



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNEDiMTS

Mardi 23 avril 2024

1. Examen — Demande d'inscription (LPP) — CETOPRANE : Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) (7461)

M. le Président.- Nous abordons le dernier dossier de la matinée en matière de vote particulier, il s'agit de CETOPRANE.

Le chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous voyons ici CETOPRANE de KETOM+ et c'est une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS). Il s'agit d'une demande d'inscription.

Je fais juste un rappel sur la stratégie thérapeutique de l'épilepsie. Tout d'abord, le traitement initial va être un traitement médicamenteux par monothérapie. En cas d'échec, on passe à un deuxième médicament. S'il y a toujours un échec, soit on switche encore de médicament, soit on fait une combinaison de deux médicaments antiépileptiques.

Si c'est toujours insuffisant, on commence à faire un début de l'évaluation chirurgicale avec les solutions présentes, qui sont la craniotomie, la thermoablation, la radiochirurgie stéréotaxique, la radiofréquence. Si c'est toujours en échec, on peut mettre en place une combinaison de deux médicaments antiépileptiques. Si ce n'est toujours pas suffisant, on peut faire une combinaison de trois médicaments antiépileptiques ou mettre en place un régime cétogène.

Au niveau du produit, c'est une DADFMS, c'est une formule prête à l'emploi, liquide, et qui se consomme directement ou qui se mélange avec les aliments ou boissons.

Je vous ai mis ici le ratio, qui consiste en un ratio de 17 grammes de lipides sous forme de triglycérides à chaîne longue pour 1 gramme de glucides et protéines. Cela signifie que pour 100 millilitres, on va avoir 73,3 grammes de matière grasse pour 0,5 gramme de glucides et 4 grammes de protéines.

Au niveau des fonctions assurées de ce produit, il s'agit d'une solution lipidique qui accompagne les régimes cétogènes. Ce type de régime impose à l'organisme d'utiliser les graisses comme source d'énergie, et cette énergie est produite par les lipides via la bêta-oxydation mitochondriale qui conduit à la production de corps cétoniques utilisés comme carburant par le cerveau. Le mécanisme exact de l'action anticonvulsivante du régime cétogène est encore inconnue.

Il est à noter que CETOPRANE ne peut pas être utilisé comme seule source d'alimentation. Il est formulé pour être ajouté en supplément de la nourriture et des boissons.

Au niveau du contexte LPPR, parmi les DADFMS inscrites avec des indications similaires, nous avons KETOCAL 4 :1 et KETOVIDE 4 :1 qui ont été inscrits respectivement en 2014 et 2022. Lorsqu'on regarde leur forme, KETOCAL 4 :1 est sous forme de poudre prête à l'emploi. KETOVIDE

est sous forme de liquide prêt à l'emploi. Lorsqu'on regarde le ratio, ils ont un mélange de lipides, de glucides et de protéines qui ont un ratio 4 :1. C'est-à-dire qu'il y a 4 grammes de lipides pour 1 gramme de glucides et protéines pour les deux produits.

Au niveau des indications retenues, c'est le traitement nutritionnel lorsqu'un régime cétogène est initié dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'une épilepsie grave, rebelle et résistante aux traitements médicamenteux chez les patients de plus de 1 an - et 3 ans pour KETOVIE - et jusqu'à 18 ans, et également pour les adultes qui ont eu un traitement initié par KETOCAL ou KETOVIE avant l'âge de 18 ans.

Au niveau des comparateurs et des ASA obtenues, ils ont tous les deux obtenu une ASA de niveau V versus le régime cétogène par mesures diététiques seules.

Au niveau des données fournies pour les deux produits, KETOCAL 4 :1 avait fourni, pour les enfants, quatre études spécifiques, dont une étude contrôlée randomisée sur 45 patients avec un suivi de 3 mois et également trois études prospectives. Au niveau des adultes, nous avons eu une étude contrôlée randomisée monocentrique sur 6 mois qui visait à comparer un régime cétogène avec KETOCAL par rapport au régime seul sur le premier mois.

Concernant KETOVIE, au niveau des données fournies, nous avons eu une étude spécifique rétrospective multicentrique, une étude clinique spécifique, rétrospective, multicentrique, et nous avons eu des recommandations de l'INESSS de 2020 qui ont été analysées.

Si on regarde la demande pour CETOPRANE, il s'agit d'une première demande d'inscription. L'indication revendiquée est similaire à celle de KETOCAL et KETOVIE, c'est-à-dire le traitement nutritionnel lorsqu'un régime cétogène est initié dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'une épilepsie grave, rebelle et résistante aux traitements médicamenteux chez l'enfant de plus de 1 an et jusqu'à 18 ans, et pour les adultes ayant initié un régime par CETOPRANE avant l'âge de 18 ans.

Il est revendiqué une ASA de niveau V, donc une absence d'amélioration par rapport à KETOCAL 4 :1.

Au niveau des modalités de prescription et d'utilisation revendiquées, la prescription initiale et le renouvellement sont à valider par un spécialiste hospitalier, un neurologue ou un neuropédiatre et le volume de CETOPRANE administré dépend de l'âge, du poids et de l'état clinique du patient.

L'instauration d'un régime cétogène peut imposer une hospitalisation qui pourra être répétée lors du suivi et il est recommandé d'instaurer une surveillance clinique et une surveillance biologique, et la surveillance régulière de la présence de corps cétoniques notamment dans les

urines. Cette surveillance consiste également à prévenir l'apparition de carences et à dépister d'éventuelles complications. Si le régime cétogène est déjà mis en place, l'instauration de CETOPRANE ne nécessite pas d'hospitalisation ou de surveillance supplémentaire.

Au niveau des données disponibles, parmi les données non spécifiques, nous avons des recommandations de sociétés savantes et nous avons également cinq études cliniques non spécifiques, dont quatre retenues. Une étude a été non retenue, les détails sont dans la fiche de synthèse. Au niveau des données spécifiques, aucune étude n'a été fournie.

Sur les recommandations de sociétés savantes, ce sont les recommandations de l'IKDSG, du NICE et de la HAS. Toutes trois recommandent le régime cétogène dans l'épilepsie pharmacorésistante chez les enfants dans le cadre d'un échec de deux médicaments antiépileptiques. L'initiation doit être faite après une visite médicale pendant au moins trois mois. La HAS cite aussi KETOCAL comme une option thérapeutique pour l'épilepsie pharmacorésistante.

Si je vous montre les comparaisons nutritionnelles entre CETOPRANE et KETOCAL 4 :1, le comparateur revendiqué, on voit que CETOPRANE est sous forme liquide, KETOCAL 4 :1 est sous forme de poudre. En termes d'énergie pour 100 millilitres ou 100 grammes, c'est assez similaire puisqu'on est à 772 pour CETOPRANE et 703 pour KETOCAL. On va cependant avoir des différences au niveau des ratios puisque pour 100 millilitres, on a 4 grammes de protéines pour CETOPRANE alors qu'on a 14,4 grammes pour KETOCAL. C'est pareil pour les glucides, on a 0,5 gramme pour CETOPRANE et 2,9 grammes pour KETOCAL. Au niveau des lipides, on a 76,3 grammes pour CETOPRANE et 69,2 grammes pour KETOCAL.

On voit que KETOCAL 4 :1 a un ratio de 4 grammes de lipides pour 1 gramme de protéines et de glucides et il peut être utilisé comme seule source d'apport alimentaire. CETOPRANE a un ratio de 17 grammes de lipides pour 1 gramme de protéines et de glucides et ne peut pas être utilisé comme seule source d'alimentation, il doit être ajouté en supplément de la nourriture et des boissons.

Je vais maintenant dire quelques mots sur les quatre études non spécifiques fournies. Si on regarde le type d'étude, il y a trois études monocentriques contrôlées randomisées, deux réalisées en Inde et une en Norvège, et une revue de la littérature avec 13 études retenues dont 10 chez les enfants et 4 chez les adultes.

Au niveau des objectifs, pour l'étude de Lakshminarayanan, l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'un régime à faible indice glycémique. Pour l'étude de Manral et de Kverneland, c'était d'évaluer l'efficacité d'un régime Atkins modifié. Pour Kverneland, c'était l'observation des effets sur la

qualité de vie. Pour la revue de la littérature, c'était une comparaison du régime cétogène par rapport aux autres traitements.

Au niveau des critères de jugement, la plupart avaient la réduction des crises de 50 % en critère de jugement principal. En critères secondaires, on avait la mesure des effets indésirables et les arrêts de traitement. Pour l'étude de Kverneland et al., le but était également l'évolution du score total de la qualité de vie et des scores secondaires.

Au niveau du nombre de participants, on a un nombre de participants qui varie entre 39 et 160 patients pour les études. Pour la revue de la littérature, on a eu un pool de 932 patients. La durée de suivi, elle, varie entre 2 et 16 mois. Ce que l'on voit sur ces quatre études fournies, c'est que les différents régimes cétogènes mis en place permettent de diminuer la fréquence des crises d'épilepsie, mais ne permettent pas de les supprimer.

Au niveau de la nutrivigilance, il n'y a aucun événement de nutrivigilance qui a été rapporté par le demandeur.

Au total, pour ce produit, CETOPRANE est une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales. Il s'agit d'une demande d'inscription. L'indication revendiquée est le traitement nutritionnel lorsqu'un régime cétogène est initié dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'une épilepsie grave, rebelle et résistante aux traitements médicamenteux chez l'enfant de plus de 1 an et jusqu'à 18 ans et pour les adultes ayant initié un régime par CETOPRANE avant l'âge de 18 ans.

Il est revendiqué une ASA de niveau V versus KETOCAL 4 :1.

