



## TRANSCRIPTION DES DÉBATS

### AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

**HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**

**CNEDiMTS**

**Mardi 23 avril 2024**

**1. Audition — Demande de modification des conditions d’inscription (LPP) — NUTRAMIGEN 1 LGG : Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour nutrition orale (7372)/NUTRAMIGEN 2 LGG : Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour nutrition orale (7373)/NUTRAMIGEN 3 LGG : Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales pour nutrition orale (7374)**

**M. le Président.-** Nous enchaînons avec l’audition sur NUTRAMIGEN.

*(Les représentants de l’industriel rejoignent la séance.)*

**M. le Président.-** Bonjour, Mesdames. Bienvenue. Merci d’être venus pour cette audition que vous avez sollicitée. Je vais vous laisser vous présenter les uns les autres. À la suite, nous ferons un résumé de l’avis que nous avons donné en mars dernier et vous aurez un quart d’heure par la suite pour nous faire part de vos observations. À l’issue, nous aurons une discussion avec la commission.

Je vous laisse vous proposer et le chef de projet prendra la suite pour présenter l’avis que nous avons fait.

**M. le Pr DUPONT.-** Bonjour à tous, je suis le Professeur Christophe Dupont, je suis pédiatre gastroentérologue et je travaille comme expert missionné par MEAD JOHNSON pour défendre le dossier.

**Mme VIDAL.-** Je travaille dans le département médical de MEAD JOHNSON Espagne. Je viens collaborer dans la soumission de ce dossier.

**Mme JACQUES.-** Je suis Julie Jacques, l’homologue de Sandra pour la France, responsable médical.

**Mme PASTOR.-** Hello. My name is Nitida Pastor. I am the medical affairs international director for the company. I am working closely with Julie and Sandra.

**Mme LU.-** Bonjour, je suis Julienne Lu, responsable affaires réglementaires au sein de RECKITT.

**M. le Président.-** Nous passons au résumé de l’avis que nous avons rendu et qui donnera lieu à votre intervention par la suite.

**Le chef de projet, pour la HAS.-** Bonjour à tous. Les produits qui ont été évalués sont les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales pour nutrition orale NUTRAMIGEN LGG, premier âge, deuxième âge et troisième âge.

Ce sont des hydrolysats poussés de protéines qui se présentent sous forme de poudre à reconstituer avec de l'eau. Ces produits ne contiennent pas de lactose. La particularité de ces produits, c'est qu'ils sont enrichis en probiotiques *Lactobacillus rhamnosus* GG. Trois produits ont été évalués par la commission avec des compositions nutritionnelles qui sont différentes en fonction de l'âge. On a un produit pour les patients entre 0 et 6 mois, NUTRAMIGEN 2 LGG à partir de 6 mois et NUTRAMIGEN 3 LGG à partir de 12 mois. Ce sont des produits qui permettent de couvrir les besoins nutritionnels des enfants présentant une allergie aux protéines de lait de vache (APLV).

Ces produits sont indiqués en première intention dans la prise en charge de l'APLV. Concernant la place des probiotiques, les recommandations de l'ESPGHAN de 2023 précisent qu'il n'existe pas suffisamment de preuves démontrant que l'ajout de probiotiques, prébiotiques ou symbiotiques étudiés jusqu'à présent dans les formules à base d'hydrolysats poussés de protéines améliore leur efficacité thérapeutique. Les preuves sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de probiotiques, prébiotiques ou symbiotiques étudiés jusqu'à présent pour la prévention de l'APLV également.

Pour ces formules, il existe des descriptions génériques sur la LPPR pour la prise en charge de ces produits. Il existe différentes spécifications techniques. Si un produit répond à ces spécifications techniques, il peut être inscrit sous description générique, et les trois produits de la gamme NUTRAMIGEN LGG répondent à ces spécifications techniques et sont inscrits sous description générique depuis 2008 pour NUTRAMIGEN 1 LGG et NUTRAMIGEN 2 LGG et depuis 2017 pour NUTRAMIGEN 3 LGG.

La demande était une demande de modification des conditions d'inscription. La firme demandait une inscription sous nom de marque avec une revalorisation du niveau de l'ASA par rapport aux descriptions génériques. Les indications revendiquées étaient la prise en charge de l'APLV, de 0 à 6 mois pour NUTRAMIGEN 1 LGG, à partir de 6 mois pour NUTRAMIGEN 2 LGG et à partir de 1 an pour NUTRAMIGEN 3 LGG. La firme avait revendiqué une ASA de niveau IV par rapport aux autres hydrolysats poussés de protéine du lait de vache inscrits sous description générique.

Les critères d'amélioration revendiqués étaient un délai plus rapide d'acquisition de la tolérance au lait de vache et donc une reprise plus rapide d'une alimentation normale associée à une meilleure qualité de vie et la moindre incidence de manifestations allergiques à 36 mois.

En termes de données, sept publications non spécifiques étaient fournies et onze publications spécifiques à NUTRAMIGEN LGG étaient fournies. Nous avons retenu et analysé quatre études spécifiques.

Dans son projet d'avis du 26 mars 2024, la commission a donné un avis suffisant pour ces trois produits et elle a donné une ASA de niveau V par rapport aux descriptions génériques, donc elle recommandait une inscription sous ligne générique.

La commission s'est basée sur les recommandations de la société savante et les études comparatives spécifiques fournies. Elle avait conclu que les recommandations de la société savante européenne relatives à la prise en charge de l'APLV considèrent que les preuves démontrant que l'ajout de probiotiques dans les formules d'hydrolysat de protéines améliore leur efficacité thérapeutique sont insuffisantes. Elle avait également précisé que les études comparatives spécifiques fournies comportent des limites méthodologiques, notamment en raison de leur caractère monocentrique.

L'acquisition plus rapide de la tolérance au lait de vache dans le groupe NUTRAMIGEN LGG n'est pas démontrée en l'absence d'analyse statistique pour ce critère. La survenue d'au moins un épisode allergique ainsi que l'incidence d'au moins un trouble gastro-intestinal, qui étaient des critères de jugement dans les études, ne sont pas des critères pertinents dans la mesure où d'autres facteurs pouvaient influencer ces critères.

En tenant compte de ces éléments, elle avait donné une ASA V par rapport aux descriptions génériques.

**M. le Président.-** Nous vous laissons quinze minutes pour nous faire part de vos observations.

**Mme JACQUES.-** Dans le cadre d'une demande d'ASA IV (une amélioration du service rendu mineure par rapport au comparateur), deux aspects sont intéressants à considérer. Je les ai indiqués ici. Avant de commencer, les critiques méthodologiques qui viennent d'être présentées ont été prises en compte et nous allons y répondre point par point au fur et à mesure de la présentation.

Le premier point à mettre en avant, c'est l'hydrolyse des protéines de NUTRAMIGEN LGG qui se situe entre formule d'acides aminés et hydrolysat extensif pour une sécurité et une tolérance supérieures. Le deuxième pilier, c'est que NUTRAMIGEN LGG est acteur des 1 000 premiers jours. Dans cette partie, nous allons expliquer le lien entre le produit et un risque d'allergie ultérieure dans la vie diminué.

Dans chaque pilier, 1 et 2, nous allons évoquer les points suivants. Pour le premier pilier, c'est l'hydrolyse la plus poussée du marché. Le deuxième point, c'est l'hypoallergénicité documentée.

Dans le pilier 2, nous allons présenter les études à court, moyen et long terme sur la résolution des symptômes, l'acquisition de tolérance accélérée, les manifestations allergiques ultérieures qui sont diminuées, et on va présenter dans les points 4 et 5 le mode d'action qui nous semble vraisemblable, notamment le fait que l'hypoallergénicité apporte une diminution de la dermatite atopique et de l'eczéma, et c'est ce point-là qui va faire que dans la durée, on va avoir moins de manifestations allergiques tout au long de la vie.

NUTRAMIGEN LGG est la formule la plus hydrolysée du marché dont l'hypoallergénicité est documentée par des études. Sur la partie de gauche, vous avez la répartition du poids moléculaire des protéines en fonction des produits. Il est indiqué également le seuil antigénique qui est le poids moléculaire à partir duquel on va avoir une réaction allergique avec une liaison antigène-anticorps. On peut voir que NUTRAMIGEN LGG a la composition en protéines de plus petite taille par rapport aux alternatives du marché.

Sur la partie de droite, vous avez toutes les études qui démontrent l'efficacité sur l'hypoallergénicité avec les marques et NUTRAMIGEN LGG qui présente une efficacité en termes d'hypoallergénicité qui va jusqu'à 100 %.

