

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 4 juin 2024

1. Audition - Demande d'inscription (LPP) CETOPRANE, Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) (7461) KETOM + (avis adopté le 07/05/2024)

M. LE GRALL, Président.- Je vous propose qu'on passe directement à l'audition de KetoM + pour le produit CETOPRANE. Bonjour Madame, vous êtes là pour nous parler du CETOPRANE lors d'une audition que vous avez demandée à la suite de notre avis. Je vous propose de vous présenter, puis nous allons faire un résumé de notre avis. Vous aurez 15 minutes à la suite pour nous faire part de vos observations, à la suite desquelles nous vous poserons des questions éventuellement.

M^{me} KRAFT-BELLAMY.- Bonjour à tous. Je vous remercie de m'avoir autorisée à venir présenter mon projet. CETOPRANE, pardon. Je suis dans le mode start-up, il va falloir que je m'ajuste et m'adapte à cet auditoire. Je suis extrêmement heureuse d'être ici en tout cas. Je suis Sybille Kraft-Bellamy. J'ai créé une start-up, une société qui s'appelle KetoM +. Je suis franco-américaine et je suis rentrée en France fin 2019 pour créer KetoM + en France, et surtout développer mes produits en France, plus particulièrement CETOPRANE qui est enregistré en tant que DADFMS. Je suis une start-up, je suis dans plusieurs incubateurs et ce qu'on appelle des accélérateurs, et j'ai des personnes censées m'accompagner pour la partie réglementaire.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Je passe la parole à la chef de projet pour faire le point de ce dossier et vous aurez 15 minutes à la suite pour nous faire part de vos observations.

Une chef de projet, pour la HAS.- Merci, Monsieur le Président. Nous voyons CETOPRANE, une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales de la société KetoM +. Il s'agit d'une audition pour une demande d'inscription.

CETOPRANE est une DADFMS. C'est une formule prête à l'emploi liquide qui se consomme directement ou qui se mélange avec des aliments ou des boissons. Ce produit a un ratio de 17 gr de lipides sous forme de triglycérides à chaîne longue pour 1 gr de glucides et protéines. Au niveau des fonctions assurées, c'est une solution lipidique qui accompagne les régimes cétogènes. Ce type de régime impose à l'organisme d'utiliser les graisses comme source d'énergie. 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 inconnu. CETOPRANE ne peut pas être utilisé comme seule source d'alimentation et il est formulé pour être ajouté en supplément de la

nourriture et des boissons.

Il s'agit d'une première demande d'inscription. L'indication revendiquée est : *« 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 absence d'amélioration, une ASA V par rapport à KETOCAL 4:1.

Concernant les éléments de preuve, aucunes données cliniques spécifiques n'ont été fournies. Au niveau des données cliniques non spécifiques, elles montrent que les différents régimes cétogènes mis en place permettent de diminuer la fréquence des crises d'épilepsie, mais ne permettent pas de les supprimer. On a également un argumentaire d'équivalence entre KETOCAL 4:1 et CETOPRANE fournie. Ces deux produits ne sont pas comparables sous la forme galénique, KETOCAL est une forme poudre, alors que CETOPRANE est une forme liquide, ainsi que sur la composition nutritionnelle puisqu'on a un ratio de 4 gr de lipides pour 1 gr de protéines et glucides pour KETOCAL, alors qu'on a un ratio de 17 gr de lipides pour 1 gr de protéines et glucides pour CETOPRANE. 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.

La CNEDiMTS, dans son projet d'avis du 7 mai 2024, a voté pour un service attendu insuffisant sur la base des éléments suivants : *« L'absence de donnée spécifique à CETOPRANE ne permet pas de déterminer la sécurité du produit, son acceptabilité auprès des patients et son efficacité en termes d'amélioration sur les crises d'épilepsie pharmacorésistantes. Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que l'intérêt thérapeutique de CETOPRANE ne peut être établi ».*

