

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

02 décembre 2014

CONCLUSIONS

NEOCATE ACTIVE, aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales

Demandeur : NUTRICIA Nutrition clinique (France)

Fabricant : SHS International Ltd. (Royaume Uni)

NEOCATE ACTIVE, boîte de 15 sachets de 63g

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 1 an 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 1 an à 18 ans.
Service Rendu (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 retenu :	NEOCATE ADVANCE
Amélioration du SR :	ASA de niveau V (absence d'amélioration)
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Aucune étude clinique spécifique de la formule NEOCATE ACTIVE.
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 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande 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 ACTIVE

Sachet de 63 g, conditionné en boîte de 15

01.2. INDICATIONS REVENDIQUEES

L'indication revendiquée est le traitement des allergies aux hydrolysats de protéines (allergies aux hydrolysats poussés de protéines, polyallergies alimentaires) en tant que source complémentaire de nutrition pour les besoins nutritionnels en particulier en calcium et en fer des enfants de 1 an à 10 ans et jusqu'à 18 ans dans le cadre de la prise en charge d'une œsophagite à éosinophiles.

01.3. COMPAREUR REVENDIQUE

NEOCATE ADVANCE

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

Deux produits de la même gamme, NEOCATE et NEOCATE ADVANCE ont été évalués pour la première fois par la Commission en 2008. Leur 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 ACTIVE est conforme à la Directive 1999/21/CE du 25 Mars 1999 (JOCE du 7 avril 1999) relative aux ADDFMS transcrite en droit français par l'arrêté du 20 septembre 2000.

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

03.2. DESCRIPTION

NEOCATE ACTIVE 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.

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]

NEOCATE ACTIVE répond aux besoins nutritionnels de l'enfant de 1 à 10 ans et jusqu'à 18 ans, en complément d'une alimentation visant à supprimer certains aliments protidiques.

Composition nutritionnelle pour 100 g de produit :

	NEOCATE ACTIVE
<i>NUTRITMENTS</i>	
Valeur énergétique en kJ (kcal)	1992 (475)
Equivalent protidique en g	13,1
Acides aminés totaux en g	15,7
Glucides en g	54
Lipides en g	23
Calcium en mg	453
Fer en mg	6,2

Durée de conservation : 18 mois

Après ouverture, le sachet doit être utilisé dans les 2-3 jours.

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

Le dossier médico-technique ne repose sur aucune étude clinique spécifique de NEOCATE ACTIVE.

NEOCATE ACTIVE correspond à une composition proche de celle de NEOCATE ADVANCE, enrichie en fer et en calcium. A volume égal, NEOCATE ACTIVE apporte des teneurs en calcium et en fer doubles de celles de NEOCATE ADVANCE. Le tableau suivant montre la comparaison des compositions de NEOCATE ACTIVE et NEOCATE ADVANCE pour 100 g de produit :

	NEOCATE ACTIVE	NEOCATE ADVANCE
<i>NUTRITMENTS</i>		
Valeur énergétique en kJ (kcal)	1992 (475)	1683 (400)
Equivalent protidique en g	13,1	10
Acides aminés totaux en g	15,7	12
Glucides en g	54	58,5
Lipides en g	23	14
Calcium en mg	453	200
Fer en mg	6,2	2,48

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 16 Décembre 2008², la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant de NEOCATE ADVANCE sur la base de :

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

- 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 ADVANCE), pendant 10 jours à 19 mois selon les études.
- 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 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 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 ADVANCE permet d'éviter la mise sous nutrition parentérale de ces enfants.

04.1.1.2. DONNEES TRANSMISES

En termes de besoins nutritionnels, le dossier médico-technique mentionne notamment les recommandations suivantes :

- Le Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie indique qu'une supplémentation, en particulier en calcium, en fer et en vitamine D, peut être nécessaire au cours d'un régime d'éviction,³
- L'*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)* recommande pour les enfants âgés de plus d'un an, un avis nutritionnel individualisé, prenant en compte en particulier les besoins en protéines, calcium, vitamine D et vitamine A, indiquant qu'une supplémentation peut être nécessaire au cours des régimes d'éviction.⁴

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

D'après les données transmises, il n'a pas été rapporté de cas de nutrivigilance de NEOCATE ACTIVE, ni des produits antérieurement distribués dans cette gamme.

Au total, les données disponibles ne sont pas spécifiques de NEOCATE ACTIVE. La Commission a trouvé un intérêt, dans les indications revendiquées, à NEOCATE ACTIVE, de composition proche de NEOCATE ADVANCE et supplémenté en fer et en calcium. Aucun événement de nutrivigilance n'est par ailleurs rapporté.

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).

³ 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.

⁴ S. Koletzko, yB. Niggemann, zA. Arato, SJ.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

- 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, notamment³.

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.

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)⁵. 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 suivants⁶ :

- 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. NEOCATE ACTIVE répond aux besoins nutritionnels de l'enfant, en tant que source complémentaire d'alimentation.

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.

NEOCATE ACTIVE est utilisé pour une prise en charge diététique :

- *des allergies aux protéines de lait de vache ou des polyallergies alimentaires, chez l'enfant de 1 an 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 jusqu'à 18 ans.*

Il peut être utilisé en 1^{ère} intention en cas d'anaphylaxie et de retard de croissance sévère avec troubles digestifs majeurs.

⁵ 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

⁶ Godat S, Moradpour D, Schoepfer A. Œsophagites à éosinophiles: mise à jour 2011. Revue médicale suisse 2011 ; 7 :1678-82

NEOCATE ACTIVE constitue une alternative aux régimes alimentaires d'éviction, en tant que source complémentaire de nutrition.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu de sa composition, NEOCATE ACTIVE a le même intérêt que NEOCATE ADVANCE.

Sa formulation enrichie en fer et en calcium limite son utilisation à une source complémentaire de nutrition chez les enfants carencés en fer et en calcium.

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 %¹⁴. En France, cette prévalence est de l'ordre de 2,5%⁷.

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 vache⁸.

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%⁴.

Par ailleurs, l'incidence des œsophagites à éosinophiles est estimée entre 6 et 10 pour 100 000 personnes⁶.

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.

Dans les cas d'œsophagites à éosinophiles, NEOCATE ACTIVE 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 ACTIVE répond à un besoin couvert par NEOCATE ADVANCE, inscrit sur la LPPR.

⁷ 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

⁸ 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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les formules à base d'acides aminés telles que NEOCATE ACTIVE 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 ACTIVE 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 suivantes :

1°/ 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 :

- Allergies aux hydrolysats poussés de protéines,
- Polyallergies alimentaires ;

2°/ 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 1 an 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. COMPARATEUR RETENU

NEOCATE ADVANCE

06.2. NIVEAU D'ASA

NEOCATE ACTIVE est un aliment disponible dans 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.

En l'absence d'études cliniques spécifiques, la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport à NEOCATE ADVANCE.

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 %⁹. Environ 10 % des enfants allergiques aux protéines de lait de vache sont également allergiques aux hydrolysats de protéines⁸.

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 7,8 millions d'enfants âgés de 1 à 10 ans (dont 1,5 million 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 ADVANCE 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 2009¹⁰, 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 ADVANCE serait d'au maximum 1 100.

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

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

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

⁹ Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2014 Feb;133(2):291-307

¹⁰ 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