

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
02 décembre 2014

CONCLUSIONS

NEOCATE, aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales

Demandeur : NUTRICIA Nutrition clinique (France)

Fabricant : SHS International Ltd. (Royaume Uni)

NEOCATE, poudre en boîte de 400g

Indications retenues :	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.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , compte tenu du caractère de gravité de l’allergie aux hydrolysats poussés de protéines et des polyallergies alimentaires.
Comparateur retenu :	Stratégie diététique de prise en charge des allergies aux hydrolysats de protéines et des polyallergies alimentaires, incluant notamment le lait maternel.
Amélioration du SR :	ASR de niveau III (amélioration modérée)
Type d’inscription :	Nom de marque
Durée d’inscription :	5 ans

Données analysées :	Depuis la précédente évaluation, 2 études cliniques spécifiques ont été fournies dans le cadre de l'allergie aux protéines de lait de vache et des polyallergies alimentaires : Une étude prospective, multicentrique sur 260 enfants (âge moyen: 5,92 mois), suivis 12 mois ; Une étude prospective sur 17 enfants (âge médian : 11 mois) évalués sur une période de 48 heures.
Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	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.
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 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES, REFERENCES ET CONDITIONNEMENT

NEOCATE

Poudre, conditionné en boîte de 400 g

01.2. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées correspondent à celles définies sur la LPPR, à savoir, le diagnostic et le 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 :

- Allergies 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. COMPARATEUR REVENDIQUE

Nutrition parentérale

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Première demande de renouvellement d'inscription.

NEOCATE a été évalué pour la première fois par la Commission en 2008. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 23 Février 2010 (JO du 2 Mars 2010).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

NEOCATE est conforme à la Directive 1999/21/CE du 25 Mars 1999 (JO du 7 avril 1999) relative aux ADDFMS transcrite en droit français par l'arrêté du 20 septembre 2000.

NEOCATE a reçu un avis favorable de la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) et de la CEDAP (Commission interministérielle d'étude des produits destinés à une alimentation particulière) respectivement en 1998 et en 2000.

¹ 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 17/11/2014]

03.2. DESCRIPTION

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

Cette spécialité est sans glucose, sans lactose, sans saccharose, sans fructose, sans galactose, sans huile de soja et sans épaississant.

NEOCATE répond aux besoins nutritionnels du nourrisson de 0 à 1 an. Les apports énergétiques et protidiques de NEOCATE permettent de couvrir l'ensemble des besoins nutritionnels en cas d'alimentation exclusive ou de limiter les autres sources protidiques potentiellement allergisantes.

Composition nutritionnelle pour 100 g de produit :

	NEOCATE
<i>NUTRITMENTS</i>	
Valeur énergétique en kJ (kcal)	2020 (483)*
Equivalent protidique en g	13
Acides aminés totaux en g	15,5
Glucides en g	52,5*
Lipides en g	24,5*
Calcium en mg	475
Fer en mg	7,3

* Mise à jour de la composition par rapport à l'avis de la HAS du 16/12/2008, suite au changement imposé par la réglementation

Durée de conservation : 18 mois

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

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Source exclusive ou complémentaire de nutrition orale.

04 SERVICE RENDU

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

Dans son avis du 16 Décembre 2008 ², la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant de NEOCATE sur la base de :

- 5 études cliniques ouvertes, observationnelles, chez 163 enfants allergiques aux hydrolysats poussés de protéines (HPP) ou aux protéines de lait de vache et/ou polyallergiques alimentaires, ont évalué l'efficacité d'un régime à base d'acides aminés (NEOCATE ou NEOCATE ADVANCE³), pendant 10 jours à 19 mois selon les études.

² Avis de la Commission du 16 Décembre 2008 relatif à NEOCATE, HAS ; 2008. <http://www.has-sante.fr>

³ Formule de NEOCATE destinée aux enfants de 1 à 10 ans

- 2 études cliniques prospectives, comparatives, randomisées, en double aveugle, chez 118 enfants allergiques au lait de vache ont évalué l'efficacité de NEOCATE, pendant 6 à 9 mois.
- 1 étude de tolérance, contrôlée, double aveugle, chez 28 enfants allergiques au lait de vache et ayant une polyallergie alimentaire a évalué le potentiel allergénique de NEOCATE et de différentes formules d'HPP.