M. LE GRALL, Président.- Merci. Madame, vous avez la parole.

M^{me} KRAFT-BELLAMY.- Comme je l'ai précisé au début, lorsque j'ai participé au développement de CETOPRANE, j'ai eu l'accompagnement de personnes qui m'ont aidée à faire le dossier médico-scientifique. Sur leurs recommandations, le produit CETOPRANE a été comparé dès le départ au produit KETOCAL. Pour information, je suis nutritionniste. J'ai créé ce produit parce que j'ai un fils

de 22 ans polyhandicapé avec le syndrome d'Angelman. Il suit un régime cétogène depuis 2002 initié à Harvard, à *Mass Boston General*. Depuis pratiquement 20 ans, je travaille sur le développement de formulation du produit CETOPRANE qui a été utilisé plusieurs fois aux États-Unis. Je suis accompagnée dans un incubateur. J'ai bénéficié d'aide de BPI France et j'ai un contrat de partenariat avec l'hôpital d'Angers avec qui je participe au développement du produit.

Le traitement nutritionnel d'un régime cétogène a été 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. C'est le but de la création de CETOPRANE.

C'est une forme liquide qui a été faite volontairement. Cela fait 20 ans que je prépare les repas cétogènes de mon fils et je m'étais rendu compte qu'avoir un produit concentré mélangé directement à la préparation culinaire était extrêmement facile et surtout très efficace :

- Le produit peut être mélangé à la nourriture. Sinon, je peux lui donner directement en bouche, ce qui permet une absorption et une efficacité.
- C'est un produit facile à mélanger dans les préparations froides (mayonnaise, yaourt, etc.). Il s'intègre parfaitement dans les préparations culinaires et il peut être donné directement en bouche.
- C'est un produit qui est volontairement texturé pour qu'il n'y ait pas de risque de fausse route. Il est extrêmement facile à utiliser. Il n'y a pas d'erreur de préparation comme le lait KETOCAL.

Personnellement, j'ai eu l'occasion d'utiliser une ou deux fois KETOCAL lorsque Max était petit et à chaque fois, cela l'a rendu très malade, ça l'a fait vomir. Cela m'a poussé à développer un produit comme CETOPRANE.

- Il a un ratio très élevé de lipides, beaucoup plus important que KETOCAL. L'idée, justement, est de le rajouter en quantité beaucoup plus faible aux préparations culinaires ou de le donner directement en bouche.

C'est Max qui venait d'avoir une crise d'épilepsie et c'est à la suite de ces épisodes que j'ai développé ce produit.

- Il est incomplet et adaptable. Incomplet, c'est volontaire, puisque je veux continuer à cuisiner pour Max, ce que je fais depuis 20 ans, et pouvoir mélanger le produit de manière très simple dans les préparations culinaires. L'avantage, c'est qu'il permet de continuer à avoir une variété de produits alimentaires, sachant que Max sera, je suppose, en régime cétogène toute sa vie.

Je suis accompagnée dans un incubateur. Je fais partie de la *French Tech* et de la *French Care*. Pour moi, il est extrêmement important d'avoir un produit français développé en France avec des matières françaises pour avoir une traçabilité et une précision de la qualité des ingrédients, ce qui n'est pas le cas des produits disponibles à l'heure actuelle et qui ont une composition qui, pour moi, est assez surprenante, souvent des Oméga 6 et des produits recensés et connus comme étant inflammatoires. C'est un produit qui est une alternative innovante et qui est parfaitement facile à intégrer dans les préparations culinaires.

Là, je crois que je n'ai pas le droit.

Une chef de projet, pour la HAS.- Exactement, c'est ce que j'allais vous dire. Ces deux slides, si vous pouvez les passer puisque ça fait partie de données que vous n'aviez pas fournies dans le dossier. Merci.

M^{me} KRAFT-BELLAMY.- Ces dossiers n'ont pas été fournis, je ne comprends pas pourquoi, parce que je les avais donnés aux personnes qui s'occupent de la partie réglementaire, c'est une première chose. La deuxième chose sur laquelle je voulais insister, votre avis par rapport à ce produit-là, je le comprends parfaitement. Effectivement, après l'avoir lu, cela me semble être évident. Je pense que j'ai fait l'erreur d'être accompagnée des mauvaises personnes pour faire le dossier de ce produit.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup. Je passe la parole à la salle, à ceux qui veulent poser des questions à Madame Kraft-Bellamy. Madame Hajjaji.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Bonjour. Merci beaucoup pour votre présentation très claire. J'avais une question sur le ratio de lipides, le 17/1. Je voulais savoir comment vous l'aviez développé et sur quelle base ? Est-ce que d'autres l'ont déjà utilisé ? Merci.

