

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

09 avril 2019

*Faisant suite à l'examen du 09 avril 2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis
le 09 avril 2019*

CONCLUSIONS

NEOCATE JUNIOR, denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales

Demandeur : NUTRICIA Nutrition clinique (France)

Fabricant : SHS International Ltd. (Royaume Uni)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

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 Attendu (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 ACTIVE
Amélioration du SA :	ASA de niveau V (absence d’amélioration)
Type d’inscription :	Nom de marque
Durée d’inscription :	5 ans

Données analysées :	<u>Données spécifiques</u> Une étude clinique observationnelle prospective sur 30 patients suivis jusqu'à 4 semaines
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 de NEOCATE JUNIOR serait, d'après les données épidémiologiques disponibles, d'au maximum 2 600 enfants. A titre informatif, la population rejointe pour le produit de la gamme antérieure, de l'ordre de 500 patients en 2017, est en augmentation.

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 JUNIOR, boîte de 400g avec mesurette de 7,3g

- NEOCATE JUNIOR (non aromatisé) ;
- NEOCATE JUNIOR (arôme vanille) ;
- NEOCATE JUNIOR (arôme fraise).

01.2. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- 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.

01.3. COMPAREUR REVENDIQUE

NEOCATE ACTIVE

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

Les deux premiers produits de la 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).

Plus récemment, la Commission a évalué NEOCATE ACTIVE et NEOCATE SPOON, dont la prise en charge par l'Assurance maladie, sous nom de marque, fait suite aux arrêtés^{2,3} du 06 novembre 2015 (JO du 10/11/2015) et du 06 juillet 2017 (JO du 11/07/2017), respectivement.

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 15/03/2019]

² Arrêté du 06 novembre 2015 portant renouvellement d'inscription de NEOCATE et NEOCATE ADVANCE, modification des conditions d'inscription de NEOCATE ADVANCE et inscription de NEOCATE ACTIVE et de KETOCAL de la société NUTRICIA NUTRITION CLINIQUE au titre 1er de la LPP prévue à l'article L. 165-1 du (LPP) du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel de la République française, <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 15/03/2019]

³ Arrêté du 06 juillet 2017 portant inscription de l'aliment diététique NEOCATE SPOON de la société NUTRICIA NUTRITION CLINIQUE au 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 15/03/2019]

NEOCATE JUNIOR est une évolution du produit NEOCATE ACTIVE. Par rapport à NEOCATE ADVANCE, ces 2 formules sont spécifiquement enrichies en calcium et en fer pour permettre une supplémentation en ces minéraux.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Sans objet s'agissant d'une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS⁴, anciennement *Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales-ADDFMS*).

NEOCATE JUNIOR est conforme aux réglementations suivantes :

- 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 2000 ;
- Règlement 609/2013, complété par le règlement délégué (UE) 2016/128, concernant notamment les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale pour contrôle du poids.

NEOCATE JUNIOR a été notifié à la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) en octobre 2018.

03.2. DESCRIPTION

NEOCATE JUNIOR est une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales. Il s'agit d'une poudre à reconstituer, composée d'acides aminés libres, de glucides, de lipides, de vitamines et de minéraux, permettant un apport élevé en calcium et en fer.

NEOCATE JUNIOR est sans saccharose, sans lactose, sans huile de poisson, sans soja et sans épaississant. Cette spécialité répond aux besoins nutritionnels de l'enfant de 1 à 18 ans, en complément d'une alimentation visant à supprimer certains aliments protidiques.

NEOCATE JUNIOR est une évolution de NEOCATE ACTIVE, déjà inscrit sur la LPPR ; il est destiné à le remplacer chez les enfants à partir de 1 an.

Par rapport à NEOCATE ADVANCE, NEOCATE ACTIVE et NEOCATE JUNIOR sont enrichis en calcium et en fer et sont spécifiquement indiqués en cas de supplémentation en ces 2 minéraux.

