

AVIS**ALFAMINO HMO**

Denrée alimentaire destinée à des fins
médicales spéciales pour nutrition orale

Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 20 décembre 2022**

Faisant suite à l'examen du 18 octobre 2022, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 8 novembre 2022.
Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 20 décembre 2022. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 20 décembre 2022.

Demandeur : NESTLE HEALTH SCIENCE (France)

Fabricant : NESTLE Suisse S.A (Suisse)

ALFAMINO HMO, poudre en boîte de 400g

L'essentiel

Indications retenues :	Diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de moins de 10 ans dans les pathologies suivantes : – Allergies aux hydrolysats poussés de protéines ; – Polyallergies alimentaires.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s)	Autres DADFMS à base d'acides aminés inscrites sur la LPPR dans la même indication
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées	Données non spécifiques : – Avis de la Commission du 21 novembre 2017 relatif à ALFAMINO – Une étude contrôlée randomisée, multicentrique dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité en termes de croissance d'une formule à base d'hydrolysat poussé de protéines avec HMO par rapport à une formule sans HMO chez 194 enfants avec allergie aux protéines de lait de vache (APLV), âgés en moyenne de $3,2 \pm 1,7$ mois et suivis jusqu'à l'âge de 12 mois Donnée spécifique : – Une étude multicentrique et non comparative dont l'objectif était d'évaluer la croissance, la tolérance et la sécurité d'ALFAMINO HMO chez 32 enfants atteints d'APLV modérée à sévère, âgés en moyenne de $18,6 \pm 8,02$ semaines et suivis jusqu'à l'âge de 12 mois
Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. 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 de suivi ultérieur (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. La prise en charge est réservée aux enfants de moins de 10 ans.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	La population cible pouvant bénéficier d'ALFAMINO HMO dans les indications retenues chez les enfants de moins de 10 ans serait au minimum de 5 960 enfants par an. Cette population cible ne tient pas compte des enfants de moins de 10 ans utilisant ALFAMINO HMO pour un diagnostic dans l'ensemble des indications ainsi que pour le traitement des polyallergies alimentaires du fait de l'absence de données épidémiologiques précises dans ces indications. À titre informatif, la population rejointe est estimée à environ 15 300 patients en 2021.

Avis 2 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles, références et conditionnement	4
1.3 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de sante publique	13
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	14
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	14
5.1 Spécifications techniques minimales	14
5.2 Modalités d'utilisation et de prescription	14
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	14
6.1 Comparateur(s) retenu(s)	14
6.2 Niveau(x) d'ASA	14
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	15
8. Durée d'inscription proposée	15
9. Population cible	15

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – décembre 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification 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).

1.2 Modèles, références et conditionnement

ALFAMINO HMO

Poudre, conditionnée en boîte de 400 g

1.3 Revendications du demandeur

1.3.1 Indication(s) revendiquée(s)

Celles retenues par la Commission pour ALFAMINO dans son avis du 21/11/2017¹, à savoir :

« 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. »

1.3.2 Comparateur(s) revendiqué(s)

Le comparateur revendiqué est « l'utilisation de formulations à base d'acides aminés actuellement inscrites sur la LPPR ».

1.3.3 ASA revendiquée(s)

Une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) est revendiquée.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR d'ALFAMINO HMO, évolution incrémentale d'ALFAMINO.

ALFAMINO a été évalué pour la première fois par la Commission en 2017¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 14/02/2018 (Journal officiel du 20/02/2018).

¹ Avis de la Commission du 21/11/2017 relatif à ALFAMINO, DADFMS. HAS ; 2017. [https://www.has-sante.fr/up-load/docs/evamed/CEPP-5446_ALFAMINO_21_novembre_2017_\(5446\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/up-load/docs/evamed/CEPP-5446_ALFAMINO_21_novembre_2017_(5446)_avis.pdf)

² Arrêté du 14/02/2018 relatif à l'inscription d'ALFAMINO de la société NESTLE HEALTH SCIENCE 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 20/02/2018. https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=Hx_T2e9zCeuf6QMU6cGRLstLwN0K96F5mQLIWt1yovl=

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Sans objet s'agissant d'une denrée alimentaire diététique destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

ALFAMINO HMO répond aux dispositions des Règlements délégués (UE) 2016/127 et 2016/128 de la Commission européenne relative aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) élaborées pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons et des enfants en bas âge. Il a par ailleurs fait l'objet d'une notification de mise sur le marché français auprès de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) le 24 avril 2020, conformément à l'article 7 de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

3.2 Description

ALFAMINO HMO est une DADFMS composée d'acides aminés synthétiques, de glucides et de lipides. Cette spécialité est sans lactose et sans gluten. Les lipides représentent 45 % de l'apport énergétique total d'ALFAMINO HMO.