Sur la deuxième partie, le mode d'action du produit avec les différentes d'études, vous avez dans le tableau NUTRAMIGEN LGG par rapport à ses comparateurs ainsi que les études qui sont publiées dans des revues qui sont également revues par des pairs. En termes de critères, le premier est l'hypoallergénicité, puis vous avez des études qui portent sur la résolution des symptômes, dont l'eczéma et les selles sanglantes qui sont des critères cliniques. C'était donc une remarque sur ce point. On a également la diminution des troubles fonctionnels gastro-intestinaux et, à plus moyen voire long terme, le retour rapide aux protéines de lait de vache et la diminution des manifestations allergiques ultérieures.

Un point qu'il nous semble important de souligner dans la démonstration, c'est que NUTRAMIGEN LGG est le seul à avoir des études qui sont cohérentes et longitudinales même si elles ont des critiques potentielles. Par rapport aux autres qui sont plutôt des études ponctuelles, elle démontre des éléments qui sont cohérents.

La première étude, Berni Canani de 2012, démontre une acquisition de tolérance accélérée avec le NUTRAMIGEN LGG par rapport à l'hydrolysate de caséine. C'est le résumé de l'étude deux bras, NUTRAMIGEN et NUTRAMIGEN LGG, avec une mesure de la tolérance aux protéines de lait de

vache à 6 mois et 12 mois. On observe une diminution significative pour NUTRAMIGEN LGG avec 59 % de tolérance versus 21 % à 6 mois et 80 % de tolérance versus 54 % à 12 mois.

Par rapport aux remarques qui nous ont été faites sur la monocentricité, effectivement, il y a un centre d'investigation. L'incidence de l'APLV est trop faible pour avoir plusieurs centres de référence en Italie et ce centre a été choisi d'une part pour son expertise médicale avec l'équipe du Docteur Berni Canani sur l'allergie aux protéines de lait de vache, mais aussi avec l'infrastructure qui permettait d'avoir un recrutement de patients APLV, mais aussi d'avoir des spécialistes et des ressources comme le laboratoire d'analyses et le centre de recherche qui garantissent les données de haute qualité.

La deuxième remarque portait sur l'analyse statistique. L'hypothèse initiale d'une efficacité de 50 % était basée sur les résultats d'une étude pilote qui n'était pas publiée. Cette hypothèse permet de calculer le nombre de patients à inclure dans l'étude dans chaque bras pour que les résultats soient significatifs. C'est donc une hypothèse qui est discutable, mais c'est la méthodologie d'usage. Il est communément pris comme hypothèse, lors d'études cliniques, une différence entre les traitements qui se situe entre 20 % et 25 % et ici nous avons une différence de 28 % entre les bras, ce qui indique que le nombre de patients était suffisant pour avoir une différence significative.

Les points forts à mettre en avant dans l'étude sont le diagnostic et le suivi réalisés par des spécialistes, mais aussi l'utilisation de tests de référence, le test de provocation orale en double aveugle, les prick tests, les tests cutanés et l'évaluation clinique qui est complète à chaque échéance, 6 mois et 12 mois.

Sur la diminution des manifestations allergiques ultérieures, a été présentée l'étude de Berni Canani de 2017. Dans cette étude, il y avait deux bras, NUTRAMIGEN et NUTRAMIGEN LGG et on mesure l'incidence d'au moins une manifestation allergique ultérieure comme la rhinoconjonctivite, l'urticaire allergique, l'asthme ou l'eczéma à 36 mois. On observe donc une diminution de 50 % dans le groupe NUTRAMIGEN LGG.

La réponse qui a été apportée sur la monocentricité est également valable sur cette étude. Par ailleurs, le plan de l'étude indique une collaboration avec des pédiatres de ville qui étaient formés à la procédure de l'étude. Les enfants étaient identifiés puis adressés pour être inclus. Dans le document, les auteurs ne précisent pas de combien d'établissements provenaient les patients. On ne peut pas dire qu'il s'agissait d'un centre unique et ceci augmente la représentativité.

Le processus de randomisation a été réalisé selon une liste préparée par un biostatisticien qui n'était pas impliqué dans l'analyse statistique et les nourrissons étaient assignés aléatoirement selon un ratio de 1 pour 1. Cette randomisation garantit la validité des résultats de l'étude.

Concernant le critère de jugement principal, l'étude menée par Berni Canani est l'une des premières à explorer les effets de l'APLV et à mesurer l'incidence de cette APLV sur les manifestations ultérieures, ce que l'on appelle la marche allergique. Ceci est vrai même si les patients tolèrent déjà la protéine laitière. Le suivi des patients a été fait sur 36 mois, ce qui est significativement long, et encore une fois, le fait de l'avoir fait dans ce centre a permis de limiter les perdus de vue pour renforcer la fiabilité des résultats.

