

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

21 novembre 2017

Faisant suite à l'examen du 21/11/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 21/11/2017.

CONCLUSIONS

ALFAMINO, aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour nutrition orale

Demandeur : NESTLE HEALTH SCIENCE (France)

Fabricant : NESTLE Suisse S.A (Suisse)

ALFAMINO, poudre en boîte de 400g

Indications retenues :	Diagnostic et traitement de l’allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de 0 à 10 ans , dans les pathologies suivantes : - Allergies aux hydrolysats poussés de protéines, - Polyallergies alimentaires.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , compte tenu du caractère de gravité de l’allergie aux hydrolysats poussés de protéines et des polyallergies alimentaires.
Comparateur(s) retenu(s) :	Produits de la gamme NEOCATE inscrits sur la LPPR
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 prospective, randomisée multicentrique en cross-over et double aveugle sur 37 enfants de 0 à 12 ans, suivis jusqu'à 25 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 :	Celles définies sur la LPPR pour ce type d'aliments, 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 :	A ce jour, au maximum 5 300 enfants par an

Avis 1 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, REFERENCES ET CONDITIONNEMENT

ALFAMINO

Poudre, conditionné en boîte de 400 g

01.2. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications de diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de 0 à 10 ans dans les pathologies suivantes :

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

01.3. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Gamme NEOCATE, incluant NEOCATE, NEOCATE ADVANCE et NEOCATE ACTIVE, inscrits sur la LPPR.

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, 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.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Sans objet s'agissant d'un ADDFMS.

ALFAMINO 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.

ALFAMINO a été notifié à la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) en septembre 2017.

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

03.2. DESCRIPTION

Le produit ALFAMINO est un ADDFMS composé d'acides aminés synthétiques, de glucides et de lipides. Cette spécialité est sans lactose et sans gluten. Les lipides représentent 44% de l'apport énergétique total d'ALFAMINO.

Composition d'ALFAMINO pour 100 g de poudre :

	ALFAMINO
Valeur énergétique en kJ (kcal)	2105 (503)
Equivalent protidique en g	13,3 (11% kcal)
Acides aminés totaux en g	15,3
Glucides en g	57 (45% kcal)
Lipides en g	24,6 (44% kcal)
Calcium en mg	410
Fer en mg	5
Vitamine A (µg ER-équivalent rétinol)	660
Vitamine D (µg)	7,5

Durée de conservation : 24 mois

Toute boîte entamée doit être consommée dans les 3 semaines qui suivent 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

La demande repose sur 2 études cliniques publiées^{2,3} et menées aux Etats-Unis.

L'étude Corkins *et al.* comportant un grand nombre de sorties d'étude (soit 44% de manquantes), elle n'a pas été retenue.

Etude Nowak-Węgrzyn *et al.*, 2015 :

Les résultats de cette étude sont détaillés dans le résumé tabulé en annexe.

Il s'agit d'une étude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique (10 centres), en cross-over et double aveugle. L'objectif est d'évaluer l'hypoallergénicité et la tolérance de la formule d'acides aminés (FAA) ALFAMINO, comparativement à NEOCATE, chez des enfants âgés de 2 mois à 12 ans, ayant une allergie avérée aux protéines de lait de vache (APLV). La population d'analyse en intention de traiter (ITT) comporte 37 sujets (âge moyen = 4,6± 3,7 ans [0-13]) répartis dans le groupe contrôle recevant NEOCATE puis ALFAMINO (n = 19) et dans le groupe ALFAMINO recevant ALFAMINO suivi de NEOCATE

² Nowak-Węgrzyn A, Czerkies LA, Collins B, Saavedra JM. Evaluation of hypoallergenicity of a new, amino acid-based formula. Clin Pediatr (Phila). 2015 Mar;54(3):264-72

³ Corkins M, Czerkies LA, Storm HM, Sun S, Saavedra JM. Assessment of Growth of Infants Fed an Amino Acid-Based Formula. Clin Med Insights Pediatr. 2016 Feb 4;10:3-9

(n = 18). L'analyse en per protocole (PP) porte sur 33 enfants (groupe contrôle : n = 17 / groupe ALFAMINO : n = 16). Le suivi maximal est de 25 jours.