Comparaison de la composition nutritionnelle de NEOCATE JUNIOR et NEOCATE ACTIVE pour 100 g de produit :

	NEOCATE JUNIOR	NEOCATE ACTIVE
NUTRITMENTS		
Valeur énergétique en kJ (kcal)	1992 (475)	1992 (475)
Equivalent protidique en g	13,3	13,1
Acides aminés totaux en g	16,0	15,7
Glucides en g	56	54
Lipides en g	22	23
Calcium en mg	428	453
Fer en mg	5,7	6,2

⁴ Le règlement délégué (UE) 2016/128 de la Commission du 25 septembre 2015 complétant le règlement (UE) no 609/2013 portant sur les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales est entré en application le 22 février 2019 pour les produits destinés aux plus de 1 an, enfants ou adultes. Ce texte valide notamment le changement de dénomination légale des produits en DADFMS.

Durée de conservation : 18 mois

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

Les modifications apportées à NEOCATE JUNIOR par rapport à NEOCATE ACTIVE sont les suivantes :

- Augmentation de la teneur en antioxydants (lécithine de tournesol, palmitate d'ascorbyle) et apport de sulfate ferreux encapsulé dans le but d'améliorer la palatabilité en limitant le rancissement des lipides et le goût métallique, notamment ;
- Modification du conditionnement visant une meilleure praticité. Le conditionnement de NEOCATE ACTIVE, en sachets de 63g, permet la reconstitution de 300ml de préparation alors que la boîte de 400g permet, au moyen d'une mesurette de 7,3g fournie pour 30 ml d'eau, d'adapter les volumes à reconstituer.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Source complémentaire de nutrition orale, adaptée pour les besoins nutritionnels en particulier en calcium et en fer.

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 DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son **avis du 16 Décembre 2008**⁵, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant de NEOCATE ADVANCE sur la base de :

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

Lors du renouvellement d'inscription de NEOCATE ADVANCE, la Commission a octroyé, dans son **avis du 02 décembre 2014**⁶, un service rendu suffisant avec une ASR de niveau III par rapport aux stratégies suivantes :

⁵ Avis de la Commission du 16 Décembre 2008 relatif à NEOCATE ADVANCE, HAS ; 2008. <http://www.has-sante.fr>

- Dans l'allergie aux protéines de lait de vache et les polyallergies alimentaires : stratégie diététique de prise en charge des allergies aux hydrolysats de protéines et des polyallergies alimentaires, incluant notamment le lait maternel et les régimes d'évictions ;
- Dans l'œsophagite à éosinophiles : régimes diététiques d'éviction associés ou non à un traitement pharmacologique.

En effet, la Commission s'est prononcée en faveur de l'extension des indications aux enfants de 1 an jusqu'à 18 ans dans le cadre de la prise en charge d'une œsophagite à éosinophiles, sur la base d'une méta-analyse portant sur 33 études avec un total de 1317 patients (1128 enfants et 189 adultes).

Dans son **avis du 02 décembre 2014**⁷, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant de NEOCATE ACTIVE, de composition proche de NEOCATE ADVANCE et supplémenté en fer et en calcium. Elle a lui octroyé une ASA de niveau V par rapport à NEOCATE ADVANCE, au vu de sa composition proche de celle de NEOCATE ADVANCE et en accord avec les recommandations professionnelles.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques reposent sur une étude⁸ contrôlée randomisée prospective, multicentrique (3 centres en Italie). Elle vise à comparer les effets des formules d'acides aminées NEOCATE / NEOCATE ADVANCE avec ceux d'un hydrolysat poussé de protéines sur la croissance et le métabolisme des protéines chez des enfants ayant une allergie aux protéines de lait de vache (APLV), mais recevant encore des protéines de lait de vache.

L'analyse en *per protocole* porte sur 40 enfants (56 randomisés) âgés entre 5 et 12 mois et ayant une allergie avérée (APLV). Le suivi est de 12 mois. Le critère de jugement principal porte sur le z-score poids/âge à 12 mois, évaluant la croissance des sujets. Un 3^{ème} groupe (contrôle, sans allergie) est constitué de 25 enfants (âge moyen : 5,5 mois ± 0,5).