M^{me} KRAFT-BELLAMY.- Lorsqu'on a développé CETOPRANE, je l'ai développé avec un laboratoire

de formulation galénique. Je voulais être sûre qu'à chaque repas, je pouvais lui donner une concentration suffisante de TCM, en l'occurrence de DHA, pour stabiliser l'apport glycémique s'il y en avait dans la préparation et surtout booster les corps cétoniques. Lorsqu'un repas cétogène est préparé de manière optimale, c'est-à-dire avec une quantité de glucides propres à la personne, avec indice glycémique, des protéines en quantité propre à la personne, la quantité de CETOPRANE fournit une dose de lipides suffisamment importante pour permettre un début de création de corps cétonique. L'idée de ce produit est de permettre d'avoir un peu plus de glucides dans la préparation des repas, ce qui est à l'origine de la complication du régime. C'est pour cela qu'on a déterminé ce ratio de lipides puisqu'en prenant trois doses par jour, on arrivait à avoir une production de corps cétonique suffisamment importante qui correspond à 4/1.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Pour rebondir, cela veut dire que, si j'ai bien compris, c'est ajouté à une alimentation. Dans ce cas-là, cela veut dire qu'on ne contrôle pas vraiment ce que l'enfant absorbe puisque la quantité peut varier, le repas va varier. Même si vous apportez un ratio de 17 points de lipides, en fonction du repas que vous allez donner, tout cela peut être modifié, donc il n'y a jamais une quantité standardisée qui est administrée, si je comprends bien.

M^{me} KRAFT-BELLAMY.- Tout à fait. L'idée, c'est qu'il faut s'adapter. Lorsque les personnes doivent suivre un régime cétogène longue durée, en l'occurrence dans le syndrome d'Angelman, on doit avoir cette possibilité flexible en fonction de la quantité de CETOPRANE qu'on va donner, pour ne pas obtenir trop de corps cétoniques. Ce sont des personnes qui peuvent rentrer en cétose de manière très importante. Quand c'était le cas de Max avec KETOCAL, j'avais beau diluer de manière importante la préparation, il rentrait en cétose de manière trop brutale, avec des diarrhées puisqu'il n'avait pas la quantité de protéines ou de glucides adaptés. Quand j'ai développé CETOPRANE, il a une baseline nécessaire pour une production de corps cétonique qui doit être importante, mais s'il en a moins besoin à un repas particulier, on en donne moins.

M. LE GRALL, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres remarques, d'autres questionnements des uns et des autres ? Madame Hajjaji.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- S'il n'y a personne d'autre, j'en profite. Je voudrais revenir sur votre plan de développement. On a bien compris que vous étiez accompagnée de BPI France. Est-ce que vous envisagez de faire une étude clinique spécifique, puisque vous parliez d'Angers, pour savoir si

vous allez apporter à un moment donné des données spécifiques à votre produit avec une étude qui permet d'évaluer avec un apport standardisé pour limiter les effets d'intolérance diarrhée, etc., pour que l'on puisse avoir une information précise sur la sécurité de votre produit ? Est-ce que c'est prévu ?

M^{me} KRAFT-BELLAMY.- Tout à fait. Ce sera prévu à Angers, éventuellement à Nantes. Oui, on va faire une étude clinique pédiatrique, régime cétogène, toutes les épilepsies dites pharmacorésistantes (Dravet, Lennox-Gastaut, Glut-1, syndrome d'Angelman). Personnellement, j'aimerais, si possible, l'étendre à des adultes qui n'ont jamais eu la possibilité d'être mis sous régime cétogène et qui continuent à avoir des épilepsies pharmacorésistantes, ce qui est très, très fréquent dans le cas du syndrome d'Angelman, par exemple.

M. LE GRALL, Président.- Madame Lucet.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Je voulais rebondir sur les réflexions de Madame Hajjaji. Vous avez parlé de la facilité d'utilisation, du fait de faire des régimes moins serrés, moins difficiles. Cela ne ressort pas du tout dans ce qui a été présenté et qui, à mon avis, pourrait être très intéressant du côté des patients et des familles de patients.