Le critère de jugement principal est le nombre de réactions allergiques pendant les 2 tests de provocation orale réalisés lors des visites 1 (5 à 9 jours après inclusion) et 2 (2 à 7 jours après la visite 1).

Dans les populations PP et ITT, les principaux résultats ne rapportent aucune réaction allergique quelle que soit le groupe et la formule considérés.

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, multicentrique (6 centres actifs sur 10), en cross-over et en double aveugle (parents / aidants, investigateurs). Le critère de jugement principal est cohérent avec ceux décrits dans la littérature pour évaluer l'hypoallergénicité d'une formule. Le calcul du nombre de sujets nécessaires est indiqué, bien que réalisé en tenant compte d'un taux de perdus de vue élevé (20%) au vu du suivi court de cette étude. La méthode de randomisation est également renseignée.

Le faible effectif de cette étude (n = 33 dans la population PP) par rapport à celui calculé *a priori* (n = 64) constitue sa principale limite. Le critère de jugement principal a été évalué sur un suivi court (entre 7 et 16 jours). De plus, les critères d'inclusion n'indiquent pas que la population d'étude porte sur des enfants allergiques aux hydrolysats poussés de protéines.

A noter, cette étude est financée et publiée par le fabricant. Par ailleurs, elle porte sur une version de la formule ALFAMINO destinée au marché américain (enrichie en triglycérides à chaînes moyennes et en protéines).

04.1.1.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Dans l'étude Nowak-Wegrzyn *et al.*, aucun événement indésirable grave n'a été rapporté. De même, aucun EI n'a été rapporté aux visites 1 et 2.

Entre les visites 1 et 2, deux EI ont été rapportés :

- 1 cas d'urticaire durant 1 jour, 3 jours après le 1^{er} test de provocation orale avec ALFAMINO : jugé non lié ;
- 1 cas de toux avec écoulement nasal, durant 8 jours, 3 jours avant le 1^{er} test de provocation orale avec NEOCATE : jugé non lié.

Au cours de l'étude en ouvert à domicile, deux EI ont été rapportés:

- 1 cas d'infection respiratoire des voix hautes, sans lien avec la formule ALFAMINO, résolu dans les 6 jours.
- 1 cas de douleur abdominale modérée, probablement lié à la formule ALFAMINO, survenu sur 4 jours différents de l'étude en ouvert et résolu à chaque fois le jour même de son apparition.

En dehors des événements indésirables décrits dans l'étude, les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent de 2012 à 2017 :

- à l'international un taux cumulé d'événements indésirables de 0,013% ;
- en Europe un taux cumulé d'événements indésirables de 0,003%.

Les événements recensés portent principalement sur des cas de diarrhée, réaction allergique, vomissement, changement de couleur des selles. Aucun des événements n'a nécessité une hospitalisation.

Au total, compte tenu des limites méthodologiques de l'étude soutenant la demande, notamment du faible effectif et du suivi court, les données cliniques fournies ne permettent pas de conclure sur l'intérêt spécifique d'ALFAMINO. Toutefois, cette étude rapporte des résultats en faveur d'une hypoallergénicité de la formule ALFAMINO (aucune réaction allergique observée) chez des enfants âgés de 0 à 12 ans.

Par ailleurs, la composition d'ALFAMINO est similaire à celle des formules d'acides aminés inscrites sur la LPPR.

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 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, notamment⁴.

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.

ALFAMINO est destiné à être utilisé dans le traitement des allergies aux protéines de lait de vache de l'enfant de 0 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 similaire d'ALFAMINO à celle des mélanges d'acides aminés pris en charge et de l'intérêt thérapeutique de ce type de formules dans l'éviction totale du lait de vache, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à cette formule dans les indications de diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de 0 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 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,

⁴ 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.

diarrhée aigüe...) 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. ÉPIDÉMIOLOGIE 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%⁵.

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 vache⁶.

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%⁷.

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.

ALFAMINO répond à un besoin couvert par d'autres formules à base d'acides aminés, inscrites sur la LPPR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les formules à base d'acides aminés telles qu'ALFAMINO 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 ALFAMINO 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, dans les indications suivantes : diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de 0 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.