ALFAMINO HMO est une évolution incrémentale d'ALFAMINO, déjà inscrit sur la LPPR et destiné à remplacer ALFAMINO. La principale modification dans la composition d'ALFAMINO HMO par rapport à ALFAMINO est l'ajout des oligosaccharides du lait maternel (HMO : Human Milk Oligosaccharides) : 2'-fucosyllactose (2'-FL) et du lacto-N-néotétraose (LNnT). Ces oligosaccharides font partie de la famille des glucides et sont retrouvés dans le lait maternel. Ce sont des glucides classifiés comme fibres alimentaires, de structure complexe unique, et non digestibles. Ils visent à favoriser spécifiquement la croissance de bactéries bénéfiques (préférentiellement les bifidobactéries) présentes dans le microbiote de l'enfant allaité avec un impact positif sur la réponse immunitaire du nourrisson.

Comparaison de la composition des 2 formules pour 100 g de poudre :

	ALFAMINO ³	ALFAMINO HMO
Valeur énergétique en kJ (kcal)	2093 (500)	2095 (500)
Équivalent protidique en g	13,3 (11 % kcal)	13,3 (11 % kcal)
Glucides en g	56 (45 % kcal)	55 (44 % kcal)
Lipides en g	25 (44 % kcal)	25 (45 % kcal)
Calcium en mg	530	530
Fer en mg	5	5
Vitamine A (µg)	500	500
Vitamine D (µg)	12	12
Lacto-N-néotétraose en g		0,38
2'-fucosyllactose en g		0,75

Durée de conservation : 24 mois

³ Selon le demandeur, la formulation d'ALFAMINO a fait l'objet d'adaptations mineures dans sa composition, notamment dans un objectif de mise en conformité suivant l'évolution des textes réglementaires en vigueur en matière de DADFMS. Par conséquent, des différences sont notées en comparant les tableaux des valeurs nutritionnelles entre la formulation de 2017 et celle de 2020.

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

ALFAMINO HMO se reconstitue uniquement à l'aide de la mesurette fournie : 1 mesurette de 4,4 g de poudre pour 30 ml d'eau. Le produit reconstitué peut également être utilisé dans des recettes au cours de la diversification alimentaire de l'enfant avec APLV (allergie aux protéines de lait de vache).

3.3 Fonctions assurées

ALFAMINO HMO est destiné à **couvrir les besoins nutritionnels** des enfants présentant une allergie aux hydrolysats poussés de protéines ou en cas de polyallergies alimentaires :

- âgés de moins de 6 mois comme source exclusive de nutrition orale ;
- âgés de 6 mois à 10 ans comme source complémentaire de nutrition orale dans le cadre d'une alimentation diversifiée.

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel de l'avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 21/11/2017¹ relatif à ALFAMINO, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux produits de la gamme NEOCATE inscrits sur la LPPR, sur la base d'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.

4.1.1.2 Données non spécifiques

Les éléments de preuve non spécifiques fournis par le demandeur s'appuient sur 3 études contrôlées randomisées dont 2 réalisées chez les enfants ayant une APLV :

- Vandenplas et al., 2022⁴ dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de la croissance (gain de poids quotidien) avec une formule à base d'hydrolysat poussé de protéines avec HMO (ALTHERA HMO, Nestlé) par rapport à une formule sans HMO (ALTHERA, Nestlé) chez des enfants avec APLV. Un abstract d'une communication orale⁵ relative à cette étude a également été fourni mais celui-ci n'a pas été retenu conformément au guide fabricant.
- Nowak-Wegrzyn et al., 2019⁶ dont l'objectif était d'évaluer la tolérance (proportion des patients sans réaction) et la sécurité (événements indésirables) d'une formule à base d'hydrolysat poussé de protéines avec HMO (ALTHERA HMO, Nestlé) par rapport à une formule sans HMO

⁴ Vandenplas Y, Żołnowska M, Berni Canani R, Ludman S, Tengelyi Z, Moreno-Álvarez A et al. Effects of an Extensively Hydrolyzed Formula Supplemented with Two Human Milk Oligosaccharides on Growth, Tolerability, Safety and Infection Risk in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Randomized, Multi-Center Trial. *Nutrients*. 2022 Jan 26;14(3):530.

⁵ Vandenplas Y, Żołnowska M, Berni Canani R, Ludman S, Tengelyi Z, Moreno-Álvarez A et al. Growth, tolerance and safety of an extensively hydrolyzed formula containing two human milk oligosaccharides in infants with cow's milk protein allergy. *Pediatric Allergy and Asthma Meeting (PAAM)*. 2019.

⁶ Nowak-Wegrzyn A, Czerkies L, Reyes K, Collins B, Heine RG. Confirmed Hypoallergenicity of a Novel Whey-Based Extensively Hydrolyzed Infant Formula Containing Two Human Milk Oligosaccharides. *Nutrients*. 2019 Jun 26;11(7):1447.

(ALThERA, Nestlé) chez des enfants avec APLV. Il s'agit d'une étude en cross-over en 2 sessions pour évaluer les réactions immédiates des 2 formules suivie d'une phase ouverte d'une semaine avec la formule ALThERA HMO pour évaluer les réactions tardives. Compte tenu de la faible durée de suivi et de la disponibilité de l'étude de Vandenplas et al. avec les mêmes produits, cette étude n'a pas été retenue.

Une étude contrôlée randomisée ayant fait l'objet de 2 publications (Puccio et al., 2017⁷ et Berger et al., 2020⁸) était réalisée chez des enfants n'ayant pas d'APLV avec des formules à base de protéines de lait de vache. L'étude de Puccio et al. est une étude de non-infériorité dont l'objectif principal est d'évaluer la croissance des enfants avec une formule à base de lait de vache supplémentée en HMO. Il n'est pas prévu de tester la supériorité. Conformément aux principes d'évaluation de la commission⁹, cette étude ne correspondant pas à l'indication revendiquée n'a pas été retenue.

Étude de Vandenplas et al., 2022

Il s'agit d'une étude multicentrique (44 centres) contrôlée randomisée en double aveugle et de recueil prospectif.

L'objectif était de démontrer la non-infériorité en termes de croissance (gain de poids quotidien) d'une formule à base d'hydrolysât poussé de protéines avec HMO (ALThERA HMO, Nestlé) par rapport à une formule sans HMO (ALThERA, Nestlé) chez des enfants avec APLV.

Les formules utilisées dans l'étude sont comparées par rapport à la gamme ALFAMINO dans le tableau ci-dessous :

	ALThERA	ALThERA HMO	ALFAMINO	ALFAMINO HMO
Type de formule	Hydrolysât de protéines (1ère intention en cas d'APLV)		Acides aminés (2ème intention en cas d'APLV)	
Teneur en protéines	2,5 g/100Kcal	2,2 g/100kcal	2,7 g/100kcal	2,7 g/100kcal
Lacto-N-néotétraose		0,5 g/L		0,5 g/L
2'-fucosyllactose		1 g/L		1,0 g/l

Méthode

Les critères d'inclusion étaient des enfants nés à terme, âgés entre 0 et 6 mois avec une APLV confirmée et non allaités au moment de l'inclusion.

Le critère de jugement principal était le gain de poids quotidien à 4 mois de suivi.

Les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation des critères suivants à l'âge de 12 mois des enfants inclus :

- Des paramètres de croissance (poids, taille et périmètre du crâne),
- La résolution des symptômes (score CoMiSS¹⁰),
- L'incidence des infections (respiratoire, gastrointestinale et autre),
- L'utilisation des médicaments (antibiotiques et antipyrétiques).

⁷ Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Janssens E, Corsello G, Sprenger N et al. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Apr;64(4):624-631.

⁸ Berger B, Porta N, Foata F, Grathwohl D, Delley M, Moine D et al. Linking Human Milk Oligosaccharides, Infant Fecal Community Types, and Later Risk To Require Antibiotics. mBio. 2020 Mar 17;11(2):e03196-19.

⁹ HAS. Principes d'évaluation de la CNEDiMTS relatifs aux dispositifs médicaux à usage individuel en vue de leur accès au remboursement. 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/principes_devaluation_de_la_cnedimts-v4-161117.pdf [consulté le 20/12/2022]

¹⁰ CoMiSS (Cow's Milk related Symptom Score) : score basé sur les symptômes cliniques (pleurs, régurgitations, selles, symptômes respiratoires et signes cutanés), variant entre 0 et 33. Un score ≥ 12 est la valeur seuil choisie comme critère pour définir qu'un enfant présente un risque d'Allergie aux Protéines de Lait de Vache.

Le suivi était prévu jusqu'à 4 mois après l'inclusion pour tous les patients puis jusqu'à l'âge de 12 mois pour les familles qui souhaitaient continuer l'étude.

Il était prévu d'inclure 194 enfants afin de démontrer la non-infériorité entre les 2 formules avec les hypothèses suivantes :

- Marge de non-infériorité : -3 g/jour
- Risque α : 0,025
- Puissance : 90 %
- Perdus de vue : 25 %

Il n'était pas prévu de tester la supériorité si la non-infériorité était démontrée.

Les analyses statistiques étaient réalisées en per protocole et en intention de traiter modifiée (tous les patients randomisés ayant commencé le traitement alloué).

Résultats

Entre février 2017 et août 2018, 194 avaient été randomisés avec 97 enfants dans chaque groupe. Ils étaient âgés en moyenne de $3,2 \pm 1,7$ mois avec un score CoMiSS autour de 12 à l'inclusion.

Critère de jugement principal en analyse per protocole (PP) et en intention de traiter modifiée (ITTm)

	ALThERA HMO n=73 (en PP) n=94 (en ITTm)	ALThERA n=64 (en PP) n=96 (en ITTm)	Différence	p value
Gain moyen de poids quotidien En PP	19,40 g/jour IC95% [17,31 ; 21,45]	20,10 g/jour IC95% [17,96 ; 22,29]	-0,74 g/jour IC97,5% [-2,45 ; ∞[	0,0049
Gain moyen de poids quotidien En ITTm	19,58 g/jour IC95% [17,9 ; 21,3]	19,10 g/jour IC95% [17,4 ; 20,9]	0,45 g/jour IC97,5% [-1,22 ; ∞[	<0,0001

Critères de jugement secondaires

Au total, 142 enfants avaient complété la visite finale à l'âge de 12 mois. Aucune différence significative n'avait été rapportée en termes de poids, de taille, de périmètre crânien et d'indice de masse corporelle (IMC) entre les 2 groupes (moyenne et Z scores par rapport à l'âge) par rapport à l'inclusion. Entre l'inclusion et la visite finale, une augmentation de Z scores entre 0,5 et 1 avait été rapportée dans les 2 groupes. Les valeurs chiffrées n'étaient pas précisées dans la publication.

De la même façon, aucune différence significative n'avait été mise en évidence concernant la résolution des symptômes. À 1 mois de suivi, le score CoMiSS médian avait diminué de -6 points dans les 2 groupes et à 6 mois de suivi, le score médian était de 0.

	Population per protocole				Population en intention de traiter modifiée			
Critères	ALThERA HMO n=73	ALThERA n=64	OR [IC95%]	p	ALThERA HMO n=94	ALThERA n=96	OR [IC95%]	p
Incidence des infections								
Respira- toires basses	NR	NR	0,54 [0,22 ; 1,35]	NS	13 (13,8 %)	20 (20,8 %)	0,61 [0,26 ; 1,40]	NS
Respira- toires hautes	NR	NR	0,72 [0,35 ; 1,48]	NS	39 (41,5 %)	42 (43,8 %)	0,91 [0,49 ; 1,69]	NS

