCE et inscription de NEOCATE ACTIVE et KETOCAL de la société NUTRICIA NUTRITION CLINIQUE au titre 1er de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel de la République française, <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 03/02/17]

Composition nutritionnelle pour 100g de produit :

	NEOCATE SPOON	NEOCATE	NEOCATE ADVANCE	NEOCATE ACTIVE
NUTRIMENTS				
Apport énergétique en KJ (Kcal)	1981 (472)	2020 (483)	1683 (400)	1992 (475)
Equivalent protidique en g	8,2	13	10	13,1
Acides aminés totaux en g	10	15,5	12	15,7
Glucides en g	67,4	52,5	58,5	54
Lipides en g	18,8	24,5	14	23
Calcium en mg	716	475	200	453
Fer en mg	6,5	7,3	2,48	6,2

Durée de conservation : 24 mois

Toute boîte entamée doit être consommée dans le mois qui suit l'ouverture.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Source 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. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

La Commission a évalué 3 autres produits de la gamme NEOCATE : NEOCATE, NEOCATE ADVANCE et NEOCATE ACTIVE.

Dans ses avis du 02 Décembre 2014^{4,5}, la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant de NEOCATE et NEOCATE ADVANCE.

Les demandes reposaient sur 2 études cliniques non spécifiques incluant :

- o 260 enfants (âge moyen: 5,92 mois), suivis 12 mois ;
- o 17 enfants (âge médian : 11 mois) évalués sur une période de 48 heures.

Concernant NEOCATE ADVANCE, les données fournies dans le cadre de l'indication d'œsophagite à éosinophiles reposaient sur une méta-analyse incluant 33 études avec un total de 1317 patients (1128 enfants et 189 adultes).

La Commission avait rendu un avis favorable pour l'inscription sous nom de marque de NEOCATE et NEOCATE ADVANCE chez les enfants allergiques aux hydrolysats de protéines, aux enfants ayant des polyallergies alimentaires et comme placebo dans le diagnostic des allergies aux protéines du lait de vache et des polyallergies alimentaires.

L'amélioration de service rendu (ASR) était de niveau III par rapport à la stratégie de prise en charge des allergies aux hydrolysats de protéines et des polyallergies alimentaires, incluant notamment le lait maternel et les régimes d'évictions.

⁴ Avis de la Commission du 02 décembre 2014 relatif à NEOCATE, HAS ; 2014. <http://www.has-sante.fr>

⁵ Avis de la Commission du 02 décembre 2014 relatif à NEOCATE ADVANCE, HAS ; 2014. <http://www.has-sante.fr>

Dans l'indication d'œsophagite à éosinophiles, la Commission s'est prononcée pour une amélioration du service attendu (ASA) de niveau III de NEOCATE ADVANCE par rapport aux régimes diététiques d'éviction associés ou non à un traitement pharmacologique.

Dans un 3^{ème} avis du 02 décembre 2014⁶, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant de NEOCATE ACTIVE et une inscription sous nom de marque, dans les indications de traitement de :

- l'allergie aux hydrolysats de protéines en tant que source complémentaire pour les besoins nutritionnels en particulier en calcium et en fer des enfants de 1 an à 10 ans, dans les pathologies suivantes :
 - o Allergies aux hydrolysats poussés de protéines,
 - o Polyallergies alimentaires ;
- l'œsophagite à éosinophiles en tant que source complémentaire pour les besoins nutritionnels en particulier en calcium et en fer des enfants de 1 an à 18 ans.

L'ASA retenue était de niveau V par rapport à NEOCATE ADVANCE en l'absence d'étude clinique spécifique.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

La demande s'appuie sur une étude non publiée (protocole + rapport d'étude fournis). Les résultats globaux de l'étude sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe.

Il s'agit d'une étude de supériorité prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique (11 centres français dont 8 actifs) et en ouvert.