⁵ 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

⁶ 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

⁷ 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

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. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Compte tenu de la composition similaire d'ALFAMINO à celle des produits NEOCATE, la Commission retient les produits de la gamme NEOCATE inscrits sur la LPPR comme comparateurs.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Les données cliniques fournies ne permettent pas d'établir l'intérêt spécifique d'ALFAMINO par rapport aux produits de la gamme NEOCATE.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux produits de la gamme NEOCATE inscrits sur la LPPR.

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 l'ordre de 2,5 %⁷ en France. Environ 10 % des enfants allergiques aux protéines de lait de vache sont également allergiques aux hydrolysats de protéines⁶.

- **Enfants de 0 à 1 an :**

Au 1^{er} janvier 2017, on recense environ 750 000 enfants de moins d'un an en France. Le nombre d'enfants allergiques au lait de vache est donc de l'ordre de 19 000, parmi lesquels, 10%, soit **1 900 enfants**, sont allergiques aux hydrolysats poussés de protéines.

- **Enfants de 1 à 10 ans :**

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.

Au 1^{er} janvier 2017, la France compte environ 8,2 millions d'enfants âgés de 1 à 10 ans (dont 1,5 million entre 1 et 3 ans). Le nombre d'enfants allergiques au lait de vache et intolérants aux hydrolysats poussés de protéines est donc estimé à **3 400 au maximum** dans cette tranche d'âge.

A ce jour, la population cible pouvant bénéficier d'ALFAMINO dans l'indication revendiquée chez les enfants de 0 à 10 ans serait d'au maximum 5 300 enfants par an.

Référence	Nowak-Wegrzyn A., Czerkies LA, Collins B et al. Evaluation of hypoallergenicity of a new, amino acid-based formula. Clin Pediatr (Phila). 2015;54(3):264-72.
Type de l'étude	Etude clinique en cross-over, multicentrique, randomisée, en double aveugle
Date et durée de l'étude	Recrutement : entre août et septembre 2012
Objectif de l'étude	Objectif principal : évaluer l'hypoallergénicité de la FAA ALFAMINO par rapport à la FAA NEOCATE chez des enfants âgés de 2 mois à 12 ans, avec un diagnostic documenté d'APLV dans les 6 mois précédents l'inclusion, sans autre problème de santé. Objectif secondaire : évaluer la tolérance gastro-intestinale et la survenue d'évènements indésirables d'origine potentiellement allergique, pendant la période en ouvert d'au moins une semaine.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> - Naissance à terme (≥ 36 semaines de gestation) ; - Enfants âgés de 2 mois à 12 ans à l'inclusion ; - APLV documentée dans les 6 mois avant l'inclusion (symptômes d'allergie à la suite d'une exposition à du lait ou à un aliment contenant du lait et IgE sérique spécifique du lait $> 0,7$ kIU/L ou Prick test cutané positif (papule ≥ 5 mm) ; ou test de provocation orale déclenchant une réaction allergique immédiate ; ou tests de laboratoire hautement prédictifs d'une réactivité clinique au lait : IgE sérique spécifique du lait ≥ 15 kIU/L ou ≥ 5 kIU/L pour un enfant âgé de moins de 1 an ou Prick test cutané positif avec papule ≥ 10 mm) ; - Enfants en bonne santé mis à part l'APLV ; - Les sujets atteints d'asthme, de dermatite atopique et/ou de rhinite devaient avoir été bien contrôlés ; - Consentement du représentant légal. <u>Critères d'exclusion :</u> - Enfants sous allaitement maternel à l'inclusion ou pendant l'étude ; - Toutes anomalies chromosomiques ou congénitales majeures ; - Toutes maladies gastro-intestinales majeures ou autres que l'APLV ; - Maladies chroniques (convulsions, maladie pulmonaire chronique, problèmes cardiaques (à l'exception du souffle