La deuxième chose sur laquelle on s'était posé beaucoup de questions et pour laquelle on n'a pas de réponse, c'est ce que deviennent les taux de lipides des patients qui ont ce genre de régime. Est-ce qu'il y a des complications au long terme ? Il n'y a rien qui répond à cela dans ce qui a été présenté et ce qui est présenté d'une façon générale sur ces régimes-là. Cela pourrait être une piste intéressante parce que vous avez bien vu que ce qui manque, c'est la preuve clinique. Je me suis demandé, en vous écoutant, si vous pouviez étudier une part de glucides que vous mettez quand même dans l'alimentation pour que le régime soit moins serré qui pourrait donner une équivalence en CETOPRANE que vous donneriez en même temps. On a l'impression, comme l'a dit Madame Hajjaji, que l'on fait au doigt mouillé ce que l'on donne comme dose. Pour des choses qui s'apparentent à un traitement, c'est assez compliqué quand même. Merci.

M^{me} KRAFT-BELLAMY.- Oui, tout à fait. Effectivement, on peut modifier les ratios de CETOPRANE en fonction des besoins. En général, les repas ne sont pas forcément pesés, mais calculés. Dans mon cas, je ne pèse plus parce que cela fait trop longtemps que je le fais, mais en général, on recommande de peser les glucides qui vont appartenir à des groupes particuliers parce qu'on sait

qu'ils ont des indices glycémiques faibles, c'est une première chose. Les protéines, c'est la même chose. On va les peser ou avoir visuellement une idée de la quantité de produit. Cela devra être précisé dans la préparation des repas. Il va falloir faire une étude clinique qui accompagne différents patients avec des besoins différents. Ce que j'aurais aimé faire, c'est qu'on ait un *Modified Atkins Diet*, un classique Keto, un 4 :1, un 3 :1, et qu'on puisse voir, dans chacun de ces régimes, si on a réussi à maintenir une quantité de corps cétonique suffisante, si on a bien contrôlé la glycémie et surtout s'il y a une efficacité sur le contrôle de l'épilepsie.

Vu que ce sont des TCM, DHA et EPA, on n'a pas trop de problèmes en profil lipidique, sauf certains cas. En général, on ne va pas initier un régime cétogène s'il y a des mutations, une difficulté au niveau des reins et autres et produire des corps cétoniques car on a déjà observé qu'il y avait déjà des triglycérides en quantité trop importante. Normalement, la formulation est faite de manière équilibrée pour avoir un bon ratio TCM, DHA, EPA. Je sais que ce n'est pas suffisant. Dans le cas de Max, ça fait trois ans qu'il l'utilise, on suit de manière très précise ses analyses de sang. Pour l'instant, tout est stable, il n'y a aucun problème. Effectivement, cela devrait être intégré dans les études cliniques.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a d'autres remarques à distance ? Non. Dans la salle ? Non plus. Merci beaucoup. Vous avez bien compris que nous n'avons aucune étude clinique, pas d'éléments permettant de faire une évaluation dans le cadre de nos fonctions. Comme il y a des études et des études en cours, si j'ai bien compris, rien n'empêche que vous proposiez ce produit ultérieurement, mais avec une argumentation qui est absolument nécessaire pour venir à la CNEDiMTS.

M^{me} KRAFT-BELLAMY.- Oui, tout à fait. Je vous remercie.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup et je vous laisse partir pour que nous délibérions.

Est-ce qu'il y a des remarques particulières ? Tout a été dit dans les différentes questions des uns et des autres. Est-ce qu'il y a des remarques ? Non, pas de prise de parole. On passe au vote.

Une chef de projet, pour la HAS.- Au niveau du vote, c'est maintien ou non maintien de l'avis du 7 mai où la commission a voté pour un service attendu insuffisant.

M. LE GRALL, Président.- OK, on passe au vote.

M^{me} LE FLOCH.- Vous pouvez voter maintien, non-maintien ou abstention.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- C'est un maintien de l'avis à l'unanimité.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup.