

**AVIS****KETOVIE 4 :1**

Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS)

Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 15 mars 2022**

Faisant suite à l'examen du 1er mars 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 15 mars 2022.

**Demandeur** : Laboratoires grand Fontaine, S.A.S (France)

**Fabricant** : Ajinomoto Cambrooke (États-Unis)

Les modèles et références proposés par le demandeur sont indiqués dans le [chapitre 1.2](#).

**L'essentiel**

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Indication retenue</b>                    | 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 3 ans et jusqu'à 18 ans et pour les adultes ayant initié un régime par KETOVIE 4 :1 avant l'âge de 18 ans. |
| <b>Service attendu (SA)</b>                  | <b>Suffisant</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Comparateur retenu</b>                    | Régime cétogène par mesure diététiques seules                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Amélioration du Service attendu (ASA)</b> | <b>ASA de niveau V</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Type d'inscription</b>                    | Nom de marque                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Durée d'inscription</b>                   | 5 ans                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

**Données analysées****Données non spécifiques :**

Neuf études cliniques non spécifiques ont été fournies. Une méta-analyse et une revue Cochrane ont été retenues.

En complément, 2 publications analysant les mécanismes d'action du régime cétogène dans le traitement de l'épilepsie ont été fournies et n'ont pas été retenues car descriptives.

**Données spécifiques :**

Les données spécifiques s'appuient sur une étude publiée dans la revue du fabricant et une étude rétrospective monocentrique. En complément, les recommandations de l'INESS de 2020 ont été analysées.

|                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</b><br>– <b>Spécifications techniques</b><br><br>– <b>Modalités de prescription et d'utilisation</b> | <p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>Celles mentionnées au <a href="#">chapitre 5.2</a>.</p>                                                                                                                                              |
| <b>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b>                                                   | <p>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.</p> |
| <b>Population cible</b>                                                                                                                                | <p>En l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue, la population cible ne peut être estimée. À titre informatif, en 2020, la population rejointe des enfants est d'environ 590 patients. La population cible des adultes est très limitée, estimée à moins de 20 patients par an.</p>  |

Avis 1 définitif

# Sommaire

---

|                                                                                                         |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Objet de la demande</b>                                                                           | <b>4</b>  |
| 1.1 Qualification de la demande                                                                         | 4         |
| 1.2 Modèles et références                                                                               | 4         |
| 1.3 Conditionnement                                                                                     | 4         |
| 1.4 Revendications du demandeur                                                                         | 4         |
| <b>2. Historique du remboursement</b>                                                                   | <b>4</b>  |
| <b>3. Caractéristiques du produit</b>                                                                   | <b>5</b>  |
| 3.1 Marquage CE                                                                                         | 5         |
| 3.2 Description                                                                                         | 5         |
| 3.3 Fonctions assurées                                                                                  | 6         |
| <b>4. Service attendu (SA)</b>                                                                          | <b>7</b>  |
| 4.1 Intérêt du produit                                                                                  | 7         |
| 4.2 Intérêt de santé publique                                                                           | 13        |
| 4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)                                                              | 14        |
| <b>5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</b>                                                | <b>15</b> |
| 5.1 Spécifications techniques minimales                                                                 | 15        |
| 5.2 Modalités de prescription et d'utilisation                                                          | 15        |
| <b>6. Amélioration du Service attendu (ASA)</b>                                                         | <b>15</b> |
| 6.1 Comparateur retenu                                                                                  | 15        |
| 6.2 Niveau d'ASA                                                                                        | 15        |
| <b>7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b> | <b>15</b> |
| <b>8. Durée d'inscription proposée</b>                                                                  | <b>15</b> |
| <b>9. Population cible</b>                                                                              | <b>16</b> |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – mars 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 et références

KETOVIE 4 :1 existe sous 2 présentations qui sont formulées prêtes à l'emploi sous forme liquide :

- KETOVIE 4 :1 arôme vanille, bouteille de 250 ml ;
- KETOVIE 4 :1 arôme chocolat, bouteille de 250 ml.

## 1.3 Conditionnement

Unitaire, dans un emballage carton de 30 unités.