	au cœur) ; - Déficit immunitaire ; - Utilisation d'anti-histaminiques dans les 7 jours précédant le premier test de provocation orale (à l'exception des gouttes) ; - Utilisation de stéroïdes par voie orale dans les 14 jours précédant l'inclusion (à l'exception des corticoïdes topiques ou par voie nasale) ; - Asthme instable ; - Eczéma sévère non contrôlé ; - Réaction anaphylactique sévère au lait dans les 2 dernières années ; - Réaction anaphylactique sévère à l'allaitement maternel dans les 2 dernières années ; - Patients participant simultanément à une étude concurrente ; - Patients, qui après évaluation par l'investigateur, ne pourront pas respecter le protocole.
Cadre et lieu de l'étude	Etats-Unis : 10 centres
Produits étudiés	- Test : ALFAMINO - Contrôle : NEOCATE
Critère de jugement principal	Nombre de réactions allergiques pendant les 2 tests de provocation orale vs contrôle avec la formule testée (Visites 1 et 2)
Critères de jugement secondaires	Les critères de jugement secondaires étaient la tolérance gastro-intestinale et la prise de formule enregistrées pendant l'étude en ouvert à domicile : - Prise d'aliments : enregistrement par les parents de tous les aliments solides et liquides consommés pendant les 2 jours précédant le test de provocation (visites 1 et 2) et la visite 3 pour confirmer l'adhésion au régime d'élimination de tout aliment au lait de vache. - Tolérance : évaluation sur la base des enregistrements quotidiens effectués par les parents pendant 7 à 9 jours entre la visite 2 et la visite 3. - Prise de la formule : volume de formule pris à chaque repas, mesuré par les parents, pendant 7 à 9 jours entre la visite 2 et la visite 3. - Caractéristiques des selles : enregistrement quotidien par les parents pendant 7 à 9 jours entre la visite 2 et la visite 3 de la fréquence des selles (nombre de selles pendant 24 h), de la couleur prédominante (jaune, verte, marron, noire), de la consistance prédominante (dure, moulée, molle, liquide) et de l'odeur (normale ou inhabituelle) - Autres signes cliniques : absence ou présence de flatulences (notées rares, parfois ou fréquentes)

	lorsqu'elles étaient présentes) ; absence ou présence de régurgitations (notée occasionnelles quand elles étaient ≤ 5 par jour et fréquentes quand elles étaient > 5 par jour) ; présence ou absence de vomissements (enregistrement du nombre de vomissements par jour) - Symptômes d'origine potentiellement allergique : Evaluation de l'occurrence et de la durée de ce type de symptômes (éruption, démangeaisons, respiration sifflante) à la visite 3 par l'investigateur ou l'équipe de recherche lors d'un entretien avec le parent. - EI et EI graves rapportés : évaluation à chaque visite par l'investigateur. Les informations concernant l'état de santé des patients entre chaque visite étaient enregistrées par les parents et transmises à l'investigateur.
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	A partir d'une méthode exacte pour l'obtention des intervalles de confiance dans une proportion binomiale, pour 45 enfants sans réactions allergiques, une taille d'échantillon de 46 enfants démontrerait un taux d'enfants sans réaction allergique d'au moins 90 % dans un intervalle de confiance à 95%. La taille maximale de l'échantillon ajustée, en supposant une fonction linéaire avec une analyse intermédiaire à une fraction d'information $t = 0,6957$ est de 51. En tenant compte d'un taux de sortie d'étude de 20%, le nombre d'enfants requis pour cette étude est de 64.
Méthode de randomisation	Randomisation selon un ratio 1 :1 dans l'un des 2 groupes de traitement
Méthode d'analyse des résultats	Analyse de l'efficacité et de la tolérance : Population ITT et PP Etude en ouvert à domicile : Population PP Réalisation d'une analyse intermédiaire (prévue au protocole) ↳ prise en compte du l'inflation du risque alpha (méthode Lan et DeMets)
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Population ITT : 37 nourrissons et enfants : • Groupe 1 => ALFAMINO suivi du contrôle NEOCATE : 18 dont 2 sorties de l'étude pendant le 1^{er} test de provocation orale en raison du goût de la formule • Groupe 2 => contrôle NEOCATE suivi d'ALFAMINO :19 dont 2 sorties de l'étude pendant le 1^{er} test de provocation orale en raison du goût de la formule ou du souhait de sortir de l'étude Population PP : 33 nourrissons : • 16 dans le groupe 1 ; • 17 dans le groupe 2.
Durée du suivi	- 1er test de provocation orale (visite 1) 5 à 9 jours

