

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA CNEDiMTS

23 janvier 2018

Faisant suite à l'examen du 23/01/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 23/01/2018

CONCLUSIONS

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

Demandeur : NHS (France)

Fabricant : LABORATOIRES NOVALAC (Suisse)

NOVALAC AMINA, poudre en boîte de 400g

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>NOVALAC AMINA est inscrit sur la LPPR chez les enfants de moins de 1 an.</i>
Service Attendu (SA) :	Suffisant , compte tenu : – de l'intérêt des formules à base d'acides aminés chez les enfants allergiques aux hydrolysats poussés de protéines, – de leur intérêt de santé publique lié au caractère de gravité de l'allergie aux hydrolysats poussés de protéines et des polyallergies alimentaires.
Comparateur(s) retenu(s) :	Les autres ADDFMS à base d'acides aminés inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications, à savoir NUTRAMIGEN PURAMINO, 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 nouvelle étude clinique spécifique de la formule NOVALAC AMINA.
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 :	La population cible pouvant bénéficier de NOVALAC AMINA dans l'extension d'indications revendiquée chez les enfants de 1 à 10 ans serait d'au maximum 3 400 enfants par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

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).

L'industriel revendique l'extension des indications **aux enfants de 1 à 10 ans**.

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES ET CONDITIONNEMENT

NOVALAC AMINA

Poudre, conditionnée en boîte de 400 g

01.2. INDICATION(S) REVENDIQUÉE(S)

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.

01.3. COMPAREUR(S) REVENDIQUÉ(S)

Les autres ADDFMS à base d'acides aminés inscrits sur la LPPR, à savoir NUTRAMIGEN PURAMINO, NEOCATE ADVANCE et NEOCATE ACTIVE

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

NOVALAC AMINA a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 22/03/2016¹. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription dans 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 ».

Sa prise en charge par l'Assurance maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 10/04/2017 (Journal officiel du 13/04/2017).

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

NOVALAC AMINA est conforme à la Directive 1999/21/CE du 25 Mars 1999 (JOCE du 07 avril 1999) relative aux ADDFMS transcrite en droit français par l'arrêté du 20 septembre

¹ Avis de la Commission du 22/03/2016 relatif à NOVALAC AMINA, aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales. HAS; 2016. <http://www.has-sante.fr>

² Arrêté du 10 avril 2017 portant inscription de l'aliment diététique NOVALAC AMINA de la société Nutrition Hygiène Santé au 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 13/04/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 04/01/2018]

2000 relatif aux ADDFMS modifié par l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite.

Une lettre d'intention de mise sur le marché a été adressée à la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) en date du 10 juin 2015.

03.2. DESCRIPTION

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

Cet aliment est sans lactose, sans saccharose, sans fructose, sans galactose, sans huile de soja. Il contient un complexe épaississant (PAX) comportant de la pectine, de l'amidon et du xanthane.

Composition nutritionnelle pour 100 g de produit :

	NOVALAC AMINA
<i>NUTRIMENTS</i>	
Valeur énergétique en kJ (kcal)	2006 (479)
Equivalent protidique (g)	12,5
Acides aminés totaux (g)	12,5
Glucides (g)	56,7
Lipides (g)	21,5
dont :	
- acide linoléique (g)	3,5
- acide α -linolénique (mg)	340
- acide arachidonique (mg)	120
- acide docosahexaénoïque (mg)	110
Calcium (mg)	460
Fer (mg)	6
Vitamine A (μ g)	450
Vitamine D (μ g)	7,5

Durée de conservation : 18 mois

Toute boîte entamée doit être consommée dans les 3 semaines suivant l'ouverture.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

La formule NOVALAC constitue une source complémentaire de nutrition orale dans le cadre d'une alimentation diversifiée. Elle est également utilisée comme source exclusive de nutrition orale chez les nourrissons de moins de 6 mois.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 22/03/2016¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant de NOVALAC AMINA, avec une ASA de niveau V par rapport à NEOCATE, sur la

base d'une étude clinique spécifique prospective, multicentrique sur 86 enfants âgés en moyenne de $6,2 \pm 4,3$ mois et suivis 6 mois.