Une remarque avait été faite sur la période d'inclusion des patients qui était commune entre deux études menées dans le même centre. Toutefois, cela ne signifie pas que les mêmes patients étaient inclus dans les deux études. Évidemment, chaque étude est conçue de manière indépendante.

Les points forts à souligner ici sont la méthode de suivi des patients avec des spécialistes et des tests à chaque visite, mais aussi le fait que des diététiciens ont utilisé des registres quotidiens pour pouvoir mesurer l'apport de NUTRAMIGEN par rapport à NUTRAMIGEN LGG. Ceci permet d'évaluer la compliance au traitement et d'émettre des conclusions pertinentes.

Le mode d'action vraisemblable, c'est que l'hypoallergénicité qu'apporte NUTRAMIGEN LGG avec l'hydrolyse extensive permet dans un premier temps de résoudre les symptômes liés à l'APLV dont l'eczéma et que les enfants se sensibilisent avec l'eczéma aux allergies à l'APLV, mais aussi aux allergies ultérieures dans la vie, qu'elles soient alimentaires ou respiratoires.

Il y a une étude que nous souhaitons présenter qui était incluse au dossier, Nermes 2010, qui a été effectuée en Finlande et qui présentait l'incidence de l'eczéma dans deux groupes. C'est une étude qui est randomisée en double aveugle avec NUTRAMIGEN LGG versus un hydrolysat de caséine. Il y a bien une différence significative entre les deux bras sur le SCORAD, qui est le score de dermatite atopique, de 40 %. D'autres études n'ont pas été présentées dans le dossier, mais menées par ce même groupe en Finlande.

Une autre étude a montré chez des patients non allergiques que l'ajout du LGG diminue également le SCORAD de 60 %.

Il y a un autre point qui me semble important par rapport à ce qui était présenté précédemment. Ce sont les recommandations de ESPGHAN de 2024 qui ne reconnaît pas, dans le traitement de

l'APLV et l'hypoallergénicité, l'intérêt d'un probiotique, prébiotique ou symbiotique. Toutefois, l'ESPGHAN ne mentionne pas l'acquisition de tolérance aux protéines du lait de vache ou la réduction des manifestations allergiques ultérieures et précise bien que l'évaluation est basée sur les études à ce jour et qu'elle peut évoluer. Elle ne précise pas les sources qu'elle utilise pour effectuer cette recommandation.

En tout cas, le mode d'action que nous souhaitons présenter ici, c'est le lien entre l'hypoallergénicité, la résolution des symptômes dont l'eczéma et la survenue des manifestations allergiques ultérieures, plus tard dans la vie.

Le dernier point, c'est que la dermatite atopique permettrait de sensibiliser finalement, via un contact avec la peau, d'autres allergies alimentaires et respiratoires. Dans le dossier nous avons Nocerino 2021, qui est une étude qui mesurait à la fois les manifestations allergiques ultérieures et l'acquisition de tolérance. C'est une étude qui a été faite sur trois ans chez des patients APLV IgE-médiés, avec plusieurs bras, avec plusieurs traitements différents. Le taux de suivi dans cette étude est élevé, avec trois visites tous les ans pendant trois ans, avec la possibilité de visites additionnelles. Le diagnostic de manifestation allergique et l'évaluation de la tolérance ont été réalisés par des équipes multidisciplinaires d'allergologues pédiatriques qui ignoraient l'objectif de l'étude et les tailles d'effet sont cliniquement pertinentes.

Cette étude a effectivement la limite de ne pas être randomisée, contrôlée, en double aveugle, mais c'est une première base d'observation et le message clé à faire passer, c'est que les études présentées sont cohérentes et longitudinales avec, certes, des critiques potentielles, mais NUTRAMIGEN LGG est la seule marque qui a fait cette démonstration jusqu'à présent et qui démontre des éléments cohérents.

Enfin, pour conclure, sur la base des études et de ce mécanisme d'action avec ces deux aspects qui sont intéressants à intégrer, il a été revendiqué une amélioration du service rendu mineure, donc une ASA IV, dans le cadre du régime d'APLV par rapport aux autres hydrolysats poussés afin d'apporter une sécurité et une hypoallergénicité supplémentaires, réduire les manifestations atopiques, accélérer l'acquisition de la tolérance, réduire la survenue d'autres manifestations allergiques et ainsi permettre d'améliorer la qualité de vie du patient en limitant la durée du régime d'éviction et donc en limitant la période à risque de réaction allergique et d'ingestion accidentelle de protéines de lait de vache, de reprendre plus rapidement une alimentation normale et de diminuer les coûts liés aux pathologies atopiques tout au long de la vie.