	après l'inclusion, avec ALFAMINO ou NEOCATE - 2^{ème} test de provocation orale 2 à 7 jours plus tard (visite 2) en échangeant les formules testées dans chaque bras - Etude en ouvert à domicile avec ALFAMINO pendant 7 à 9 jours (visite 3).																																																																																																																																				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th></th><th>Groupe 1 (ALFAMINO puis NEOCATE)</th><th>Groupe 2 (NEOCATE puis ALFAMINO)</th><th>Total</th></tr><tr><th></th><th>N = 18</th><th>N = 19</th><th>N = 37</th></tr><tr><td>Age gestationnel* (semaines)</td><td>38,78±1,896</td><td>39,42±1,346</td><td>39,11±1,646</td></tr><tr><td>Age à l'inclusion* (années)</td><td>4,67±4,243</td><td>4,47±3,186</td><td>4,57±3,686</td></tr><tr><td colspan="4">Répartition par tranche d'âge à l'inclusion** n (%)</td></tr><tr><td><1</td><td>3 (16,7%)</td><td>2 (10,5%)</td><td>5 (13,5%)</td></tr><tr><td>1-5</td><td>10 (55,6%)</td><td>10 (52,6%)</td><td>20 (54,1%)</td></tr><tr><td>6-12</td><td>4 (22,2%)</td><td>7 (36,8%)</td><td>11 (29,7%)</td></tr><tr><td>>12</td><td>1 (5,6%)</td><td>0 (0%)</td><td>1 (2v7%)</td></tr><tr><td colspan="4">Genre n (%)</td></tr><tr><td>Garçons</td><td>12 (66,7%)</td><td>6 (31,6%)</td><td>18 (48,6%)</td></tr><tr><td>Filles</td><td>6 (33,3%)</td><td>13 (68,4%)</td><td>19 (51,4%)</td></tr><tr><td colspan="4">Ethnie n (%)</td></tr><tr><td>Asiatique</td><td>1 (5,6%)</td><td>1 (5,3%)</td><td>2 (5,4%)</td></tr><tr><td>Noire</td><td>1 (5,6%)</td><td>3 (15,8%)</td><td>4 (10,8%)</td></tr><tr><td>Caucasien</td><td>10 (55,6%)</td><td>1 1 (57,9 %)</td><td>21 (56,8%)</td></tr><tr><td>Hispanique</td><td>5 (27,8%)</td><td>3 (15,8%)</td><td>18 (21,6%)</td></tr><tr><td>Autres</td><td>1(5,6%)</td><td>1(5,3 %)</td><td>2 (5,4%)</td></tr><tr><td colspan="4">Antécédents d'allergie</td></tr><tr><td colspan="4">Conditions allergiques n (%)</td></tr><tr><td>Rhinite allergique/ rhume des foins</td><td>13 (72,2%)</td><td>11 (57,9%)</td><td>24 (64,9%)</td></tr><tr><td>Asthme</td><td>10 (55,6%)</td><td>8 (42,1%)</td><td>18 (48,6%)</td></tr><tr><td>Dermatite atopique/ Eczema</td><td>13 (72,2%)</td><td>12 (63,2%)</td><td>25 (67,6%)</td></tr><tr><td>Autres</td><td>2 (11,1%)</td><td>4 (21,1%)</td><td>6 (16,2%)</td></tr><tr><td colspan="4">Réaction anaphylactique au lait n (%)</td></tr><tr><td>Oui</td><td>6 (33,3%)</td><td>3 (15,8%)</td><td>9 (24,3%)</td></tr><tr><td>Non</td><td>12 (66,7%)</td><td>16 (84,2%)</td><td>28 (75,7%)</td></tr><tr><td colspan="4">Réaction au lait de vache n (%)</td></tr><tr><td>Oui</td><td>16 (88,9%)</td><td>15 (78,9%)</td><td>31 (83,8%)</td></tr><tr><td>Non</td><td>2 (11,1%)</td><td>4 (21,1%)</td><td>6 (16,2%)</td></tr><tr><td colspan="4">Réaction à des quantités trace de lait n (%)</td></tr><tr><td>Oui</td><td>7 (38,9%)</td><td>6 (31,6 %)</td><td>13 (35,1%)</td></tr><tr><td>Non</td><td>11 (61,1%)</td><td>13 (68,4%)</td><td>24 (64,9%)</td></tr></table>		Groupe 1 (ALFAMINO puis NEOCATE)	Groupe 2 (NEOCATE puis ALFAMINO)	Total		N = 18	N = 19	N = 37	Age gestationnel* (semaines)	38,78±1,896	39,42±1,346	39,11±1,646	Age à l'inclusion* (années)	4,67±4,243	4,47±3,186	4,57±3,686	Répartition par tranche d'âge à l'inclusion** n (%)				<1	3 (16,7%)	2 (10,5%)	5 (13,5%)	1-5	10 (55,6%)	10 (52,6%)	20 (54,1%)	6-12	4 (22,2%)	7 (36,8%)	11 (29,7%)	>12	1 (5,6%)	0 (0%)	1 (2v7%)	Genre n (%)				Garçons	12 (66,7%)	6 (31,6%)	18 (48,6%)	Filles	6 (33,3%)	13 (68,4%)	19 (51,4%)	Ethnie n (%)				Asiatique	1 (5,6%)	1 (5,3%)	2 (5,4%)	Noire	1 (5,6%)	3 (15,8%)	4 (10,8%)	Caucasien	10 (55,6%)	1 1 (57,9 %)	21 (56,8%)	Hispanique	5 (27,8%)	3 (15,8%)	18 (21,6%)	Autres	1(5,6%)	1(5,3 %)	2 (5,4%)	Antécédents d'allergie				Conditions allergiques n (%)				Rhinite allergique/ rhume des foins	13 (72,2%)	11 (57,9%)	24 (64,9%)	Asthme	10 (55,6%)	8 (42,1%)	18 (48,6%)	Dermatite atopique/ Eczema	13 (72,2%)	12 (63,2%)	25 (67,6%)	Autres	2 (11,1%)	4 (21,1%)	6 (16,2%)	Réaction anaphylactique au lait n (%)				Oui	6 (33,3%)	3 (15,8%)	9 (24,3%)	Non	12 (66,7%)	16 (84,2%)	28 (75,7%)	Réaction au lait de vache n (%)				Oui	16 (88,9%)	15 (78,9%)	31 (83,8%)	Non	2 (11,1%)	4 (21,1%)	6 (16,2%)	Réaction à des quantités trace de lait n (%)				Oui	7 (38,9%)	6 (31,6 %)	13 (35,1%)	Non	11 (61,1%)	13 (68,4%)	24 (64,9%)
		Groupe 1 (ALFAMINO puis NEOCATE)	Groupe 2 (NEOCATE puis ALFAMINO)	Total																																																																																																																																	
		N = 18	N = 19	N = 37																																																																																																																																	
	Age gestationnel* (semaines)	38,78±1,896	39,42±1,346	39,11±1,646																																																																																																																																	
	Age à l'inclusion* (années)	4,67±4,243	4,47±3,186	4,57±3,686																																																																																																																																	
	Répartition par tranche d'âge à l'inclusion** n (%)																																																																																																																																				
	<1	3 (16,7%)	2 (10,5%)	5 (13,5%)																																																																																																																																	