L'objectif est d'évaluer, après 4 semaines d'utilisation, l'efficacité d'une formule à base d'acides aminés (FAA) de type « yaourt » sur les symptômes de l'APLV et sur l'adhésion à la thérapie nutritionnelle chez des nourrissons et jeunes enfants diagnostiqués avec une APLV avérée.

L'étude porte sur 34 nourrissons et jeunes enfants d'âge moyen $14,1 \pm 7,8$ mois, ayant une APLV et/ou une polyallergie, répartis en 2 groupes de 17 sujets :

- Groupe 1 : NEOCATE SPOON + NEOCATE/NEOCATE ADVANCE,
- Groupe 2 : NEOCATE/NEOCATE ADVANCE.

Au total l'analyse de la population per-protocole portait sur 30 sujets (groupe 1 : n = 14 / groupe 2 : n = 16). L'étude prévoyait initialement l'inclusion de 48 patients au minimum.

La durée de suivi est de 4 semaines. Les sujets devaient consommer NEOCATE SPOON depuis la visite de randomisation (V2) et jusqu'à la visite de fin d'étude (V3) dans les quantités minimales journalières suivantes et en fonction de leur tranche d'âge (6 – 12 mois : 100g / jour et 12 - 36 mois : 200g / jour).

La consommation du NEOCATE / NEOCATE ADVANCE dans les deux groupes de l'étude dépend de la posologie et de la fréquence de prise déterminée par le médecin.

Le critère de jugement principal porte sur le nombre de sujets ayant des symptômes de l'APLV (digestif, cutané, respiratoire) entre la visite de randomisation V2 et la visite de fin d'étude V3 dans les 2 groupes.

Les critères de jugement secondaires sont :

- le volume total de formule à base d'acides aminés (liquide + de type yaourt), consommée quotidiennement entre les visites V2 et V3,
- la tolérance des produits.

⁶ Avis de la Commission du 02 décembre 2014 relatif à NEOCATE ACTIVE, HAS ; 2014. <http://www.has-sante.fr>

Les résultats concernant le nombre de sujets ayant des symptômes APLV par groupe (critère de jugement principal), analysé sur la population per-protocole, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Test + Référence N=14 (PP)	Référence N=16 (PP)	Total N=30 (PP)
Sujets avec symptômes APLV à V2			
Non	8	8	16
Oui	6	8	14
Sujets avec symptômes APLV à J14			
Non	7	9	16
Oui	7	7	14
Sujets avec symptômes APLV à V3			
Non	8	7	15
Oui	6	9	15

Ces résultats ne rapportent pas de différence statistique entre les 2 groupes à la visite de randomisation V2, à J14 (appel téléphonique) et à la visite de fin d'étude V3.

Des résultats similaires sont observés sur le critère de jugement secondaire lié au volume total de FAA consommé quotidiennement.

Le critère de jugement secondaire portant sur la tolérance des produits est développé dans le paragraphe 4.1.1.3. « Evénements indésirables ».

Cette étude de supériorité est contrôlée, randomisée, multicentrique et porte sur des enfants ayant une APLV ou une polyallergie. La méthode de randomisation et le calcul du nombre de sujets nécessaires sont décrits. Le nombre de sujets inclus (34) est faible par rapport à l'effectif prévu initialement (48 sujets). Les multiples analyses statistiques (à V2, J14 et V3) ont été réalisées sans ajustement du risque alpha.

Les résultats sur le critère de jugement principal ne sont pas statistiquement significatifs entre les 2 groupes.

Bien que l'ensemble des patients consomme une formule d'acides aminés depuis au moins un mois avant l'inclusion, les critères de sélection n'indiquent pas que la population d'étude porte sur des enfants allergiques aux hydrolysats poussés de protéines. Par ailleurs, l'étude ne fournit pas de données sur le traitement de l'œsophagite à éosinophiles, indication revendiquée par le demandeur.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Plusieurs événements indésirables ont été rapportés dans l'étude YOGA, soutenant la demande :

54 événements indésirables rapportés chez 25 sujets (75,5%).