**M. le Président.-** Je propose aux membres de la commission qui le souhaitent de vous poser des questions en appui à votre présentation. Qui veut commencer ?

**M. GALMICHE, pour la HAS.-** Merci pour la présentation. J'aurai juste une question au vu de ce que vous exposez dans les études qui ont été présentées et qui sont finalement toutes antérieures aux recommandations de l'ESPGHAN.

Comment expliquez-vous que ces recommandations ne recommandent pas l'utilisation du produit avec probiotiques alors que les études sont antérieures et les recommandations datent de 2023 et doivent donc tenir compte de ça ? On pourrait regretter qu'elles ne soient pas de 2024, mais elles doivent tenir compte de ces données. Comment expliquez-vous que la société savante produise de telles recommandations sur la base des études que vous présentez ?

**Mme JACQUES.-** Dans le papier, l'ESPGHAN parle non pas de la marche allergique, mais plutôt de la prise en charge de l'APLV. Dans le papier, ils ne mentionnent pas les études sur lesquelles ils se basent.

**M. le Pr DUPONT.-** Je voudrais apporter un élément de réponse à ce sujet-là. Les recommandations de l'ESPGHAN sont faites d'une manière générale sur l'ensemble des probiotiques ou prébiotiques qui sont disponibles sur le marché de telle sorte qu'il n'y a pas de spécificité et les spécialistes de l'ESPGHAN ont préféré être prudents sur le sujet.

Les autres recommandations sur lesquelles on se base de manière générale dans le monde, ce sont les recommandations de ce qui s'appelle DRACMA, qui regroupe un nombre assez important de gens qui sont spécialisés dans l'allergie alimentaire, et notamment l'allergie aux protéines de lait de vache. Dans ces recommandations, il est signalé qu'un effet bénéfique potentiel sur l'acquisition de la tolérance est observé avec LGG. C'est un élément simple, mais disons que c'est une recommandation qui est faite par un organe qui a une notoriété maintenant importante, aussi importante probablement dans l'allergie au lait que l'ESPGHAN.

**M. le Président.-** Très bien. Il n'y a pas d'autre question ?

**M. GALMICHE, pour la HAS.-** Nous n'avons pas connaissance de ce document, mais qui n'était pas dans le dossier donc nous le découvrons maintenant.

**M. le Pr DUPONT.-** Les recommandations DRACMA étaient sorties en 2016 et nous avons beaucoup retravaillé dessus avec une augmentation des personnes qui ont travaillé dessus. Les recommandations sortent papier par papier, il doit y en avoir une dizaine actuellement qui sont en train de sortir.

**M. le Président.-** Y a-t-il d'autres demandes de prise de parole ?

**M. le Pr DUPONT.-** Si personne ne prend la parole, puis-je faire un commentaire, Monsieur le Président ?

**M. le Président.-** Allez-y rapidement.

**M. le Pr DUPONT.-** La société MEAD JOHNSON m'a demandé de travailler sur le sujet avec eux pour préparer cette réunion. Je voudrais simplement dire la vision que j'ai des choses sur le sujet.

L'étude qui a été faite par Roberto Berni Canani, que je connais bien, naturellement, est une étude qui était au départ une étude isolée, c'est-à-dire qui montrait un effet bénéfique sur l'acquisition de tolérance et ce qui m'a frappé lorsque j'ai commencé à travailler avec MEAD JOHNSON, c'est qu'il y avait non seulement une acquisition de tolérance, mais il y avait également un bénéfice qu'on voyait se maintenir sur l'évolution allergique des enfants. Cette évolution allergique bénéfique rapportée par l'équipe de Berni Canani, j'ai proposé qu'on la rapporte au rôle central de l'eczéma dans cette marche allergique.

En bref, quand vous avez de l'eczéma, vous êtes sensibilisé et vous avez donc de l'asthme par la suite ou une rhinite allergique et c'est la raison pour laquelle l'eczéma est un facteur de risque essentiel pour l'asthme et pour la rhinite allergique qui sont, comme vous le savez, des enjeux de santé publique actuellement.