## 1.4 Revendications du demandeur

### 1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Traitement nutritionnel des patients de plus de 3 ans et adultes lorsqu'un régime cétogène est recommandé dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'une épilepsie grave rebelle et résistante au traitement médicamenteux. »

### 1.4.2 Comparateurs et ASA revendiqués

Le demandeur revendique les comparateurs et améliorations du service attendu suivants :

| Indications                                                                                                                                                                                                                         | Comparateurs                                                                                           | ASA |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Traitement nutritionnel des patients de plus de 3 ans et adultes lorsqu'un régime cétogène est recommandé dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'une épilepsie grave rebelle et résistante au traitement médicamenteux | Régime cétogène par mesure diététiques seules                                                          | V   |
|                                                                                                                                                                                                                                     | KETOCAL <sup>1</sup> : régime cétogène en formule prête à l'emploi sous forme de poudre à reconstituer | IV  |

# 2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de KETOVIE 4 :1.

<sup>1</sup> Avis de la CNEDiMTS du 19 janvier 2021 (has-sante.fr)

## 3. Caractéristiques du produit

### 3.1 Marquage CE

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

KETOVIE 4 :1 répond aux dispositions du Règlement délégué (UE) 2016/128 de la Commission Européenne du 25 septembre 2015 complétant le règlement (UE) n° 609/2013 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales.

Il a fait l'objet d'une notification de mise sur le marché français auprès de la Direction Générale de la Concurrence et de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) dont l'accusé de réception date du 31 juillet 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

KETOVIE 4 :1 est une denrée alimentaire diététique destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

Il s'agit d'une formule prête à l'emploi liquide de 250 ml destinée à être utilisée seule ou en association à des mesures diététiques, par voie orale ou entérale.

C'est un mélange de lipides, glucides et protéines de ratio 4 :1 (4g de lipides sous forme de triglycérides à chaîne longue pour 1g de glucides et protéines).

| VALEURS<br>NUTRITIONNELLES | KETOVIE 4 :1 Chocolat |                          | KETOVIE 4 :1 Vanille |                          |
|----------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|
|                            | Pour 100 mL           | Par bouteille<br>(250mL) | Pour 100 mL          | Par bouteille<br>(250mL) |
| Valeur énergétique (kcal)  | 159                   | 398                      | 148                  | 370                      |
| Équivalent protéique (g)   | 3.4                   | 8.5                      | 3.4                  | 8.5                      |
| Lipides (g)                | 15,3                  | 38,5                     | 14.2                 | 35,6                     |
| Dont saturés (g)           | 6,1                   | 15,2                     | 5.6                  | 14,1                     |
| Dont trans (g)             | 0                     | 0                        | 0                    | 0                        |
| Glucides (g)               | 0.4                   | 1,0                      | 0.1                  | 0.4                      |
| Dont sucres (g)            | 0                     | 0                        | 0                    | 0                        |
| Dont polyols (g)           | 0                     | 0                        | 0                    | 0                        |
| Fibre (g)                  | 2.2                   | 5.4                      | 1.3                  | 4.4                      |
| Sel (g)                    | 0.3                   | 0.675                    | 0.3                  | 0.7                      |
| MINÉRAUX                   |                       |                          |                      |                          |
| Sodium (mg)                | 108                   | 270                      | 109                  | 273                      |
| Potassium (mg)             | 138                   | 346                      | 122                  | 306                      |
| Chlorure (mg)              | 112                   | 279                      | 152                  | 381                      |
| Calcium (mg)               | 120                   | 300                      | 120                  | 300                      |
| Phosphore (mg)             | 105                   | 262                      | 98                   | 244                      |
| Magnésium (mg)             | 32                    | 81                       | 26                   | 65                       |

| VALEURS<br>NUTRITIONNELLES    | KETOVIE 4 :1 Chocolat |                          | KETOVIE 4 :1 Vanille |                          |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|
|                               | Pour 100 mL           | Par bouteille<br>(250mL) | Pour 100 mL          | Par bouteille<br>(250mL) |
| Fer (mg)                      | 2.2                   | 5.6                      | 1.8                  | 4.5                      |
| Zinc (mg)                     | 1.0                   | 2.6                      | 1.0                  | 2.4                      |
| Cuivre (mg)                   | 0.1                   | 0.4                      | 0.1                  | 0.3                      |
| Manganèse (µg)                | 0.3                   | 0.6                      | 0.3                  | 0.6                      |
| Sélénium (µg)                 | 9                     | 23                       | 9                    | 23                       |
| Chrome (µg)                   | 5                     | 13                       | 5                    | 13                       |
| Molybdène (µg)                | 7                     | 17                       | 7                    | 17                       |
| Iode (µg)                     | 18                    | 46                       | 18                   | 46                       |
| VITAMINES                     |                       |                          |                      |                          |
| A (µg – RE)                   | 72                    | 180                      | 72                   | 180                      |
| D (µg)                        | 3                     | 6.0                      | 3                    | 6.0                      |
| E (mg α-TE)                   | 1.5                   | 3.8                      | 1.5                  | 3.8                      |
| K1 (µg)                       | 6                     | 16                       | 6                    | 16                       |
| K2 (µg)                       | 6                     | 15                       | 6                    | 15                       |
| C (mg)                        | 10                    | 25                       | 10                   | 25                       |
| Thiamine (B1) (mg)            | 0.2                   | 0.5                      | 0.2                  | 0.5                      |
| Riboflavine (B2) (mg)         | 0.2                   | 0.5                      | 0.2                  | 0.5                      |
| Niacine (B3) (mg)             | 3                     | 6                        | 3                    | 6                        |
| B6 (mg)                       | 0.2                   | 0.5                      | 0.2                  | 0.5                      |
| Folates                       | 36                    | 89                       | 36                   | 89                       |
| B12                           | 0.2                   | 0.6                      | 0.2                  | 0.6                      |
| Biotine                       | 3                     | 7.5                      | 3                    | 7.5                      |
| Acide pantothénique (B5) (mg) | 0.7                   | 1.8                      | 0.7                  | 1.8                      |
| AUTRES                        |                       |                          |                      |                          |
| Choline (mg)                  | 60                    | 150                      | 60                   | 150                      |
| L-carnitine (mg)              | 20                    | 50                       | 20                   | 50                       |
| Inositol (mg)                 | 12                    | 31                       | 12                   | 31                       |