Parmi ces événements, 45 concernent 24 sujets (70,6%) sous traitement :

- 29 dans le groupe 1 (NEOCATE SPOON + NEOCATE/NEOCATE ADVANCE) et
- 16 dans le groupe 2 (NEOCATE/NEOCATE ADVANCE).

38 événements indésirables ont été considérés comme étant non liés au produit de l'étude.

7 événements indésirables étaient liés au produit test + produit de référence dont :

- 1 épisode de vomissement, d'intensité sévère (certain),
- 1 épisode de diarrhée, d'intensité sévère (très probable),

- 1 épisode de vomissement d'intensité légère (probable),
- 1 épisode de gastroentérite associée à une douleur abdominale, une anorexie et une diarrhée, tous d'intensité modérée (probable),
- 1 épisode de gastro-entérite, d'intensité légère (peu probable).

2 événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés :

- 1 épisode de diarrhée d'intensité sévère survenu 1 jour après la prise du produit dans le groupe NEOCATE SPOON + NEOCATE/NEOCATE ADVANCE et jugé très probablement lié au produit,
- 1 épisode de gastroentérite, d'intensité sévère, survenu dans le groupe contrôle et jugé non lié au produit.

Par ailleurs, les données issues de la nutrivigilance transmises par le demandeur rapportent 14 cas d'effets indésirables chez 11 patients sur 140 531 unités vendues jusqu'en 2016 en Europe et aux Etats-Unis. Les événements décrits sont les suivants :

- symptômes d'allergies au riz (n = 6),
- selles plus fréquentes, irrégulières (n = 5),
- constipation (n = 2),
- vomissements (n = 1).

Au total, les données fournies ne permettent pas de conclure sur l'intérêt spécifique de NEOCATE SPOON par rapport aux autres produits de la gamme. Néanmoins, la Commission a trouvé un intérêt, dans les indications revendiquées, à la formule épaissie NEOCATE SPOON, de composition proche de celle des autres produits de la gamme NEOCATE.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache

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 aux protéines de lait de vache.

Une formule d'acides aminés peut être utilisée en 1^{ère} intention en cas d'anaphylaxie, de retard de croissance sévère et de colite hémorragique, notamment⁷.

Chez les enfants de 1 à 10 ans, 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.

⁷ 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

Le lait maternel constitue également une alternative aux formules à base d'acides aminés chez l'enfant en bas âge.

Prise en charge des œsophagites à éosinophiles

Dans les œsophagites à éosinophiles, le traitement consiste en une intervention diététique et/ou pharmacologique. Chez l'enfant ayant une croissance normale avec troubles digestifs modérés, la prise en charge pharmacologique repose sur l'administration de corticoïdes par voie orale, avec recommandation de déglutir le produit pur (corticoïdes topiques)⁸. Les régimes alimentaires d'éviction des protéines allergisantes constituent un traitement diététique de l'œsophagite à éosinophile. Ils peuvent être associés ou non au traitement par corticoïdes.

Les 3 principaux régimes d'éviction des allergènes reposent sur les points suivants⁹ :

- élimination ciblée des aliments incriminés après réalisation de tests cutanés,
- élimination des 6 aliments allergènes les plus communs (lait, œuf, soja, blé, maïs, viande bovine),
- élimination totale des allergènes au moyen d'une formule d'acides aminés.

Les régimes alimentaires d'éviction soulèvent des difficultés en termes de mise en place et d'acceptation du régime, en particulier en pédiatrie, du fait de leur caractère contraignant. En cas de retard de croissance sévère avec des troubles digestifs majeurs, une formule à base d'acides aminés peut être proposée en 1^{ère} intention.

Les aliments à base d'acides aminés, tels que NEOCATE SPOON, constituent une alternative aux régimes alimentaires d'éviction, en tant que source complémentaire de nutrition.