	Population per protocole				Population en intention de traiter modifiée			
Critères	ALThera HMO n=73	ALThera n=64	OR [IC95%]	p	ALThera HMO n=94	ALThera n=96	OR [IC95%]	p
Otite moyenne	NR	NR	0,00 [0,00 ; 0,44]	< 0,05	2 (2,1 %)	7 (7,3 %)	0,28 [0,03 ; 1,51]	NS
Gastrointestinales	NR	NR	0,53 [0,20 ; 1,40]	NS	10 (10,6 %)	17 (17,7 %)	0,55 [0,21 ; 1,37]	NS
Virales	NR	NR	0,98 [0,45 ; 2,13]	NS	19 (20,2 %)	19 (19,8 %)	1,03 [0,47 ; 2,23]	NS
Urinaires	NR	NR	NR	NR	4 (4,3 %)	0 (0 %)	NR	NS
Incidence de l'utilisation d'un traitement								
Antibiotique	NR	NR	NR	NR	23 (24,5 %)	25 (26,0 %)	0,92 [0,47 ; 1,81]	NS
Antipyrétique	NR	NR	NR	NR	35 (37,2 %)	40 (41,7 %)	0,85 [0,46 ; 1,57]	NS

Analyses post hoc

Dans la population en intention de traiter modifiée, la fréquence des infections respiratoires hautes avait été calculée a posteriori. En moyenne, dans le groupe ALThera HMO 0,09 épisodes par mois avaient été rapportés par rapport à 0,15 épisodes par mois dans le groupe contrôle et la fréquence des infections respiratoires la première année de vie des enfants inclus était de 1,5 épisodes dans le groupe avec HMO versus 2,2 épisodes dans le groupe sans HMO.

4.1.1.3 Données spécifiques

Une étude spécifique à ALFAMINO HMO est disponible.

Étude de Gold et al., 2022

Il s'agit d'une étude multicentrique (6 centres en Australie), non randomisée, observationnelle, en ouvert à simple bras.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la croissance, la tolérance et la sécurité d'ALFAMINO HMO chez les enfants atteints d'une allergie aux protéines de lait de vache (APLV) modérée à sévère.

Méthode

Les critères d'inclusion étaient :

- Enfants âgés entre 1 et 8 mois ;
- Non allaités ;
- Diagnostiqués d'APLV modérée à sévère (APLV sévère avec un antécédent d'anaphylaxie aux protéines de lait de vache, non répondeurs aux formules d'hydrolysat poussé de protéines avec APLV ou polyallergie alimentaire, œsophagite à éosinophiles et nourrissons précédemment ou actuellement pris en charge avec une formule d'acides aminés ou une formule à base de riz hydrolysé pour APLV modérée à sévère).

Le critère de jugement principal était le gain de poids à 4 mois de suivi par rapport à l'inclusion. Aucune hypothèse n'avait été définie a priori.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La variation des critères anthropométriques à 4 mois de suivi et à l'âge d'un an des enfants par rapport à l'inclusion : taille, périmètre crânien et indice de masse corporelle (IMC) évalués par les Z scores en fonction de l'âge ;
- Le contrôle efficace et sûr des symptômes de l'APLV modérée à sévère ;
- La composition du microbiote intestinal et des acides gras à chaîne courte dans les selles de l'inclusion à 12 mois de suivi.

La durée de l'étude était de 4 mois avec des visites mensuelles et les familles avaient la possibilité de poursuivre l'utilisation d'ALFAMINO HMO jusqu'à l'âge de 12 mois des enfants.

L'étude prévoyait initialement d'inclure 62 patients sans calcul du nombre de sujets nécessaire. Ce nombre avait été réduit à 30 en raison des difficultés de recrutement.

Résultats

Entre décembre 2018 et mars 2021, 32 enfants avaient été inclus dont 20 garçons (62,5 %). L'âge moyen était de $18,6 \pm 8,02$ semaines (min : 4 semaines ; max : 37 semaines). Au total, 29 enfants (90,6 %) avaient complété l'étude à 4 mois de suivi pour le critère de jugement principal.

Au moment de l'inclusion, 16 enfants (50 %) recevaient des hydrolysats poussés de protéines, 3 (9,4 %) des formules à base d'hydrolysats de riz et 13 (40,6 %) des formules à base d'acides aminés.