	1-5	10 (55,6%)	10 (52,6%)	20 (54,1%)																																																																																																																																	
	6-12	4 (22,2%)	7 (36,8%)	11 (29,7%)																																																																																																																																	
	>12	1 (5,6%)	0 (0%)	1 (2v7%)																																																																																																																																	
	Genre n (%)																																																																																																																																				
	Garçons	12 (66,7%)	6 (31,6%)	18 (48,6%)																																																																																																																																	
	Filles	6 (33,3%)	13 (68,4%)	19 (51,4%)																																																																																																																																	
	Ethnie n (%)																																																																																																																																				
	Asiatique	1 (5,6%)	1 (5,3%)	2 (5,4%)																																																																																																																																	
	Noire	1 (5,6%)	3 (15,8%)	4 (10,8%)																																																																																																																																	
	Caucasien	10 (55,6%)	1 1 (57,9 %)	21 (56,8%)																																																																																																																																	
	Hispanique	5 (27,8%)	3 (15,8%)	18 (21,6%)																																																																																																																																	
	Autres	1(5,6%)	1(5,3 %)	2 (5,4%)																																																																																																																																	
	Antécédents d'allergie																																																																																																																																				
	Conditions allergiques n (%)																																																																																																																																				
	Rhinite allergique/ rhume des foins	13 (72,2%)	11 (57,9%)	24 (64,9%)																																																																																																																																	
	Asthme	10 (55,6%)	8 (42,1%)	18 (48,6%)																																																																																																																																	
	Dermatite atopique/ Eczema	13 (72,2%)	12 (63,2%)	25 (67,6%)																																																																																																																																	
	Autres	2 (11,1%)	4 (21,1%)	6 (16,2%)																																																																																																																																	
	Réaction anaphylactique au lait n (%)																																																																																																																																				
	Oui	6 (33,3%)	3 (15,8%)	9 (24,3%)																																																																																																																																	
	Non	12 (66,7%)	16 (84,2%)	28 (75,7%)																																																																																																																																	
	Réaction au lait de vache n (%)																																																																																																																																				
	Oui	16 (88,9%)	15 (78,9%)	31 (83,8%)																																																																																																																																	
	Non	2 (11,1%)	4 (21,1%)	6 (16,2%)																																																																																																																																	
	Réaction à des quantités trace de lait n (%)																																																																																																																																				
Oui	7 (38,9%)	6 (31,6 %)	13 (35,1%)																																																																																																																																		
Non	11 (61,1%)	13 (68,4%)	24 (64,9%)																																																																																																																																		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Aucune réaction allergique n'a été observée pour ALFAMINO ou NEOCATE, à l'issue du 1 ^{er} et du 2 nd test de provocation orale.																																																																																																																																				
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Aucune caractéristique inhabituelle des selles. Aucune incidence inhabituelle de flatulences ou régurgitations n'ont été observées. Au moins un épisode de vomissements a été rapporté chez 4 patients, attribué à la palatabilité de la formule ALFAMINO. Deux cas de symptômes potentiellement allergiques résolus spontanément et non rapportés en tant qu'El : 1 cas d'érythème autour de la bouche, ne durant que quelques minutes et 1 cas de démangeaison du dos pendant 5 jours																																																																																																																																				