NEOCATE SPOON est utilisé pour une prise en charge diététique :

- *des allergies aux protéines de lait de vache ou des polyallergies alimentaires, chez l'enfant de 6 mois à 10 ans, après échec des hydrolysats poussés de protéines,*
- *de l'œsophagite à éosinophiles, en association ou non à des corticoïdes, chez l'enfant de 6 mois à 18 ans.*

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu de sa composition proche de celle des autres produits de la gamme, NEOCATE SPOON a le même intérêt que NEOCATE ACTIVE, notamment en tant que source complémentaire de nutrition chez les enfants carencés en fer et en calcium.

En raison de sa formulation de type « yaourt », la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à NEOCATE SPOON dans l'élargissement des formes disponibles pour le traitement de :

- l'allergie aux hydrolysats de protéines en tant que source complémentaire pour les besoins nutritionnels en particulier en calcium et en fer des enfants de 6 mois à 10 ans, dans les pathologies suivantes :
 - Allergies aux hydrolysats poussés de protéines,
 - Polyallergies alimentaires ;
- l'œsophagite à éosinophiles en tant que source complémentaire pour les besoins nutritionnels en particulier en calcium et en fer des enfants de 6 mois à 18 ans.

⁸ Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Jan;58(1):107-18

⁹ Godat S, Moradpour D, Schoepfer A. Œsophagites à éosinophiles: mise à jour 2011. Revue médicale suisse 2011 ; 7 :1678-82

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'allergie aux protéines de lait de vache, les polyallergies alimentaires et les œsophagites à éosinophiles 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...). Dans les cas d'œsophagites à éosinophiles, des dysphagies sont également observées.

L'allergie aux protéines de lait de vache, les polyallergies alimentaires et l'œsophagite à éosinophiles 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 %¹⁰. En France, cette prévalence est de l'ordre de 2,5%¹¹.

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 vache¹².

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%¹³.

Par ailleurs, l'incidence des œsophagites à éosinophiles est estimée entre 6 et 10 pour 100 000 personnes⁹.

04.2.3. IMPACT

Les formules à base d'acides aminés tels que NEOCATE SPOON et les produits de la gamme NEOCATE, sont les seuls produits inscrits sur la LPPR indiqués en cas d'intolérance aux hydrolysats poussés de protéines.

Dans les cas d'œsophagites à éosinophiles, NEOCATE ACTIVE, inscrit sur la LPPR, permet de faciliter la mise en place d'un régime alimentaire sans allergène et supplémenté en fer et en calcium, en particulier chez l'enfant jusqu'à 18 ans, où la mise en place d'un régime d'éviction peut être difficile et à risque de carence en période de croissance.

NEOCATE SPOON répond à un besoin couvert par les autres produits de la gamme NEOCATE, inscrits sur la LPPR.

¹⁰ S. Koletzko, yB. Niggemann, zA. Arato, §J.A. Dias, jjR. 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

¹¹ 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 Pediatr 2001;8:1348-1357

¹² 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

¹³ 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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les formules à base d'acides aminés telles que NEOCATE SPOON ont un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité de l'allergie aux protéines de lait de vache, des polyallergies alimentaires et des œsophagites à éosinophiles.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu par NEOCATE SPOON 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.

La Commission recommande les indications de traitement de :

- l'allergie aux hydrolysats de protéines en tant que source complémentaire pour les besoins nutritionnels en particulier en calcium et en fer des enfants de 6 mois à 10 ans, dans les pathologies suivantes :
 - Allergies aux hydrolysats poussés de protéines,
 - Polyallergies alimentaires ;
- l'œsophagite à éosinophiles en tant que source complémentaire pour les besoins nutritionnels en particulier en calcium et en fer des enfants de 6 mois à 18 ans.

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

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)

NEOCATE SPOON est une évolution de la gamme NEOCATE. En l'absence de donnée comparative avec les produits concurrents, les comparateurs définis par la Commission sont les autres produits de la gamme NEOCATE, adaptés en fonction de l'âge du patient et de l'indication.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Compte tenu de sa formulation épaissie, NEOCATE SPOON permet d'élargir l'arsenal du traitement diététique des allergies concernées après échec des hydrolysats poussés de

protéines. Il constitue également un traitement diététique de l'œsophagite à éosinophiles, en tant que source complémentaire de nutrition.