KETOVIE 4 :1 doit se conserver dans un endroit frais et sec, et doit être agité avant ouverture. Un fois ouvert, il peut être conservé dans le réfrigérateur et consommé dans les 24 heures.

### 3.3 Fonctions assurées

KETOVIE 4 :1 est un produit composé essentiellement de lipides, pauvre en protéines et en hydrate de carbone (dans un ratio de 4 :1) qui 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.

Ce produit est présenté comme formulé pour répondre aux besoins nutritionnels lorsqu'un régime céto-gène est initié. L'apport recommandé doit être déterminé par un professionnel de santé, en fonction notamment de l'âge du patient, de son poids et de son état clinique.

KETOVIE 4 :1 peut être utilisé comme seule source d'apport et comme complément nutritionnel pour les patients de plus de 3 ans.

## 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 Données non spécifiques

Neuf études cliniques non spécifiques sont disponibles :

- 2 méta-analyses :
  - La méta analyse de Liu *et al.* (2018)<sup>2</sup> ;
  - La méta analyse de Ye *et al.* (2015)<sup>3</sup>, non retenue car les études analysées sont reprises dans la méta-analyse de Liu.
- 2 revues de la littérature :
  - Zarnowska *et al.* (2020)<sup>4</sup>, non retenue car descriptive et non fondée sur une revue systématique de la littérature.
  - Martin-McGill *et al.* (2018)<sup>5</sup>.
- 3 études cliniques :
  - Les études contrôlées randomisées de Lambrecht *et al.* (2017)<sup>6</sup> et de Néal *et al.* (2008)<sup>7</sup>, non retenues car incluses dans la revue Cochrane Martin-McGill *et al.* ;
  - L'étude observationnelle de Caraballo *et al.* (2011)<sup>8</sup>, non retenue car les résultats sont exploratoires et non comparatifs.

En complément, 2 publications analysant les mécanismes d'action du régime céto-gène dans le traitement de l'épilepsie sont disponibles (l'étude de Rogawski *et al.*, 2016<sup>9</sup> et l'étude de Bough *et al.*, 2007<sup>10</sup>) et n'ont pas été retenues car descriptives.

<sup>2</sup> Liu, H., Yang, Y., Wang, Y., Tang, H., Zhang, F., Zhang, Y., & Zhao, Y. (2018). Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. In *Epilepsia Open* (Vol. 3, Issue 1, pp. 9–17). Wiley-Blackwell Publishing Ltd.

<sup>3</sup> Ye, F., Li, X.-J., Jiang, W.-L., Sun, H.-B., & Liu, J. (2015). Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: a meta-analysis. *Journal of Clinical Neurology* (Seoul, Korea), 11(1), 26–31.

<sup>4</sup> Zarnowska, I. M. (2020). Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. *Nutrients*, 12(9), 2616.

<sup>5</sup> Martin-McGill, K. J., Jackson, C. F., Bresnahan, R., Levy, R. G., & Cooper, P. N. (2018). Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11), CD001903.

<sup>6</sup> Lambrechts, D. A. J. E., de Kinderen, R. J. A., Vles, J. S. H., de Louw, A. J. A., Aldenkamp, A. P., & Majoie, H. J. M. (2017). A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 135(2), 231–239.

<sup>7</sup> Neal, E. G., Chaffe, H., Schwartz, R. H., Lawson, M. S., Edwards, N., Fitzsimmons, G., Whitney, A., & Cross, J. H. (2008). The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 7(6), 500–506.