Évènements indésirables

Visite	Catégorie d'EI	Formule Test ALFAMINO		Formule Neocate	Contrôle
		Nombre d'EI	Nombre de sujets ayant eu un EI	Nombre d'EI	Nombre de sujets ayant eu un EI
Visite 1	Nombre total d'EI	0	0 (0%)	0	0 (0%)
	Nombre d'EI lié à la formule	0	0 (0%)	0	0 (0%)
Période entre les visites 1 et 2	Nombre total d'EI	1	1 (2, 9%)	1	1 (2, 9%)
	Nombre d'EI lié à la formule	0	0 (0%)	0	0 (0%)
Visite 2	Nombre total d'EI	0	0 (0%)	0	0 (0%)
	Nombre d'EI lié à la formule	0	0 (0%)	0	0 (0%)
Etude en ouvert à domicile (période entre les visites 2 et 3)	Nombre total d'EI	2	2 (5,7%)		
	Nombre d'EI lié à la formule	1	1 (2,9%)		

Aucun EI n'a été rapporté aux visites 1 et 2.

2 EI ont été rapportés entre les visites 1 et 2 :

- 1 cas d'urticaire durant 1 jour, 3 jours après le 1^{er} test de provocation orale avec ALFAMINO : jugé non lié ;
- 1 cas de toux avec écoulement nasal, durant 8 jours, 3 jours avant le 1^{er} test de provocation orale avec NEOCATE : jugé non lié.

2 EI ont été rapportés au cours de l'étude en ouvert à domicile :

- 1 cas d'infection respiratoire des voix hautes, sans lien avec la formule ALFAMINO, résolu dans les 6 jours.
- 1 cas de douleur abdominale modérée, probablement lié à la formule ALFAMINO, survenu sur 4 jours différents de l'étude en ouvert et résolu à chaque fois le jour même de son apparition.

Aucun EI grave n'a été rapporté.