Au vu des données cliniques fournies ne permettant pas de conclure sur la supériorité de NEOCATE SPOON par rapport aux comparateurs, la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport aux autres produits de la gamme NEOCATE, adaptés en fonction de l'âge du patient et de l'indication.

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 %¹⁴. Environ 10 % des enfants allergiques aux protéines de lait de vache sont également allergiques aux hydrolysats de protéines¹².

L'acquisition de la tolérance aux protéines de lait est estimée à 50% à l'âge de 1 an, et 90% à l'âge de 3 ans. Il y a en France environ 9 millions d'enfants âgés jusqu'à 10 ans (dont 2,4 millions entre 1 et 3 ans), soit environ 3 000 enfants allergiques au lait de vache et intolérants aux hydrolysats poussés de protéines.

Concernant l'œsophagite à éosinophiles, l'utilisation de NEOCATE SPOON concerne les enfants de 1 à 18 ans, soit environ 13,1 millions d'enfants. Cette affection est estimée en Europe à 42,8/100 000 en 2009¹⁵, soit environ 5 600 enfants atteints. En considérant qu'au maximum 20% des patients reçoivent une formule à base d'acides aminés, le nombre d'enfants traités pour une œsophagite à éosinophiles avec NEOCATE SPOON serait d'au maximum 1 100.

La population cible pouvant bénéficier de NEOCATE SPOON serait au maximum de 4 100 enfants.

NEOCATE SPOON étant utilisé en tant que source complémentaire de nutrition, si on estime que la moitié des patients recevant des produits de la gamme NEOCATE peuvent avoir recours au NEOCATE SPOON, la population cible serait d'au maximum 2 000 enfants.

La population cible de NEOCATE SPOON serait d'au maximum 2 000 enfants.

¹⁴ Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2014 Feb;133(2):291-307

¹⁵ Hruz P, Straumann A, Bussmann C, Heer P, Simon HU, Zwahlen M, /pubmed?term=Beglinger%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22019091 Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. J Allergy Clin Immunol. 2011 Dec;128(6):1349-1350

Référence	Etude prospective, randomisée, en ouvert, pour évaluer l'effet d'une formule à base d'acides aminés (FAA) de type yaourt sur les symptômes de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) et sur l'adhésion à la stratégie nutritionnelle chez des nourrissons et jeunes enfants diagnostiqués avec une APLV avérée. Protocole YOGA Investigateur coordinateur : Dr François PAYOT, Pédiatre allergologue, Lyon France Etude non publiée
Type de l'étude	Etude prospective, contrôlée, randomisée, en ouvert et multicentrique
Date et durée de l'étude	Durée de l'étude : du 03 mars 2014 au 28 janvier 2016
Objectifs de l'étude	<u>Objectif principal</u> : Evaluer l'efficacité clinique d'une formule type « yaourt à la cuillère » à base d'acides aminés (FAA) chez des nourrissons et jeunes enfants atteints d'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) <u>Objectif secondaire</u> : Evaluer l'effet de la formule à base d'acides aminés (FAA) type « yaourt à la cuillère » sur l'adhésion à la thérapie nutritionnelle chez les nourrissons et les jeunes enfants atteints d'APLV.
METHODE	
Critères de sélection	Nourrissons et jeunes enfants âgés de 6 mois à 36 mois : - Avec un diagnostic avéré d'APLV, - Consommant une FAA depuis au minimum 1 mois avec une efficacité clinique observée avant l'inclusion dans le protocole, - Capables de consommer la quantité requise minimum du produit testé ou du produit de référence pendant la durée totale de l'étude (6 à 12 mois : 100g/j ; 12 à 36 mois : 200g/j) - Ayant une APLV et/ou une polyallergie alimentaire, - Accord de participation à l'étude des parents ou du responsable de l'autorité parentale
Cadre et lieu de l'étude	11 centres investigateurs français hospitaliers ou libéraux dont 8 centres actifs
Produits étudiés	• <u>Produit test</u> : NEOCATE SPOON, formule type yaourt à base d'acides aminés. - 6 à 12 mois : 100g / jour - 12 à 36 mois : 200g / jour • <u>Produits de référence</u> : NEOCATE : nourrissons de 6 à 12 mois NEOCATE ADVANCE : enfants de 12 à 36 mois
Critère de jugement principal	Nombre de sujets ayant des symptômes de l'APLV (digestifs, cutanés, respiratoires) entre les visites V2 et V3. Critère évalué par des examens cliniques en V2 et V3 et par des questionnaires complétés par les parents permettant de noter l'incidence et le degré de sévérité des symptômes associés à l'APLV