Les principaux résultats rapportent, à T0, que le z-score poids/âge est plus faible pour les groupes traités que pour le groupe contrôle. A 12 mois le z-score pour le poids est similaire dans les 3 groupes.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

La demande s'appuie sur une étude⁹ clinique non publiée, spécifique du produit NEOCATE JUNIOR (protocole et rapport d'étude fournis) et menée entre novembre 2015 et mai 2016. Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique (10 centres au Royaume-Uni), avec recueil prospectif des données. Elle vise à évaluer la tolérance gastro-intestinale, l'observance, l'acceptabilité et la sécurité d'emploi de NEOCATE JUNIOR chez des enfants consommant ou nécessitant la consommation d'une formule à base d'acides aminés.

L'étude inclut 41 enfants. L'analyse porte sur 30 patients, âgés en moyenne de 2 ans et 7 mois [1 an - 8 ans et 5 mois] suivis jusqu'à 4 semaines. L'APLV (n=23/30) et l'œsophagite à éosinophiles (n=1/30) font partie des diagnostics entraînant la prise d'une formule à base d'acides aminés. La majorité des enfants (n=24/30) ont démarré un traitement avec une formule d'acides aminés avant le début de l'étude (antériorité inconnue). Le critère de jugement principal porte sur la tolérance gastro-intestinale évaluée à l'aide d'un questionnaire standardisé, complété par les parents.

⁶ Avis de la Commission du 02 décembre 2014 relatif à NEOCATE ADVANCE, HAS ; 2014. <http://www.has-sante.fr>

⁷ Avis de la Commission du 02 décembre 2014 relatif à NEOCATE ACTIVE, HAS ; 2014. <http://www.has-sante.fr>

⁸ Canani RB, Nocerino R, Frediani T, *et al.* Amino Acid-based Formula in Cow's Milk Allergy: Long-term Effects on Body Growth and Protein Metabolism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Apr;64(4):632-638

⁹ Clinical study of the tolerance, compliance and acceptability of NEOCATE JUNIOR - Rapport clinique: TYPE 2 ACBS APPLICATION; 12 février 2019.

Les principaux résultats concernant le critère de jugement principal, rapportent une diminution des flatulences à 4 semaines par rapport à l'inclusion (n=29, p=0,03). Aucune différence n'a été rapportée dans la tolérance gastro-intestinale.

D'un point de vue méthodologique, cette étude fait état d'un suivi court (28 jours) et comporte des données manquantes (30 patients analysés / 41 inclus) non prises en compte dans l'analyse. Si l'étude décrit les diagnostics aboutissant au traitement, elle ne garantit pas le caractère avéré de l'APLV ; de plus, 5/30 enfants reçoivent NEOCATE JUNIOR par voie entérale or la demande porte sur une utilisation par voie orale. Le calcul du nombre de sujets nécessaire n'a pas été réalisé et un nombre arbitraire de 20 patients a été défini, les investigateurs argumentant ce choix par une faible population cible au Royaume-Uni. Dans l'étude, 24/30 enfants sont supplémentés en vitamines et minéraux, ce qui limite l'interprétation sur les effets propres de NEOCATE JUNIOR. Par ailleurs, une analyse intermédiaire a été réalisée (pour le remboursement au Royaume-Uni) ; bien que prévue *a priori* au protocole, elle ne prend pas en compte l'inflation du risque alpha.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. EVENEMENTS INDESIRABLES DES ETUDES CLINIQUES

Dans l'étude transmise, 17 patients ont eu au moins un événement indésirable.

Parmi les événements rapportés, 12 cas de type général –rhume, angine otite - et 10 cas de symptômes gastro-intestinaux -vomissement, gastro-entérite, diarrhée- ont été jugés comme non liés à NEOCATE JUNIOR par les investigateurs de l'étude.