Évolution des critères anthropométriques à 4 mois par rapport à l'inclusion	
Prise de poids moyen par jour $\pm$ écart-type	18,0 $\pm$ 6,13 g
Variation moyenne du Z-score poids - âge	+0,59
Variation moyenne du Z-score taille - âge	+0,32
Variation moyenne du Z-score périmètre crânien - âge	+0,23
Variation moyenne du Z-score IMC - âge	+0,57
Réduction des symptômes de l'APLV à 1 mois par rapport à l'inclusion	
Pleurs	79,9 %
Agitations	88,4 %
Régurgitations fréquentes ou persistantes	51,7 %
Vomissements	90,8 %
Difficultés alimentaires	87,7 %
Problèmes cutanés fréquents ou persistants	25 % à l'inclusion vs 6,9 % à 1 mois
Problèmes respiratoires	6,3 % à l'inclusion vs 3,4 % à 1 mois

La durée moyenne d'administration était de $122,2 \pm 6,14$ jours entre l'inclusion et le 4^{ème} mois de suivi.

En raison de l'absence de leur pertinence clinique, les résultats relatifs à la composition du microbiote intestinal et des selles en acides gras ne sont pas rapportés.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Étude de Vandenplas et al., 2022

Le taux d'événements indésirables (EI) était similaire dans les 2 groupes à 4 mois de suivi. Au total, dans le groupe ALTHERA HMO, 143 EI avaient été rapportés chez 60 enfants (63,8 %) et dans le groupe ALTHERA, 144 EI avaient été rapportés chez 60 enfants (62,5 %).

Selon l'évaluation de l'investigateur, dans le groupe ALTHERA HMO, 6 EI étaient liés ou probablement liés à la formule et dans le groupe contrôle, ce nombre était de 11. La nature des EI est présentée dans le tableau ci-dessous.

Critères	ALTHERA HMO n=94	ALTHERA n=96
Nombre d'EI liés à la formule	1 (n=1) – 1 cas de vomissement	1 (n=1) – 1 cas de régurgitation
Nombre d'EI probablement liés à la formule	5 (n=4) – 2 cas de constipation – 1 cas de diarrhée – 1 cas d'eczéma	10 (n=6) – 2 cas de pleurs persistant avec régurgitation élevée – 1 cas de régurgitation élevée – 1 cas de vomissement – 1 cas de vomissements et diarrhée avec excoriation périanale – 1 cas de constipation

Aucun EI grave lié à la formule n'avait été rapportée.

Étude de Gold et al., 2022

Au total, 232 EI avaient été rapportés, dont 192 (82,8 %) légers, 37 (15,9 %) modérés et 3 (1,3 %) graves qui étaient jugés comme non liés à ALFAMINO HMO. La majorité des EI étaient liés au système gastro-intestinal (81,3 % des patients) et aux infections (78,1 % des patients).

Quatre EI légers chez 2 patients avaient été jugés « comme liés » ou « probablement liés » à ALFAMINO HMO et ils avaient conduit à l'arrêt du traitement dans les 2 cas. Un patient avait des reflux gastro-œsophagiens légers et l'autre avait des selles molles, des flatulences et une diminution de l'alimentation.

Nutrivigilance

Sur la période entre 2020 (début de commercialisation) et 2021, les données issues de la nutrivigilance pour ALFAMINO HMO transmises par le demandeur ne rapportent aucun événement indésirable dans le monde.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, une étude non spécifique et une étude spécifique sont disponibles chez les enfants ayant une APLV.

L'étude non spécifique de Vandenplas et al. ne correspond que partiellement à l'indication revendiquée car les enfants inclus ne sont pas allergiques aux hydrolysats de protéines. Néanmoins, elle compare 2 formules avec et sans HMO dans une situation clinique proche de celle nécessitant les formules à base d'acides aminés, à savoir l'APLV. La non-infériorité de la formule avec HMO est démontrée en termes de gain de poids (critère de jugement principal) en analyse per protocole et confirmé par l'analyse en intention de traiter modifiée. Toutefois, la différence entre le nombre de patients pris en compte dans l'analyse en intention de traiter modifiée et celui dans l'analyse per protocole (perte de 21 et 32 patients selon le groupe) rend délicate l'interprétation de ces résultats. De plus, la Commission estime que la marge de non-infériorité n'est pas cliniquement pertinente dans l'indication revendiquée. Dans cette étude, la supériorité de la formule avec HMO n'est pas testée. Aucune différence significative n'a été rapportée concernant la résolution des symptômes de l'APLV. La proportion des enfants ayant eu une otite est plus faible dans le groupe ayant reçu la formule avec HMO en analyse per protocole.