Au vu de la composition similaire de NOVALAC AMINA 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.

Elle a recommandé sa prise en charge dans l'indication de diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de moins d'un an, dans les pathologies suivantes :

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

04.1.1.2. NOUVELLES DONNÉES

Aucune nouvelle étude clinique spécifique de NOVALAC AMINA n'est disponible.

Le demandeur souligne dans son dossier l'adéquation nutritionnelle de NOVALAC AMINA dans la prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache chez les enfants de 1 à 10 ans, la formule répondant en particulier aux besoins en calcium, vitamines A et D, ainsi qu'en fer, comme source complémentaire de nutrition orale.

La demande s'appuie également sur les recommandations de l'European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Celle-ci 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. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Les données issues de la nutrivigilance, transmises par le demandeur, rapportent un taux d'événements indésirables de 0,29% pour NOVALAC AMINA entre le 04 mai 2017 (début de commercialisation) et le 31 octobre 2017. Les types d'incidents rapportés concernent réaction allergique et croissance excessive.

NOVALAC AMINA est déjà inscrit sur la LPPR et sa composition est en adéquation avec les besoins nutritionnels définis par les recommandations françaises et internationales pour les enfants en cas de régimes d'éviction. Malgré l'absence de nouvelle étude clinique démontrant une efficacité de NOVALAC AMINA chez des enfants de plus d'un an, la Commission a trouvé un intérêt à cette formule dans l'extension d'indications revendiquée aux enfants d'un an à 10 ans.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

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 1ère intention en cas d'anaphylaxie, de retard de croissance sévère et de colite hémorragique, notamment³.

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.

NOVALAC AMINA est destiné à être utilisé 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'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au vu de la composition de NOVALAC AMINA et malgré l'absence de données cliniques spécifiques, la Commission estime que cette formule d'acides aminés a un intérêt thérapeutique dans l'extension d'indications revendiquée, à savoir le diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de 1 à 10 ans dans les pathologies suivantes :

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

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ 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. 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%⁴.

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 vache⁵.

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%⁶.

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 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

⁵ 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

04.2.3. IMPACT

Les formules à base d'acides aminés sont les seuls produits indiqués et remboursés en cas d'intolérance aux hydrolysats poussés de protéines.

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

Les formules à base d'acides aminés telles que NOVALAC AMINA 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 NOVALAC AMINA 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 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. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS 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 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Les autres ADDFMS à base d'acides aminés inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications (étendues jusqu'à 10 ans), à savoir : NUTRAMIGEN PURAMINO, NEOCATE ADVANCE et NEOCATE ACTIVE.

⁶ 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

06.2. NIVEAU(x) D'ASA

Aucune étude clinique ne permet de comparer NOVALAC AMINA à NEOCATE ADVANCE, NEOCATE ACTIVE et NUTRAMIGEN PURAMINO.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres ADDFMS à base d'acides aminés inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications, à savoir : NUTRAMIGEN PURAMINO, NEOCATE ADVANCE et NEOCATE ACTIVE.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE 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. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible de NOVALAC AMINA dans les indications revendiquées est principalement constituée des enfants de 1 an à 10 ans intolérants aux hydrolysats poussés de protéines de lait de vache.

La prévalence des allergies aux protéines de lait de vache est de l'ordre de 2,5 %⁶ en France. Environ 10 % des enfants allergiques aux protéines de lait de vache sont également allergiques aux hydrolysats de protéines⁶.

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.

La population cible pouvant bénéficier de NOVALAC AMINA dans l'extension d'indications revendiquée chez les enfants de 1 à 10 ans serait d'au maximum 3 400 enfants par an.