Si on fait un bilan des données analysées, on voit qu'on a une absence de données cliniques spécifiques. Les données cliniques non spécifiques montrent les différents régimes cétogènes mis en place qui permettent de diminuer la fréquence des crises d'épilepsie, mais ne permettent pas de les supprimer.

L'argumentaire repose également sur une comparaison entre KETOCAL et CETOPRANE et ces deux produits ne sont pas comparables sur la forme galénique. On a une forme poudre pour KETOCAL et une forme liquide pour CETOPRANE. Sur la composition nutritionnelle, on a un ratio qui est différent, de 4 versus 17. De plus, contrairement à KETOCAL, CETOPRANE ne peut pas être utilisé comme seule source d'alimentation, il est formulé pour être ajouté en supplément de la nourriture et des boissons.

J'en ai fini avec ma présentation.

M. le Président.- Merci beaucoup. Y a-t-il des remarques ? Madame Hajjaji ?

Mme le Dr HAJJAJI.- Je voulais savoir si dans les études disponibles, le ratio de 17 pour 1, plus le mode de prise de CETOPRANE d'adaptation du régime alimentaire qui est nécessaire visiblement, avait déjà été étudié.

Le chef de projet, pour la HAS.- Non. Dans aucune étude on n'a des ratios similaires. C'est le seul produit où l'on a un ratio de ce type.

M. le Président.- Béatrice Duly ?

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Merci de votre présentation qui me met dans l'embarras vu l'absence d'étude avec ce ratio-là. Je reste un peu sur ma faim sur l'utilité de ce produit.

M. le Président.- Je suis d'accord avec toi sur tout ce que tu dis, Béatrice. Par ailleurs, les modalités de comparaison de deux produits qui, manifestement, n'ont pas la même forme et surtout une modalité d'utilisation qui peut être en monoalimentation pour l'un, et pour l'autre en complément, c'est un peu ennuyeux. Y a-t-il d'autres remarques ?

Mme le Dr GOURIO.- J'ai un peu le même type d'interrogation sur le choix de ce rapport de 17 pour 1, qui est quasiment quadruplé par rapport à des formulations qui sont déjà validées. Comment justifient-ils de passer sur un ratio aussi important ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Dans le dossier, il n'y a pas vraiment de justification de ce ratio. La seule justification que l'on peut trouver, c'est que c'est ajouté en plus, alors que KETOCAL peut être la seule source d'alimentation. On n'a aucune justification de ce ratio et on n'a également aucune donnée sur les doses administrées au patient.

Mme le Dr GOURIO.- Mon autre question, c'était que le critère de jugement principal était la réduction de la fréquence des crises de 50 %. Est-ce que c'est un objectif qui est atteint et est-il atteint de façon plus importante avec un ratio de 17 :1 qu'un ratio de 4 :1 ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Justement, là, on n'a aucune donnée clinique qui nous permette de préjuger de cela puisqu'aucune étude spécifique n'a été fournie, et dans toutes les études non spécifiques fournies, on n'a aucune donnée sur le ratio 17 :1.

Mme le Dr GOURIO.- J'ai encore une autre remarque parce que cela m'inspire une autre réflexion. De mémoire, dans les régimes céto-gènes, quand on a une proportion de lipides aussi importante, d'un point de vue clinique, c'est très source de migraines, de maux de tête, en tout cas d'effets secondaires. Ce n'est pas ressorti ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Ce n'est pas ressorti justement parce que cela n'a pas été étudié. Nous n'avons aucune donnée, que ce soit d'efficacité ou de sécurité sur ce produit.

M. le Pr AMABILE.- J'ai une question pratique. Je ne sais pas si quelqu'un peut y répondre. Dans la mesure où ce dispositif alimentaire ne peut pas être utilisé seul, cela veut dire que les familles qui vont préparer cela à leur enfant sont obligées de faire un régime cétogène seul, j'imagine ? Si on a une alimentation dans laquelle le régime n'est pas cétogène, j'imagine que le fait d'ajouter du liquide censément cétogène n'en fait pas un régime cétogène. Est-ce que je me trompe ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Non, c'est cela.

M. le Pr AMABILE.- On n'a donc aucune idée de l'observance et de la facilité ? Si on est obligé de faire un régime cétogène, quel est l'intérêt d'ajouter un truc cétogène ? C'est cela que je ne comprends pas.

Le chef de projet, pour la HAS.- J'imagine que c'est pour que le régime en lui-même soit moins contraignant, mais encore une fois, on n'a aucune donnée sur cette pratique.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Ce serait l'acceptabilité possiblement, mais nous n'avons pas de données.

M. le Président.- S'il n'y a pas d'autre remarque, je vous propose que nous passions au vote.

Nous n'avons pas modifié l'indication.

Le chef de projet, pour la HAS.- Non, nous vous proposons de voter sur le service attendu suffisant ou insuffisant.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

SA insuffisant : unanimité