

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

18 octobre 2016

Faisant suite à l'examen du 18 octobre 2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 18 octobre 2016.

CONCLUSIONS

NUTRAMIGEN PURAMINO, aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales

Demandeur : MEAD-JOHNSON NUTRITION (France)

Fabricant : MEAD-JOHNSON NUTRITIONALS (Etats Unis)

NUTRAMIGEN PURAMINO, poudre en boîte de 400 g

Indications retenues :	Diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de 1 an à 10 ans , dans les pathologies suivantes : - Allergies aux hydrolysats poussés de protéines, - Polyallergies alimentaires <i>NUTRAMIGEN PURAMINO est inscrit sur la LPPR chez les enfants de moins de 1 an.</i>
Service Attendu (SA) :	Suffisant , compte tenu du caractère de gravité de l'allergie aux protéines de lait de vache, des polyallergies alimentaires
Comparateur(s) retenu(s) :	NEOCATE ADVANCE et NEOCATE ACTIVE
Amélioration du SA:	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 NUTRAMIGEN PURAMINO
---------------------	--

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 3 000 enfants

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions 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) : demande d'extension de l'indication **aux enfants de 1 à 10 ans**.

01.1. MODELES ET REFERENCES

NUTRAMIGEN PURAMINO

Poudre, conditionné en boîte de 400 g

01.2. CONDITIONNEMENT

Carton de 6 boîtes

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes : Diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants **de 1 an à 10 ans**, dans les pathologies suivantes :

- Allergies aux hydrolysats poussés de protéines,
- Polyallergies alimentaires

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont NEOCATE ADVANCE et NEOCATE ACTIVE.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

NUTRAMIGEN PURAMINO a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 05/05/2015¹. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription dans le « 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. ».

Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 08/09/2016 (Journal officiel du 13/09/2016) : NUTRAMIGEN PURAMINO.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

¹ Avis de la Commission du 05/05/2015 relatif à NUTRAMIGEN PURAMINO, aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales. HAS; 2015. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2034982/fr/nutramigen-puramino

² Arrêté du 08/09/2016 relatif à l'inscription de NUTRAMIGNE PURAMINO de la société MEAD JOHNSON NUTRITION au chapitre 1er du titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 13/09/2016. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 26/09/2016]

NUTRAMIGEN PURAMINO 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.

NUTRAMIGEN PURAMINO a été notifié à la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) en janvier 2015.

Un dossier concernant NUTRAMIGEN PURAMINO a été déposé auprès de l'ANSES. L'avis sur ce produit n'a pas encore été rendu à cette date.

03.2. DESCRIPTION

NUTRAMIGEN PURAMINO est composé d'acides aminés élémentaires, de glucides et de lipides. Il ne comporte aucun élément antigénique, ni lactose, ni saccharose.

Les lipides représentent 46% de l'apport énergétique total de NUTRAMIGEN PURAMINO.

NUTRAMIGEN PURAMINO est une évolution de NUTRAMIGEN AA, déjà inscrit sur la LPPR et destiné à le remplacer.

Composition de NUTRAMIGEN PURAMINO pour 100 g de poudre :

	NUTRAMIGEN PURAMINO
Valeur énergétique kJ (kcal)	2092 (498)
Equivalent protidique en g	13,9
Acides aminés libres en g	16,8
Glucides en g	53 (43%)
Lipides en g	26 (46%)
dont :	
- saturés, g	10
- acide linoléique, g	4,3
- acide α -linolénique, mg	400
- acide arachidonique, mg	169
- acide docosahexaénoïque, mg	85
Vitamine A μ g ER (équivalent rétinol)	450
Vitamine D μ g	6,3
Calcium (mg)	470
Fer (mg)	8,9

Poudre à reconstituer (boite de 400g)

Durée de conservation : 15 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 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 DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 05/05/2015¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant de NUTRAMIGEN PURAMINO, avec une ASA de niveau V par rapport à NEOCATE, sur la base des résultats de l'étude post-inscription demandée en 2010 pour NUTRAMIGEN AA par la Commission. Les résultats portaient sur les données de suivi de nourrissons allergiques aux protéines de lait de vache et qui ont une cassure de la courbe de poids suggérant une intolérance aux protéines des préparations à base d'hydrolysats poussés de protéines.

Au vu des modifications entre NUTRAMIGEN AA et NUTRAMIGEN PURAMINO, la Commission a accepté la transposabilité des données portant sur NUTRAMIGEN AA en faveur de NUTRAMIGEN PURAMINO et recommandait la prise en charge de NUTRAMIGEN PURAMINO dans l'indication suivante :

« 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. ».

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

La demande s'appuie sur 2 études cliniques non spécifiques, et les recommandations professionnelles disponibles.

▸ Etudes cliniques

- L'étude Berni³ *et al.* est un essai contrôlé randomisé versus placebo (NEOCATE) qui a pour objectif l'évaluation d'une formule à base d'acide aminées (SINEALL, Humana) non inscrite sur la LPPR. Cette étude n'a, par ailleurs, pas été conduite sur une population d'enfants intolérants aux hydrolysats poussés de protéines. Compte tenu de l'objectif de l'étude et du champ d'indication, cette étude n'a pas été retenue, son intérêt étant très limité pour appuyer la revendication du demandeur.

- L'étude Sicherer⁴ *et al.* est une étude vise à évaluer une formule à base d'acide aminées (ELECARE, Abbott) non inscrite sur la LPPR.

Cette étude a évalué chez 31 enfants avec allergie aux protéines de lait de vache ou pollyallergie alimentaire l'efficacité et l'innocuité du produit ELECARE sur un suivi de 4 mois. Compte tenu de l'objectif de l'étude, cette étude n'a pas été retenue, son intérêt étant très limité pour appuyer la revendication du demandeur.

³ Berni Canani R, Nocerino R, Leone L, Costanzo M Di, Terrin G, Passariello A, et al. Tolerance to a new free amino acid-based formula in children with IgE or non-IgE-mediated cow's milk allergy: a randomized controlled clinical trial. BMC Pediatr; 2013;13(24):1–6

⁴ Sicherer SH, Noone SA, Koerner CB, Christie L, Burks AW, Sampson HA. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. J Pediatr. 2001;138:688–93.

► Recommandations

En termes de besoin nutritionnel, le dossier médico-technique mentionne notamment les recommandations suivantes concernant la prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache chez des enfants de plus de 1 an :

- 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,
- 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.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude clinique spécifique à NUTRAMIGEN PURAMINO n'est disponible. Le demandeur souligne dans son dossier l'adéquation nutritionnelle de la formule de NUTRAMIGEN PURAMINO à base d'acides aminés par rapport notamment aux apports nutritionnels conseillés, pour répondre aux besoins nutritionnels des enfants de 1 à 10 ans comme source exclusive ou complémentaire d'une nutrition orale.

04.1.1.4. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Aucune donnée de nutrivigilance concernant NUTRAMIGEN PURAMINO n'est disponible.

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 hydrolysat par un autre, en raison de fréquentes allergies croisées) une formule à base d'acides aminés est indiquée pour faire disparaître le risque d'accidents anaphylactiques aigus graves et potentiellement mortels, pour permettre la disparition des symptômes digestifs et extra-digestifs et la reprise de la croissance par la normalisation de l'apport protéique et énergétique et pour permettre d'attendre l'apparition d'une tolérance.

La formule d'acides aminés peut être utilisée en 1^{ère} intention en cas d'anaphylaxie, de retard de croissance sévère et de colite hémorragique, notamment⁵.

Chez les enfants de 1 à 10 ans, les formules à base d'acides aminés ou les régimes d'éviction 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,

⁵ 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.

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.

NUTRAMIGEN PURAMINO est indiqué dans le traitement des allergies aux protéines de lait de vache de l'enfant jusqu'à 10 ans, ou des polyallergies alimentaires, après échec des hydrolysats poussés de protéines.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu de la composition du produit, et malgré l'absence de données cliniques spécifiques la Commission estime que NUTRAMIGEN PURAMINO a un intérêt dans le diagnostic et le traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de 1 an à 10 ans, 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, 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...).

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 %⁵. En France, cette prévalence est de l'ordre de 2,5%⁶.

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 vache⁷.

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%⁸.

⁶ 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

⁷ 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

⁸ Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, 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;55(2):221-9

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.

Il existe d'autres produits inscrits sur la LPPR (NEOCATE ACTIVE et NEOCATE ADVANCE), susceptibles d'être utilisés en cas d'allergie aux HPP dans la même indication.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

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

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu par NUTRAMIGEN PURAMINO est suffisant pour son inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications suivantes : Diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de 1 an à 10 ans, dans les pathologies suivantes :

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

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

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

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

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

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Les comparateurs retenus sont les autres produits inscrits sur la LPPR dans l'extension d'indication revendiquée : NEOCATE ADVANCE et NEOCATE ACTIVE

06.2. NIVEAUX D'ASA

Aucune étude comparative ne permet de comparer NUTRAMIGEN PURAMINO à NEOCATE ADVANCE et NEOCATE ACTIVE.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport à NEOCATE ADVANCE et NEOCATE ACTIVE.

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. 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 protéines⁶.

La population cible pouvant bénéficier de NUTRAMIGEN PURAMINO chez les enfants de moins de un an serait au maximum de 2000 enfants¹.

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.

La population cible pouvant bénéficier de NUTRAMIGEN PURAMINO dans l'indication revendiquée chez les enfants de 1 à 10 ans serait au maximum de 3 000 enfants.

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