<sup>8</sup> Caraballo, R., Vaccarezza, M., Cersósimo, R., Rios, V., Soraru, A., Arroyo, H., Agosta, G., Escobal, N., Demartini, M., Maxit, C., Cresta, A., Marchione, D., Carniello, M., & Paníco, L. (2011). Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure*, 20(8), 640–645.

<sup>9</sup> Rogawski, M. A., Löscher, W., & Rho, J. M. (2016). Mechanisms of Action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic Diet. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(5), 28.

<sup>10</sup> Bough, K. J., & Rho, J. M. (2007). Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. In *Epilepsia* (Vol. 48, Issue 1, pp. 43–58). Epilepsia.

### **Méta-analyse Liu *et al.* (2018)<sup>3</sup> – Adultes**

Cette revue de la littérature a été conduite jusqu'au 10 Janvier 2017 dans plusieurs bases de données PubMed, EMBASE et COCHRANE. Elle a inclus 16 études (338 patients âgés de 16 à 86 ans<sup>11</sup>, parmi lesquels 209 patients ont suivi le régime cétogène). Le type de régime majoritairement proposé était le régime modifié d'Atkins<sup>12</sup> (8 études, soit 209 patients).

Le taux combiné de patients étant libérés des crises était de 13% [1 ; 25], avec une hétérogénéité importante ( $I^2=80,2\%$ ,  $p<0,001$ ). Le taux combiné de réduction de  $\geq 50\%$  des crises était de 53% [42 ; 63], avec une hétérogénéité importante ( $I^2=57,4\%$ ,  $p=0,002$ ).

Les effets indésirables étaient principalement la perte de poids ( $n=63$ ), un taux de LDL élevé ( $n=27$ ), une hypercholestérolémie ( $n=20$ ).

La méta-analyse ne permet pas de conclure à une efficacité statistiquement significative du régime cétogène, notamment en raison de nombreuses données manquantes (analyse en per-protocole sur 209/338 patients), de petites tailles d'échantillons et d'une hétérogénéité importante des études.

### **Revue Cochrane Martin-McGill *et al.* (2020)<sup>5</sup> – Adultes et enfants**

Cette revue systématique de la littérature a été menée dans des bases de données médicales relatives à des essais cliniques sur des adultes ou des enfants atteints d'épilepsie lorsqu'un régime cétogène était comparé à d'autres traitements.

Treize études contrôlées randomisées (932 participants) ont été retenues dont 10 chez l'enfant de 4 mois à 18 ans et 3 chez l'adulte. La durée des études était entre 2 et 16 mois. Les stratégies comparées étaient :

- Régime cétogène versus soins habituels ;
- Régime cétogène versus un autre type de régime cétogène ou des modalités d'initiations différentes.

Chez l'enfant : Les principaux résultats rapportent que, dans les groupes de traitement avec régime cétogène, les enfants étaient jusqu'à 3 fois plus sujets à être libérés de toute crise et jusqu'à 6 fois plus sujets à avoir une réduction de la fréquence de leur crises  $\geq 50\%$  par rapport aux enfants des groupes contrôles. La différence d'efficacité entre le régime cétogène classique et le régime modifié d'Atkins était très hétérogène entre les différentes études et ne permettait pas de conclure quant à la supériorité de l'un par rapport à l'autre.

Chez l'adulte : Aucune étude ne rapporte d'absence de crises chez des adultes suivant un régime cétogène. Néanmoins, les résultats de ces études rapportent jusqu'à 5 fois plus de réduction de la fréquence des crises  $\geq 50\%$  sous régime cétogène par rapport aux groupes contrôles.

Les causes d'abandon dans l'ensemble des essais étaient l'absence d'amélioration des crises et la mauvaise tolérance du régime. Les résultats rapportent jusqu'à 5 fois plus d'abandons du traitement chez les adultes des groupes sous régime cétogène par rapport à ceux des groupes en soins habituels. Chez les enfants, le taux d'abandon rapporté était similaire quel que soit le groupe (traitement ou contrôle).

Les auteurs concluent que les 13 études avaient un risque élevé de biais de performance et de détection, en raison de la méthodologie en ouvert. Compte tenu de l'hétérogénéité des résultats retrouvés dans les études randomisées, aucune méta-analyse sur l'ensemble des études n'a été conduite. Les

<sup>11</sup> Parmi les 338 patients, 2 enfants, âgés de 11 et 15 ans ont néanmoins été inclus

<sup>12</sup> Le régime modifié de Atkins suit le même principe que le régime cétogène classique restreignant les apports en glucides mais pas les apports totaux en énergie ou en protéines au cours. Le ratio cétogène varie de 1 :1 à 4 :1.

auteurs soulignent que la taille des échantillons des études était petite et leurs méthodes n'étaient pas clairement renseignées.