La Commission avait rendu un avis favorable pour l'inscription sous nom de marque de NEOCATE 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 Attendu (ASA) était de niveau II par rapport à la stratégie thérapeutique de prise en charge des allergies aux hydrolysats de protéines et des polyallergies alimentaires car NEOCATE permet d'éviter la mise sous nutrition parentérale de ces enfants.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Depuis la précédente évaluation, le dossier médico-technique comporte 2 nouvelles études cliniques spécifiques dans le cadre de la prise en charge des allergies aux protéines de lait de vache (PLV). Ces études ne sont pas conduites sur une population d'enfants intolérants aux hydrolysats poussés de protéines.

Etude Berni Canani et al.⁴ :

Elle est prospective, multicentrique et vise à évaluer l'effet de différentes stratégies diététiques sur l'acquisition de la tolérance des enfants ayant une allergie aux PLV. Elle porte sur 260 enfants (âge moyen : 5,92 mois) suivis 12 mois et répartis en 5 groupes :

- solution à base d'hydrolysats extensifs de lait de vache (EHCF, n=55),
- solution à base d'hydrolysats extensifs de lait de vache associée à un probiotique (EHCF + LGG, n=71),
- une formule d'hydrolysats à base de riz (RHF, n=46),
- une formule à base de soja (SF, n=55),
- une formule à base d'acides aminés (FAA, n=33 dont 16 avec NEOCATE).

Les critères de jugement portent sur une évaluation clinique, le test de provocation orale⁵ (TPO) à 6 mois et des tests cutanés (SPT – *Skin pricks test* / APT – *Atopy patch test*) avec le lait de vache.

Les données indiquent que l'acquisition de la tolérance aux PLV à 12 mois dépend notamment de la formule diététique avec de meilleurs résultats pour l'EHCF (coefficient $\beta = 1,48$; OR = 4,41 ; IC_{95%} [1,44 – 13,48], p=0,009) et l'EHCF + LGG (coefficient $\beta = 3,35$; OR = 28,62 ; IC_{95%} [8,72 – 93,93], p<0,001).

Les tests cutanés rapportent 96 et 97 patients positifs à l'inclusion respectivement avec le test SPT et le test APT, sans différence entre les groupes. A 6 mois de suivi, le pourcentage d'enfants positifs au SPT tend à diminuer dans tous les groupes sauf dans le groupe FAA et le nombre de sujets positifs à l'APT diminue dans tous les groupes sauf dans le groupe FAA (données chiffrées non précisées).

L'acquisition de la tolérance aux PLV est plus tardive avec le régime FAA, ce qui ne remet pas en cause son efficacité dans un régime d'éviction. Par ailleurs, ces résultats doivent être interprétés avec réserve car cette étude n'est pas randomisée et les groupes sont très hétérogènes en termes d'effectifs, ce qui peut rendre compte d'un manque de puissance statistique, notamment pour le groupe FAA, incluant NEOCATE. De plus, la gravité initiale de l'allergie des enfants n'est pas renseignée dans l'étude.

⁴ Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. J Pediatr. 2013 Sep;163(3):771-7

⁵ Administration toutes les 20 minutes à doses progressives de lait frais pasteurisé ou d'une solution d'acides aminés (placebo) et évaluation de la pression artérielle, des réactions cutanées, des symptômes gastro-intestinaux et des réactions respiratoires sur une échelle de 0 à 3 (0 – aucune à 3 réaction sévère) sur le centre jusqu'à 2 heures après la dernière administration puis par les parents sur 7 jours. L'épreuve est négative (tolérance acquise) si le patient est tolérant sur l'ensemble de la période d'observation.