Il semble bien, quand on regarde les études qui sont faites avec LGG ou avec les formules infantiles, que lorsque vous mettez en place chez un enfant qui a l'eczéma, un traitement par une formule infantile adaptée, c'est-à-dire à base d'acides aminés ou de petits peptides, vous avez une amélioration de l'eczéma, et quand vous mettez en plus du LGG, vous avez une amélioration supérieure encore, une sorte de complément d'amélioration avec le LGG. Ceci est assez concordant avec toutes les études qui avaient été faites auparavant de sorte que, de mon point de vue, on a un bénéfice qui est observé avec l'hydrolysate, amélioré par le LGG et probablement avec un bénéfice à long terme qu'il faudra naturellement évaluer.

Je pense que l'histoire, scientifiquement parlant, est digne d'intérêt.

**M. le Président.-** Très bien. Merci beaucoup de cette audition, nous allons en débattre.

*(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)*

**M. le Président.-** Y a-t-il des commentaires avant de passer au vote ou pas ? Je n'ai pas senti un enthousiasme particulier.

**M. GALMICHE, pour la HAS.-** Non. Comme dit, les recommandations qui étaient évoquées n'ont pas été identifiées parce qu'elles n'étaient pas dans le dossier donc je serais incapable de vous en dire plus que cela puisque ce sont des données à considérer comme nouvelles, donc on ne peut pas les prendre en compte.

L'étude qui a été non retenue et qu'ils ont soulignée n'est pas dans les indications revendiquées, c'est cela ?

**Le chef de projet, pour la HAS.-** C'est cela. Les patients n'ont pas d'APLV, ils n'avaient que la dermatite atopique donc nous ne l'avons pas retenue dans les études d'intérêt. Concernant le poids moléculaire, ce n'est pas une spécification technique de la LPPR. Les définitions de l'ESPGHAN, c'est que les hydrolysats poussés de protéines ont des peptides avec un poids moléculaire inférieur à 3 000 Dalton, souvent inférieur à 1 500.

Dans les spécifications de la LPPR, il n'y a pas de seuil de poids moléculaire. La seule spécification que l'on attend, c'est que les mélanges doivent être tolérés par 90 % des enfants ayant une allergie documentée et le produit doit avoir au moins 20 % de protéines immunoréactives. C'est ce que nous avons comme spécifications attendues pour ces produits.

**M. le Président.-** Ok. Nous passons au vote ?

**Le chef de projet, pour la HAS.-** Par rapport au projet d'avis qui a été soumis, il y a une mise à jour de la population cible pour être cohérent avec les derniers avis adoptés dans la prise en charge de l'APLV. C'est lié à la mise à jour des recommandations de l'ESPGHAN. Initialement, nous prenions comme prévalence entre 2 % et 3 % en nous basant sur les recommandations de 2012 et dans les nouvelles recommandations de 2023, c'est marqué qu'il y a un surdiagnostic de l'APLV et que la prévalence est plutôt de moins de 1 % chez les nourrissons et les enfants.

Nous avons mis à jour cette épidémiologie et le nombre de la population cible a été ajusté en fonction.

**Le chef de projet, pour la HAS.-** Quel que soit le résultat du vote, nous vous proposons d'ajuster la population cible dans tous les cas.

**Le chef de projet, pour la HAS.-** Si cela vous va, je vous mets la diapositive de vote pour le maintien des projets d'avis.

**M. le Président.-** Je ne comprends pas la mise à jour de choses par rapport à la dernière qui n'existe pas.

**Le chef de projet, pour la HAS.-** Quand nous avons fait les projets d’avis, nous n’avions pas pris en compte cette donnée épidémiologique qui avait été actualisée. Entre deux, nous avons eu d’autres avis adoptés par la commission et nous avons mis à jour l’épidémiologie.

**Le chef de projet, pour la HAS.-** On vous propose, puisque nous avons l’occasion de pouvoir modifier légèrement l’avis, d’actualiser juste la population cible pour que ce soit homogène entre les avis qui ont été adoptés récemment.

**M. le Président.-** Si personne n’y voit d’inconvénient, on le prend.

*(La commission n’exprime aucune observation.)*

**M. le Président.-** Passons au vote.

**Mme LE FLOCH, pour la HAS.-** Vous pouvez voter pour le maintien, contre le maintien de l’avis ou vous abstenir.

**M. le Président.-** Très bien, merci.

*(Il est procédé au vote.)*

Résultat du vote :

Maintien de l’avis initial : unanimité