**En synthèse, les données non spécifiques fournies portent sur l'intérêt du régime cétogène dans la prise en charge des enfants et adultes atteints d'une épilepsie réfractaire. Les méta-analyses rapportent une diminution de la fréquence des crises sous régime cétogène chez l'adulte et chez l'enfant. Toutefois, les conclusions sont limitées par la faible qualité méthodologique des études disponibles (essentiellement non contrôlées et rétrospectives) et par l'hétérogénéité des critères d'inclusion ou des protocoles utilisés (choix du régime, type d'épilepsie, durée de suivi...).**

#### 4.1.1.2 Données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- Une étude publiée dans le journal du fabricant Cambrooke Therapeutics Affair<sup>3</sup> : l'étude de Jennings et Spears menée chez des enfants.
- 2 études rétrospectives monocentriques :
  - L'étude de Wheeler *et al.*<sup>13</sup> rétrospective monocentrique chez des enfants (acceptée pour publication) ;
  - L'étude de Francis *et al.* (2019)<sup>14</sup> rétrospective monocentrique sur un très faible effectif de patients adultes en soins intensifs. La durée de suivi est de 6 mois. Les patients ne sont pas représentatifs de la population cible et l'indication est différente de celle revendiquée. Pour ces raisons, cette étude n'est pas retenue.
- Les recommandations de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESS, Québec) de 2020 pour l'inscription des formules KETOCAL et KETOVIE sur la liste des médicaments remboursables<sup>15</sup>.

#### Étude du fabricant Cambrooke Therapeutics Affair<sup>3</sup> – Enfants

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique évaluant la sécurité et l'efficacité de KETOVIE 4 :1 par voie entérale seule pour au moins 4 semaines chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire. L'objectif de suivi était 3 mois après l'initiation de KETOVIE 4 :1.

27 patients dans le groupe KETOVIE 4 :1 ont été inclus et étaient âgés de 9 mois à 18 ans. A 3 mois, les données de 25 patients étaient disponibles.

La réponse au régime est définie comme une réduction d'au moins 50% des crises. À 4 semaines et à 3 mois, 20 et 21 patients étaient répondants, respectivement. À 4 semaines et à 3 mois, respectivement 7 et 6 patients avaient une absence de crise. Les principaux effets indésirables survenus dans le groupe KETOVIE 4 :1 sont décrits dans le tableau ci-dessous.

<sup>13</sup> Christine E. Wheeler, M'hamed Temkit, Angus A. Wilfong, Lisa Vanatta, Randa Jarrar. Efficacy and tolerability of a whey-based, medium-chain triglyceride-enhanced ketogenic formula in children with refractory epilepsy: a retrospective study, *Seizure: European Journal of Epilepsy* (2021)

<sup>14</sup> Francis, B.A., Fillenworth, J., Gorelick, P. et al. The Feasibility, Safety and Effectiveness of a Ketogenic Diet for Refractory Status Epilepticus in Adults in the Intensive Care Unit. *Neurocrit Care* 30, 652–657 (2019).

<sup>15</sup> [Recommandation de l'INESSS](#) KETOCAL ET KETOVIE juin 2020

| Effets indésirables              | À l'initiation (27 patients) | À 4 semaines (27 patients) | A 3 mois (25 patients)    |
|----------------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Changement de poids involontaire | 6                            | 9                          | 5                         |
| Constipation                     | 13                           | 13 (dont 9 à l'initiation) | 7                         |
| Diarrhée                         | 1                            | 3 (dont 1 à l'initiation)  | 1 (dont 1 à l'initiation) |
| Nausées                          | -                            | 1                          | 1 (patient différent)     |
| Vomissements                     | 1                            | 3                          | 2 (patients différents)   |
| Hypoglycémie                     | -                            | 1                          | 0                         |

Par ailleurs, une comparaison de l'effet de KETOVIE 4 :1 par rapport aux régimes cétogènes classiques a été réalisée avec les données de la littérature (recherche entre décembre 2007 et décembre 2017). Toutefois, en l'absence de démonstration de la comparabilité des cohortes concernées, cette comparaison n'est pas retenue par la commission.

D'un point de vue méthodologique, cette étude rétrospective est menée sur un faible effectif à court terme. De plus, aucun critère de jugement n'a été défini a priori. Elle permet juste de documenter l'efficacité de KETOVIE 4 :1.

En raison du caractère rétrospectif de la comparaison ainsi qu'en l'absence d'hypothèse statistique, d'appariement sur les caractéristiques patient et des durées de suivi différentes, cette étude ne permet pas de conclure sur l'apport de KETOVIE 4 :1 par rapport au régime cétogène classique chez les enfants.