Chez 2 patients, les événements indésirables rapportés (patient 1 : troubles gastro-intestinaux associés à une réaction épidermique / patient 2 : troubles gastro-intestinaux associés à une perte de poids) ont été jugés comme étant en lien avec NEOCATE JUNIOR. Ils ont été sortis de l'étude ; le rapport ne décrit pas la stratégie thérapeutique adoptée en conséquence.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la nutrivigilance et transmises par le demandeur rapportent, depuis la commercialisation de NEOCATE JUNIOR en 2016 en Europe, 19 déclarations dont 4 relevant d'un événement indésirable (Royaume-Uni, Pays-Bas) :

- 2 cas de vomissement ;
- 1 douleur à l'estomac ;
- 1 problème cutané.

Au total, la demande repose sur une étude clinique spécifique de NEOCATE JUNIOR, dont les résultats ne remettent pas en cause les conclusions antérieures de la Commission sur l'intérêt de ce type de préparation. Au vu de la composition proche de NEOCATE JUNIOR par rapport à NEOCATE ACTIVE, la Commission considère que les modifications apportées sont adaptées aux besoins nutritionnels des enfants à partir de l'âge de 1 an et recommande la prise en charge de NEOCATE JUNIOR dans les indications revendiquées.

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).
- 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, notamment^{10,11}.

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)¹². 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 suivants¹³ :

- 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 JUNIOR 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 JUNIOR 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,*

¹⁰ Dupont C, Chouraqui JP, de Boissieu D et al. Dietetic treatment of cow's milk protein allergy. Arch Pediatr. 2011 Jan;18(1):79-94

¹¹ Dupont C, Chouraqui JP, Linglart A, et al. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update. Arch Pediatr. 2018 Apr;25(3):236-243

¹² Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Jan;58(1):107-18

¹³ Godat S, Moradpour D, Schoepfer A. Œsophagites à éosinophiles: mise à jour 2011. Revue médicale suisse 2011 ; 7 :1678-82

- *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.

NEOCATE JUNIOR 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 la composition du produit, proche de celle de NEOCATE ACTIVE, et malgré les résultats difficilement interprétables de l'étude transmise, la Commission estime que NEOCATE JUNIOR a un intérêt dans les indications revendiquées.

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 de lait de vache est de 2,2 %¹⁴. En France, cette prévalence est estimée entre 2 et 7%¹⁵.

L'acquisition de la tolérance au lait de vache est estimée comme atteinte par 50% des enfants à l'âge de 1 an, 75% des enfants à l'âge de 3 ans et par 90% à l'âge de 6 ans. 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%¹⁶.

Par ailleurs, l'incidence de l'œsophagite à éosinophiles augmente annuellement. Elle a été estimée récemment dans des populations pédiatriques à 10,6 nouveaux cas / 100 000 habitants en Espagne¹⁷ et 24 nouveaux cas / 100 000 aux Etats-Unis¹⁸. Une prévalence de 112 cas / 100 000 habitants a été rapportée en Espagne et 118/100 000 aux Etats-Unis.

¹⁴ Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2014 Feb;133(2):291-307

¹⁵ Kalach N, Bellaïche M, Elias-Billon I, Dupont C. Family history of atopy in infants with cow's milk protein allergy: A French population-based study. Arch Pediatr. 2019 Mar 15. [Epub ahead of print]

¹⁶ Koletzko S, Niggemann B, Arato A, 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

¹⁷ Arias Á, Lucendo AJ. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continuously in adults and children in Central Spain: A 12-year population-based study. Dig Liver Dis. 2019 Jan;51(1):55-62

¹⁸ Robson J, O'Gorman M, McClain A, et al. Incidence and Prevalence of Pediatric Eosinophilic Esophagitis in Utah Based on a 5-Year Population-Based Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Jan;17(1):107-114

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 JUNIOR 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 JUNIOR répond à un besoin couvert par les autres formules à base d'acides aminés inscrites sur la LPPR, telles que les produits de la gamme NEOCATE et NUTRAMIGEN PURAMINO.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les formules à base d'acides aminés telles que NEOCATE JUNIOR 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 JUNIOR 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. COMPAREUR RETENU

NEOCATE ACTIVE

06.2. NIVEAU D'ASA

NEOCATE JUNIOR 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.