	survenant entre la visite V2 et la visite V3.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	• Volume total de formules d'acides aminés (FAA) consommé/jour (liquide + « yaourt ») ; • Tolérance des produits (analyse détaillée des symptômes APLV digestifs, cutanés, respiratoires).
Taille de l'échantillon	Sur la base d'une incidence moyenne d'apparition de symptômes APLV estimée à 12% et du choix du seuil de supériorité à partir duquel on considère que l'addition de la formule NEOCATE SPOON en plus de la formule de référence conduit à d'un gain d'efficacité (réduction du nombre de sujets avec des symptômes de l'APLV) fixé à 32%, un total de 48 sujets (24 sujets dans chacun des 2 groupes) est nécessaire pour détecter cette différence, avec un seuil de 0,05 pour la significativité statistique et une puissance de 80%. En tenant compte de 10% de sorties d'étude, le nombre total de sujets requis pour l'étude est de 54.
Méthode de randomisation	Les patients ayant une APLV sont randomisés avec un ratio de 1 :1 pour les 2 groupes de l'étude. Les patients reçoivent un numéro de randomisation (enveloppe) lié à l'un des produits : • Groupe 1 : produit testé + produit de référence ou • Groupe 2 : produit de référence Randomisation inconnue de l'investigateur, du personnel du site et du personnel de l'étude chez le demandeur.
Méthode d'analyse des résultats	• <u>Analyse du critère de jugement principal</u> : population per-protocole test du Chi 2 ou test exact de Fischer si les conditions de validité du test du Chi² n'étaient pas respectées ; Analyse de l'évolution des symptômes de l'APLV présenté par groupe de produit à V2 et V3 (J28) par un modèle d'équations d'estimation généralisées (GEE) prenant en compte les facteurs d'interaction temps et produit et les facteurs de confusion tels que l'âge de l'enfant, le sexe, la durée du traitement avec FAA, la nature de l'APLV (IGE, non-IGE, mixte). • <u>Analyse des critères secondaires</u> : comparaison du volume total par groupe de produit à l'aide du test de Student ou du test Wilcoxon Mann Whitney ; Analyse de l'évolution de chaque type de symptômes APLV selon la même méthodologie que l'analyse sur le critère primaire (GEE).
RÉSULTATS	
Nombre de sujets analysés	35 nourrissons et enfants sélectionnés, 34 inclus et randomisés constituant la population en tolérance et en ITT. • 2 sorties d'essai pour évènement indésirable. • 2 exclus de la population per-protocole pour déviations majeures (non remplissage du questionnaire, non consommation du produit). ⇒ 30 sujets = population per-protocole.
Durée du suivi	7 semaines dont : • 3 semaines - période de sélection / inclusion ; • 4 semaines - période d'utilisation des produits de l'étude.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		Test + Référence		Référence	
		N=17	N=14 (PP)	N=17	N=16 (PP)
	Filles, n (%)	4 (23,5)	3 (21,4)	7 (41,2)	6 (37,5)
	Garçons, n (%)	13 (76,5)	11 (78,6)	10 (58,8)	10 (62,5)
	Age (mois)	12,8 ± 5,4	11,8 ± 5,3	15,4 ± 9,6	15,6 ± 9,9
	Poids (kg)	9,65 ± 1,66	9,45 ± 1,55	9,36 ± 1,94	9,49 ± 1,92
	Taille (m)	0,758 ± 0,065	0,746 ± 0,062	0,771 ± 0,090	0,773 ± 0,092
	Facteurs de confusion				
	Poids à la naissance (kg)	3,25 ± 0,62	3,36 ± 0,59	3,00 ± 0,53	3,00 ± 0,54
	Type d'allergie, n (%)				
	IgE médiée	3 (17,6)	2 (14,3)	2 (11,8)	2 (12,5)
	Mixte	1 (5,9)	1 (7,1)	2 (11,8)	1 (6,3)
	Non IgE médiée	13 (76,5)	11 (78,6)	13 (76,5)	13 (81,3)
	Durée depuis initiation de FAA (semaines)	22,9 ± 13,2	25,1 ± 12,5	34,3 ± 32,6	36 ± 33
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Sujets ayant des symptômes ALPV par groupe, population PP (pas de différence statistique entre les 2 groupes à V2, J14 et V3)				
		Test + Référence N=14 (PP)	Référence N=16 (PP)	Total N=30 (PP)	
	Sujets avec symptômes APLV à V2				
	Non	8	8	16	
	Oui	6	8	14	
	Sujets avec symptômes APLV à J14				
	Non	7	9	16	
	Oui	7	7	14	
	Sujets avec symptômes APLV à V3				
	Non	8	7	15	
	Oui	6	9	15	
	Analyse de l'évolution des symptômes APLV, population PP (pas de différence statistique entre les 2 groupes à V2, J14 et V3)				
		Test + Référence N=14 (PP)	Référence N=16 (PP)	Total N=30 (PP)	
	Evolution APLV V2 à J14, n (%)				
	Amélioration	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (7,1)	
	Sans changement	4 (57,1)	6 (85,7)	10 (71,4)	
	Aggravation	3 (42,9)	0 (0,0)	3 (21,4)	
	Evolution APLV V2 à V3, n (%)				
	Amélioration	1 (16,7)	4 (44,4)	5 (33,3)	
	Sans changement	4 (66,7)	5 (55,6)	9 (60,0)	
	Aggravation	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (6,7)	