### Étude de Christine *et al.* (2021)<sup>13</sup> – Enfants

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique évaluant l'efficacité (réponse au traitement et réduction totale des crises) et la tolérance de KETOVIE 4 :1 chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire, en comparaison à d'autres formules prêtes à l'emploi.

Ont été inclus 26 patients qui ont reçu au moins 75% de leurs apports caloriques par KETOVIE 4 :1 (reçu seul ou en association) et suivis 3 mois minimum.

Les patients étaient divisés en 2 groupes : le groupe 1 avait déjà reçu une forme prête à l'emploi de régime cétogène (KETOCAL ou KETOVOLVE) et le groupe 2 n'avait jamais reçu d'autre formule prête à l'emploi avant de recevoir KETOVIE 4 :1. Les patients du groupe 2 étaient suivis à 1 et 3 mois après l'initiation puis tous les 3 mois, alors que les patients du groupe 1 étaient suivis tous les 3 mois après initiation de KETOVIE 4 :1. Aucun patient n'a arrêté le régime par KETOVIE 4 :1 durant les 3 mois de suivi.

Les deux groupes n'étaient pas différents en termes de sexe et d'âge. Les patients inclus avaient entre 6 semaines et 21 ans, avec une moyenne d'âge de 6,1 +/- 5,8 ans.

La réponse au régime est définie comme au moins une réduction de 50% des crises.

| Patients                                                                         | Critère de jugement | À l'initiation | À 4 semaines | A 3 mois |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|--------------|----------|
| <b>Groupe 1 (n=13) : sous KETOCAL ou KETOVOLVE avant KETOVIE</b>                 | Répondants          | 13             | -            | 13       |
|                                                                                  | Absence de crises   | 5              | -            | 5        |
| <b>Groupe 2 (n=13) : 1ère instauration de formule prête à l'emploi = KETOVIE</b> | Répondants          | -              | 7            | 12       |
|                                                                                  | Absence de crises   | -              | 1            | 0        |
| <b>Total (n=26)</b>                                                              | Répondants          | -              | -            | 24       |

Les patients du groupe 2 ont eu plus de vomissements que les patients du groupe 1 dans le 1<sup>er</sup> mois de suivi, aucune différence statistiquement significative n'a été notée par la suite. Aucune modification des symptômes digestifs (constipation, vomissements, diarrhée) n'a été notée entre l'initiation et après 3 mois de suivi dans les 2 groupes. Aucune différence n'a été notée pour les autres effets indésirables, dans chaque groupe et entre les groupes à 3 mois.

D'un point de vue méthodologique, cette étude est menée sur un faible effectif à court terme sans définition d'hypothèses statistiques ni calcul de taille d'échantillon *à priori*. En l'absence d'un bras contrôle, en raison d'un biais de sélection et du caractère exploratoire, cette étude ne permet pas de conclure sur l'apport de KETOVIDE 4 :1 par rapport à KETOCAL. À noter que l'étude a été financée par le fabricant de KETOVIDE 4 :1.

### **Recommandations de l'INESSS pour l'inscription des formules KETOCAL et KETOVIDE sur la liste des médicaments remboursables<sup>15</sup>**

L'INESSS a évalué l'intérêt de KETOVIDE (KETOVIDE 4 :1) et KETOCAL chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire en juin 2020. Une revue systématique mesurant l'efficacité, l'innocuité et la tolérance d'un régime cétogène (quelle que soit la méthode). Au total, 25 études, dont deux études spécifiques à KETOCAL, ont été retenues. Les résultats de cette revue montrent que le régime cétogène en association à un traitement pharmacologique, est plus efficace qu'un traitement pharmacologique seul pour réduire la fréquence des crises épileptiques. Une réponse (réduction de  $\geq 50\%$  des crises à 3 mois) de 38% à 56% pour les patients sous régime a été observée, *versus* 6% à 18% chez les patients uniquement sous traitement pharmacologique. Par ailleurs, les résultats ne permettent pas de conclure à une supériorité d'un type de régime par rapport à un autre. L'analyse de l'innocuité des régimes cétogènes montre que 8% à 63% des patients ont des effets indésirables gastrointestinaux (constipation, vomissements, diarrhées principalement). Les autres effets indésirables sont la faim, la fatigue, l'hypercalciurie. Des effets indésirables graves mais rares ont été observés : urolithiases, acidose métabolique, hypoglycémie, cardiomyopathie (pour cause de déficit en sélénium). Le taux d'abandon des régimes est de 15% à 20% à 3 mois, et de 15% à 71% à 6 mois. L'INESSS conclue que les régimes cétogènes ont un intérêt pour réduire la fréquence des crises épileptiques.