Sa composition est proche de celle de NEOCATE ACTIVE (voir tableau ci-après) et en accord avec la réglementation européenne.

		NEOCATE ACTIVE		NEOCATE JUNIOR		RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2016/128 DE	
		100 g	100 m / 100 kcal l à 21%	100 g pdre	100 ml / 100 kcal à 21.1%	Min/100 kcal	Max 100 kcal
Apport énergétique	kJ	1992	418	1992	420		
	kcal	475	100	475	100		
Lipides dont	g	23,0	4,8	22,0	4,6		
acides gras	%AET	43,6%	43,6%	41,6			
saturés	g	8,4	1,8	9,4	2,0		
dont TCM	g	0,3	0,1	7,4	1,6		
acides gras	g	9,2	1,9	7,6	1,6		
monoinsaturés	g	4,3	0,9	4,0	0,84		
acides gras	g	4,3	0,9	4,0	0,84		
polyinsaturés	g	4,3	0,9	4,0	0,84		
Acide linoléique	mg	3958	831	3589	757		
Acide α-linolénique	mg	396	83	3,6	0,76		
Glucides dont	g	54	11	56,0	11,8		
	% AET	45%		47,2			
sucres (dextrose + maltose)	g	4,9	1,0	5,0	1,1		
saccharose	g	-	-				
Polysaccharides >3	g	13,7	2,9	45,4	9,6		
Fibres	g	0	0	0-	-0		
	%AET	0	0	0	0		
Equivalent protidique	g	13,1	2,8	13,3	2,8		
	% AET	11%		11,2			
acides aminés totaux	g	15,7	3,4	16,0			
sel	g	0.36	0.08	0,71	0,15		
Minéraux							
Sodium	mg	143	30	285	60	30	175
Potassium	mg	381	80	546	115	80	295
Chlorures	mg	219	46	437	92	30	175
Calcium	mg	453	95	428	90	50	250
Phosphore	mg	353	74	309	65	30	80
Magnésium	mg	60	13	66,5	14	7,5	25
Fer	mg	6,2	1,3	5,7	1,2	0,5	2
Cuivre	mg	0.29	0.06	0.48	0.1	0,06	0,5
zinc	mg	2,4	0,5	5,2	1,1	0,5	1,5
Manganèse	mg	0,24	0,05	0,3	0,06	0,05	0,5
Iode	µg	33	7	71,3	15,0	6,5	35

		NEOCATE ACTIVE		NEOCATE JUNIOR		RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2016/128 DE	
		100 g	100 ml / 100 kcal l à 21%	100 g pdre	100 ml / 100 kcal à 21.1%	Min/100 kcal	Max 100 kcal
molybdène	µg	16,7	3,5	21,4	4,5	3,5	18
sélénium	µg	11,9	2,5	15,2	3,2	2,5	10
chrome	µg	6,0	1,3	7,6	1,6	1,25	15
Fluor	mg	-	-	-	-	-	0,2
Vitamines							
A	µg	177	37	214	45,2	35	180
D3	µg	3,9	0,8	6,2	1,3	0,5	3
E	mg (E α T)	2,80	0,59	6,7	1,4	0,5	3
C	mg	15,7	3,3	47,5	10,0	2,25	22
K1	µg	16,7	3,5	19,0	4,0	3,5	20
B1	mg	0,3	0,1	0,48	0,10	0,06	0,5
B2	mg	0,4	0,1	0,95	0,20	0,08	0,5
Niacine	mg	4,5	1,0	5,3	1,1	0,9	3
B6	mg	0,38	0,08	0,48	0,10	0,08	0,5
Acide folique	µg	47,6	10	71,3	15,0	10	50
B12	µg	0,32	0,07	1,2	0,25	0,07	0,7
biotine	µg	9,5	2,0	14,3	3,0	0,75	7,5
Acide pantothénique	mg	1,2	0,25	1,9	0,40	0,15	1,5
- L-Carnitine	mg	30,0	6,3	15,8	3,3		
- Choline	mg	91,5	19,2	95,0	20,0		
- Inositol	mg	9	2	26,1	5,5		
- Taurine	mg	10	2	31,5	6,6		
Osmolarité	mOsmol/kg d'H ₂ O		510		600		