Cependant en intention de traiter modifiée, aucune différence n'a été démontrée entre les 2 groupes pour ce critère. La fréquence des infections respiratoires hautes, calculée a posteriori, rapporte 0,09 épisodes par mois dans le groupe avec HMO et 0,15 épisodes par mois dans le groupe sans HMO soit une fréquence annuelle de 1,5 et de 2,2 épisodes respectivement. Il s'agit des résultats exploratoires qui ne permettent pas de conclure. En outre, les données relatives aux infections sont collectées de manière rétrospective aux visites, un biais de mémoire ne peut donc être exclu.

L'étude spécifique à ALFAMINO HMO rapporte des résultats descriptifs en faveur de son utilisation en termes de croissance (gain moyen de poids : $18,0 \pm 6,13$ g par jour) et de réduction des signes cliniques d'APLV (entre 52 % et 91 % selon les signes). Néanmoins des limites méthodologiques sont à prendre en compte dans l'interprétation des résultats de cette étude : aucune hypothèse statistique sur le critère de jugement principal, absence de calcul du nombre de sujets nécessaires, caractère descriptif et faible nombre de patients inclus (n=32).

Dans les 2 études, les enfants inclus ont entre 0 et 8 mois. Or, l'indication revendiquée concerne les enfants de moins de 10 ans.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) 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 1ère intention : hydrolysats poussés de protéines (obtenus par voie enzymatique ou dégradation à la chaleur de façon à réduire la teneur en résidus allergéniques).
- en 2ème 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 1ère intention en cas d'anaphylaxie, de retard de croissance sévère et de colite hémorragique, notamment¹¹.

Les hydrolysats poussés de protéines de riz constituent une alternative aux hydrolysats poussés de protéines d'origine animale. Les formules à base de soja peuvent également être utilisées à partir de 6 mois après vérification de leur bonne tolérance clinique notamment de l'allergie croisée avec les hydrolysats de protéines.

Chez les enfants jusqu'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, 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.

¹¹ Dupont C, Chouraqui J-P, Linglart A, Bocquet A, Darmaun D, Feillet F, et al. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update. Arch Pédiatrie. 2018 ;25(3):236-43

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

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu de la composition similaire d'ALFAMINO HMO à celle d'ALFAMINO, des résultats en faveur de son utilisation en termes de réduction des symptômes de l'APLV, ainsi que de l'intérêt thérapeutique des formules à base d'acides aminés dans l'éviction totale du lait de vache, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à ALFAMINO HMO dans les indications de diagnostic et de traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de moins de 10 ans dans les pathologies suivantes :

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

4.2 Intérêt de sante publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

L'allergie aux protéines de lait de vache, 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.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La prévalence de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est comprise entre 2 et 3 % dans la population infantile¹²(première année de vie). Cette prévalence tombe ensuite à < 1 % chez les enfants de 6 ans et plus. 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 ans¹².

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 %^{12,13}.

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

¹² 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):221-229.

¹³ De Boissieu D, Ammar F, Dupont C. L'allergie aux hydrolysats de protéines. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique. 2000;40(1):98-104.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu du caractère de gravité de l'allergie aux hydrolysats poussés de protéines et des polyallergies alimentaires, et de la contribution des formules à base d'acides aminés comme ALFAMINO HMO au maintien ou à la restauration du bon état nutritionnel des patients, la commission considère que celles-ci ont un intérêt pour la santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription d'ALFAMINO HMO sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : Diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats de protéines pour les besoins nutritionnels des enfants de moins de 10 ans, dans les pathologies suivantes :

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

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités 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 de suivi ultérieur (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. La prise en charge est réservée aux enfants de moins de 10 ans.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur(s) retenu(s)

Les autres DADFMS à base d'acides aminés inscrites sur la LPPR dans la même indication.

6.2 Niveau(x) d'ASA

ALFAMINO HMO est une denrée disponible dans l'arsenal du traitement diététique des allergies concernées après échec des hydrolysats poussés de protéines. Toutefois, aucune donnée spécifique ne rapporte une supériorité de cette formule par rapport aux autres formules à base d'acides aminés. Les

résultats de l'étude non spécifique ne peuvent pas être extrapolés à ALFAMINO HMO compte tenu des caractéristiques des produits utilisés (formules à base d'hydrolysats de protéines) et de la population incluse (absence d'allergie aux hydrolysats de protéines). De plus, les analyses relatives aux infections respiratoires sont des résultats exploratoires.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) d'ALFAMINO HMO par rapport aux autres DADFMS à base d'acides aminés inscrites sur la LPPR dans la même indication.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible d'ALFAMINO HMO est notamment constituée **des enfants de moins de 10 ans intolérants aux hydrolysats poussés de protéines**.