La première étude spécifique de KETOCAL montre que la formule semble plus efficace grâce à un taux d'adhésion plus élevé que pour les régimes classiques. La seconde étude montre que KETOCAL est plus efficace que le régime Atkins modifié pour réduire la fréquence des crises, mais équivalent pour réduire la sévérité des crises. La tolérance de KETOCAL est jugée acceptable.

Aucune étude spécifique de KETOVIDE n'a été retenue, notamment en l'absence d'étude chez les enfants et en l'absence de comparateur adéquat. Cependant, l'INESSS considère KETOVIDE et KETOCAL équivalents sur la composition nutritionnelle et énergétique. Les données de KETOCAL ont été extrapolées à KETOVIDE.

En conclusion, l'INESSS considère les aspects pratiques de KETOCAL et KETOVIDE dans leur intérêt chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire. L'INESSS considère qu'il est pertinent d'avoir accès à différentes options en termes de composition pour répondre aux besoins et à la tolérance variée des patients.

**Les données cliniques spécifiques à KETOVIDE chez l'enfant et l'adulte ayant une épilepsie réfractaire sont exploratoires et de faible qualité méthodologique en raison notamment de faibles effectifs.**

#### **4.1.1.3 Événements indésirables**

## Événements indésirables des essais cliniques

Sans objet car aucun essai clinique n'a été réalisé.

## Nutrivigilance

Malgré la demande de la HAS, le demandeur n'a pas été en mesure de fournir des données de nutrivigilance.

L'ANSES a indiqué n'avoir reçu aucune déclaration d'effet indésirable avec KETOVIE 4 :1.

### 4.1.1.4 Bilan des données

**Au total, les données montrent que, chez les enfants atteints d'épilepsie réfractaire, le régime cétogène permet de diminuer la fréquence des crises, mais ne permet pas de les supprimer. Les données fournies ne permettent pas de montrer une supériorité de KETOVIE 4 :1 par rapport aux autres formules prêtes à l'emploi de régime cétogène (dont KETOCAL). Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'intérêt de KETOVIE 4 :1 chez les adultes atteints d'épilepsie réfractaire.**

**Des recommandations étrangères (Québec) sont également disponibles et concluent à l'intérêt des préparations prêtes à l'emploi pour régime cétogène telles que KETOVIE 4 :1 dans le traitement de l'épilepsie réfractaire chez les enfants, notamment en raison d'arguments pratiques : la facilitation de l'instauration et de l'adhésion au régime cétogène, la facilitation du maintien sur le long terme du régime.**

### 4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de première intention de l'épilepsie repose sur les médicaments antiépileptiques adaptés selon le type de crise ou selon le syndrome identifié, utilisés en monothérapie ou en association.

Les épilepsies non contrôlées par des moyens pharmacologiques sont dites réfractaires ou pharmaco-résistantes. Dans une conférence de consensus de l'ANAES<sup>16</sup> publiée en 2004, et les recommandations de bonnes pratiques de la HAS de 2020<sup>17</sup>, les épilepsies pharmaco-résistantes ont été définies ainsi : « persistance de crises, de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes ou invalidantes, chez un patient compliant, suivant depuis au moins 2 ans, un traitement antiépileptique correctement prescrit (utilisation préalable en monothérapie séquentielle d'au moins 2 médicaments antiépileptiques majeurs de profil pharmacologique différent et d'au moins une association de 2 médicaments antiépileptiques pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité) ».

Un traitement neurochirurgical (curatif ou palliatif) peut être proposé aux patients enfants et adultes ayant une épilepsie pharmaco-résistante invalidante.

La chirurgie curative consiste en l'exérèse ou la destruction d'un foyer épileptogène cortical, unique, limité et défini. Elle s'adresse aux patients ayant une épilepsie partielle pharmaco-résistante grave. La résection corticale envisagée ne doit pas créer de déficit neurologique ou cognitif inacceptable.

La chirurgie palliative consiste à sectionner les voies de transmission de la propagation de la décharge épileptique (ex : callosotomie, transsection sous piale). Elle s'adresse aux patients, enfants et adultes,

<sup>16</sup> Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, Fédération Française de Neurologie, Ligue française contre l'épilepsie. Conférence de consensus : Prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes ; 3- 4 mars 2004; Maison de l'Unesco Paris, France.

<sup>17</sup> Haute Autorité de Santé. Recommandations et bonnes pratiques. Epilepsies : prise en charge de l'enfant et de l'adulte. HAS. 2020. <https://www.has-sante.fr>

ayant une épilepsie généralisée ou une épilepsie partielle non-candidate à la chirurgie curative, ou après échec de la chirurgie de résection.