Etude Borrelli et al.⁶ :

Elle est prospective et a pour objectif d'étudier la nature des reflux lors d'une épreuve de TPO chez des enfants ayant une allergie avérée aux PLV et suspectés d'avoir un reflux gastro-oesophagien (RGO). Elle porte sur 17 enfants (âge médian : 11 mois [5-24]) évalués sur une période de 48 heures. Les enfants sont sous formule à base d'acides aminés (NEOCATE) durant 24h puis sous lait de vache les 24h suivantes.

Les critères de jugement portent sur :

- le nombre d'épisodes de reflux, dont les reflux acides ($\text{pH} < 4$), faiblement acides ($4 < \text{pH} < 7$) et faiblement alcalins ($\text{pH} > 7$),
- le temps d'exposition de l'œsophage à un pH acide (% de temps avec $\text{pH} < 4$ sur 24h),
- le nombre d'épisodes longs (plus de 5 minutes) de reflux par 24h.

Les résultats principaux sont détaillés dans le tableau suivant, avec notamment un nombre total de reflux supérieur avec du lait de vache (105[58-127,5] que sous NEOCATE (65 [39-87,5]).

Médiane, Interquartiles	Période avec NEOCATE	Période avec lait infantile
Nombre total d'épisodes de reflux	65 [39 – 87,5]	105 [58 – 127,5] *
Acidité des épisodes de reflux		
Acides ($\text{pH} < 4$)	31 [9,5 – 44]	34 [14 – 41]
Faiblement acide ($4 < \text{pH} < 7$)	19 [13 – 26,5]	53 [38,5 – 60,5] *
Faiblement alcalin ($\text{pH} > 7$)	5 [3,5 – 10]	10 [2,5 – 15]
Reflux sur pH seul	9 [7 -16]	11 [5,5 – 15]
Temps d'exposition acide	3,4 $\pm$ 2,6	3,6 $\pm$ 2,7
Nombre d'épisodes longs	3 [1 – 3]	2 [1,5 – 2,5]

* $p < 0,001$ par rapport à la période sous NEOCATE

Outre le caractère non randomisé de cette étude, elle porte sur un faible effectif (17 patients). Par ailleurs, la conclusion majeure de cette étude est qu'il existe un sous-groupe de patients allergiques aux PLV avec suspicion de RGO dont l'exposition aux PLV augmente le nombre d'épisodes de reflux faiblement acides. L'intérêt des conclusions de cette étude semble limité au regard des revendications du demandeur.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

D'après les données transmises, il n'a pas été rapporté de cas de nutrivigilance des produits concernés.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, les nouvelles données cliniques fournies ne sont pas spécifiques de l'indication revendiquée pour le renouvellement d'inscription. Elles ne remettent pas en cause les conclusions antérieures de la Commission quant à l'intérêt de NEOCATE. Aucun événement de nutrivigilance n'est par ailleurs rapporté.

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

⁶ Borrelli O, Mancini V, Thapar N, Giorgio V, Elawad M, Hill S, et al. Cow's milk challenge increases weakly acidic reflux in children with cow's milk allergy and gastroesophageal reflux disease. J Pediatr. 2012 Sep;161(3):476-481

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, notamment⁷.

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.

NEOCATE est 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 des nouvelles données disponibles, la Commission confirme l'intérêt thérapeutique de NEOCATE 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.

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%⁸.

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 vache⁹.

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.

⁸ 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

⁹ 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

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%¹⁰.

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.

NEOCATE répond à un besoin couvert par une autre formule à base d'acides aminés, inscrite sur la LPPR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les formules à base d'acides aminés telles que NEOCATE 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 Rendu par NEOCATE est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission retient 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.

05 ÉLEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

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.

¹⁰ 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

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le compareur retenu est la stratégie thérapeutique de prise en charge des allergies aux hydrolysats de protéines et des polyallergies alimentaires, incluant notamment le lait maternel.

06.2. NIVEAU D'ASR

NEOCATE est un aliment disponible dans l'arsenal du traitement diététique des allergies concernées après échec des hydrolysats poussés de protéines.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration modérée du service rendu (ASR 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.

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 %¹¹. 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 protéines¹⁰.

La population cible pouvant bénéficier de NEOCATE (enfants de moins de un an) serait au maximum de 2000 enfants.

¹¹ Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2014 Feb;133(2):291-307