La prévalence de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est comprise entre 2 et 3 % dans la population infantile¹² (première année de vie). Pour l'estimation de la population cible, la prévalence utilisée pour les enfants de 0 à 1 an est de 2,5 %.

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 ans¹⁴. Les prévalences de l'ALPV par tranche d'âge sont donc estimables de la manière suivante : 1,25 % dans la tranche d'âge]1 à 3 ans], 0,625 % dans la tranche d'âge]3 à 6 ans], 0,25 % dans la tranche d'âge]6 ans à 10 ans].

Tableau explicatif des estimations effectuées :

Année de naissance	Age	Prévalence APLV (%)	Nombre naissances ¹⁵	Nombre de patients atteints APLV	Allergie aux hydrolysats
2012	10 ans	0,25	821 000	2053	205
2013	9 ans	0,25	811 500	2029	203
2014	8 ans	0,25	818 600	2047	205
2015	7 ans	0,25	798 900	1997	200
2016	6 ans	0,625	783 600	4898	490

¹⁴ 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):221-229. doi:10.1097/MPG.0b013e31825c9482

Année de naissance	Age	Prévalence APLV (%)	Nombre naissances ¹⁵	Nombre de patients atteints APLV	Allergie aux hydrolysats
2017	5 ans	0,625	769 600	4810	481
2018	4 ans	0,625	758 600	4741	474
2019	3 ans	1,25	753 400	9418	942
2020	2 ans	1,25	735200	9190	919
2021	1 an	2,5	738000	18450	1845
Total			7 788 400	59631	5963

En 2021, la France compte 7 788 400 enfants de 0 à 10 ans¹⁵, soit environ 59 600 enfants allergiques aux protéines de lait de vache (en se basant sur les prévalences par tranche d'âge détaillées précédemment).

Environ 10 % des enfants allergiques aux protéines de lait de vache sont également allergiques aux hydrolysats poussés de protéines^{12,13}, soit environ **5 960 enfants** allergiques aux protéines de lait de vache et intolérants aux hydrolysats poussés de protéines. Cette population cible ne tient pas compte des enfants de moins de 10 ans utilisant ALFAMINO HMO pour un diagnostic dans l'ensemble des indications ainsi que pour un traitement des polyallergies alimentaires du fait de l'absence de données épidémiologiques précises dans ces indications.

A titre informatif, un calcul de la population rejointe a été réalisé à partir de la base Open LPP¹⁶. Le nombre de bénéficiaires âgés de moins de 10 ans ayant consommé **au moins une fois** en 2018, 2019, 2020 et 2021 une denrée alimentaire destinée au diagnostic et traitement de l'allergie aux hydrolysats poussés de protéines a été sélectionné en utilisant les codes LPP suivants : 1173636, 1193930, 1114237, 1107711, 1119275, 1128067, 1197430, 1134984 et 1171695.

	2018	2019	2020	2021
Nombre de bénéficiaires de moins de 10 ans	10 402	16 076	15 535	15 319

La population cible pouvant bénéficier d'ALFAMINO HMO dans les indications retenues chez les enfants de moins de 10 ans serait au minimum de 5 960 enfants par an. Cette population cible ne tient pas compte des enfants de moins de 10 ans utilisant ALFAMINO HMO pour un diagnostic dans l'ensemble des indications ainsi que pour le traitement des polyallergies alimentaires du fait de l'absence de données épidémiologiques précises dans ces indications. À titre informatif, la population rejointe est estimée à environ 15 300 patients en 2021.

¹⁵ Insee, statistiques de l'état civil réalisées fin novembre 2021. [Consulté le 29/08/2022] : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6024136>

¹⁶ Open LPP : base complète sur les dépenses de dispositifs médicaux inscrits à la liste des produits et prestations (LPP) en 2020. [Open LPP : base complète sur les dépenses de dispositifs médicaux inscrits à la liste des produits et prestations \(LPP\) en 2020 | L'Assurance Maladie \(ameli.fr\)](#)