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Quantité moyenne de FAA consommée (formule liquide + formule type « yaourt ») dans chacun des groupes, analyses sur population ITT et PP		
		Test + Référence	Référence
	En population ITT FAA consommé (g)*, moyenne (Ecart type)	n=17 2894 ± 610	n=17 2792 ± 781
	En population PP FAA consommé (g)*, moyenne (Ecart type)	n=14 2834 ± 532	n=16 2801 ± 806
* quantité de préparation reconstituée Tolérance des produits Voir effets indésirables			
Effets indésirables	25 sujets (75,5%) ont rapporté 54 évènements indésirables. 24 sujets (70,6%) présentaient 45 évènements indésirables sous traitement : - 29 dans le groupe 1 (produit test + produit de référence) et - 16 dans le groupe 2 (produit de référence). 38 évènements indésirables non liés au produit de l'étude. 7 étaient liés au produit test + produit de référence dont : - 1 épisode de vomissement, d'intensité sévère (certain), - 1 épisode de diarrhée, d'intensité sévère (très probable), - 1 épisode de vomissement d'intensité légère (probable), - 1 épisode de gastroentérite associée à une douleur abdominale, une anorexie et une diarrhée, tous d'intensité modérée (probable), - 1 épisode de gastro-entérite, d'intensité légère (peu probable). 2 EIG concernant : - 1 épisode de diarrhée d'intensité sévère survenu 1 jour après la prise du produit dans le groupe du produit test + produit de référence et jugé très probablement lié au produit, - 1 épisode de gastroentérite, d'intensité sévère, survenu dans le groupe du produit de référence et jugé non lié au produit.		