En l'absence d'études cliniques comparant NEOCATE JUNIOR à NEOCATE ACTIVE, la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport à 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 population cible de NEOCATE JUNIOR concerne :

- les enfants de 1 an à 10 ans, allergiques aux hydrolysats de protéines ;
- les enfants de 1 an à 18 ans ayant une œsophagite à éosinophiles et un besoin nutritionnel en particulier en calcium et en fer.

D'après les données épidémiologiques disponibles, la population cible peut être estimée dans chaque indication, comme suit :

– **ALLERGIE AUX HYDROLYSATS DE PROTEINES :**

La prévalence des allergies aux protéines de lait de vache est de 2,2 %^{15,19}. En 2017, le nombre de naissances en France est d'environ 760 000, le nombre de nourrissons allergiques au lait de vache est de l'ordre de 19 000²⁰.

Le nombre de nourrissons développant une APLV avant l'âge de 1 an avec une allergie aux hydrolysats de protéines est estimé à 10%¹⁶, soit environ 1 900 nourrissons.

L'acquisition de la tolérance au lait de vache est estimée comme atteinte par 50% des enfants à l'âge de 1 an, 75% des enfants à l'âge de 3 ans et par 90% à l'âge de 6 ans. 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%¹⁶.

Il y a en France environ 7,2 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**.

– **ŒSOPHAGITE A EOSINOPHILES :**

L'utilisation d'une formule à base d'acides aminés concerne la tranche d'âge allant de 1 à 18 ans, soit environ 14 millions d'enfants en France. Cette affection est estimée en Europe à 42,8/100 000 en 2009²¹ et aux Etats-Unis à 118/100 000 en 2016¹⁸, soit environ 11 200 enfants atteints, si l'on considère la moyenne des deux taux.

En estimant 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 ce type de produit, serait d'au maximum 2 200**.

Dans ces 2 indications, la formule de NEOCATE JUNIOR est adaptée aux situations pour lesquelles **une supplémentation en calcium et en fer est par ailleurs recherchée**.

Si on estime que la moitié des patients recevant une formule à base d'acides aminés peut avoir recours au NEOCATE JUNIOR, la population cible pouvant bénéficier de NEOCATE JUNIOR, dans l'indication retenue, serait d'**au maximum 2 600 enfants** [(3000+2200)/2].

La population rejointe sur l'utilisation de NEOCATE ACTIVE (supplémentation en fer et en calcium) a par ailleurs été estimée à partir des données de consommation de soins remboursées par l'Assurance Maladie (Datamart de Consommation inter-régimes simplifié du SNDS).

La sélection a porté sur les bénéficiaires âgés de 1 à 18 ans ayant consommé au moins une fois en 2016 et 2017 NEOCATE ACTIVE (code LPP 1128067). Les résultats rapportent que **305 bénéficiaires sont concernés en 2016 et 511 en 2017**.

La population cible de NEOCATE JUNIOR serait, d'après les données épidémiologiques disponibles, d'au maximum 2 600 enfants.

A titre informatif, la population rejointe pour le produit de la gamme antérieure, de l'ordre de 500 patients en 2017, est en augmentation.

¹⁹ Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2014 Feb;133(2):291-307

²⁰ <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3692693>

²¹ Hruz P, Straumann A, Bussmann C, et al. 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