La stimulation du nerf vague gauche est un des types de chirurgie palliative, en association aux traitements pharmacologiques, qui peut être proposé à certains patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante invalidante et qui ne peuvent pas bénéficier d'une chirurgie. Les données disponibles ne permettent pas d'établir le profil-type du patient répondeur.

Un régime cétogène, plus contraignant, peut être envisagé dans les épilepsies graves pharmaco-résistantes, essentiellement chez l'enfant. Ce régime contraignant serait instauré généralement pendant 1 à 2 ans. KETOVIE 4 :1 est destiné à être utilisé dans le cadre d'un régime cétogène, seul ou en complément à d'autres aliments pour faciliter ou diversifier la préparation des repas.

Chez l'adulte ayant initié un régime cétogène avec KETOVIE 4 :1 durant l'enfance, ce produit permet de poursuivre le traitement comme source orale complémentaire à d'autres aliments.

**Au vu des données, la Commission estime que KETOVIE 4 :1 a une place dans la stratégie thérapeutique liée à l'épilepsie réfractaire chez les enfants.**

### **Conclusion sur l'intérêt du produit**

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à KETOVIE 4 :1.

## **4.2 Intérêt de santé publique**

### **4.2.1 Gravité de la pathologie**

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique qui se caractérise par la répétition de crises d'épilepsie, liées à une décharge électrique excessive des neurones cérébraux. L'épilepsie peut être chronique, invalidante et évolutive. Sa gravité dépend de nombreux facteurs, comme son étiologie (type de syndrome épileptique), le type de crises (durée, fréquence des crises, altération de la conscience) ou la résistance au traitement. L'épilepsie constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune<sup>18</sup>.

La mortalité des patients ayant une épilepsie pharmaco-résistante est 5 fois supérieure à celle de la population générale, principalement du fait du risque de décès accidentel au décours d'une crise (noyade, chute, accident).

Quant aux morts subites inattendues (Sudden Unexpected Death in Epilepsy), spécifiques de certaines formes d'épilepsie, elles restent rares (30 000 par an dans le monde, 115 en 5 ans en France)<sup>19</sup>.

Les autres manifestations de l'épilepsie sont les troubles cognitifs (troubles de la mémoire, du langage, de l'attention...), troubles de l'humeur (dont la dépression) ou troubles du comportement. Lorsqu'elles surviennent durant l'enfance et l'adolescence, période de maturation cérébrale, les crises à répétition peuvent engendrer des troubles neuropsychologiques et neurodéveloppementaux parfois sévères.

À mentionner également, la gravité du status epilepticus (ou état de mal épileptique), qui correspond à la complication médicale la plus redoutée de l'épilepsie, constitue une urgence thérapeutique pour le neurologue car engageant le pronostic vital et fonctionnel du patient par l'augmentation du risque de séquelles neurologiques définitives. L'état de mal épileptique est défini comme une crise épileptique

<sup>18</sup> Haute Autorité de Santé. Guide Affection de Longue Durée. Epilepsies graves. HAS. 2007. <http://www.has-sante.fr>

<sup>19</sup> INSERM – Dossier Épilepsie 2018 [Épilepsie · Inserm, La science pour la santé](#)

qui persiste de manière prolongée (au-delà de dix minutes) ou qui se répète suffisamment (constatation de trois crises successives) pour empêcher une reprise de conscience entre les épisodes. Les enfants ont plus de risques d'avoir un status epilepticus.

**L'épilepsie pharmaco-résistante est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.**

#### 4.2.2 Épidémiologie de la pathologie<sup>18,20</sup>

La prévalence de l'épilepsie est estimée à environ 0,5 à 1 %.

À l'échelle internationale, l'incidence de la maladie serait de 50 à 100 cas pour 100 000 habitants (selon le niveau de revenu et le système de soins du pays).

L'épilepsie concerne environ 600 000 personnes en France, dont environ 30% sont pharmaco-résistantes.

Elle varie selon l'âge (courbe d'incidence en U) avec une fréquence plus élevée chez l'enfant et le sujet âgé (> 100 cas pour 100 000) que chez l'adulte de 30 à 50 ans (< 30 cas pour 100 000). Environ 50% des épilepsies débutent avant l'âge de 10 ans.

#### 4.2.3 Impact

KETOVIE 4 :1 répond à un besoin thérapeutique couvert par le régime cétogène seul, c'est-à-dire mise en œuvre seulement avec des règles diététiques strictes.

#### Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité de l'épilepsie réfractaire dans la population française, notamment chez les enfants, et de l'intérêt de la formule prête à l'emploi KETOVIE 4 :1 dans la diminution des crises épileptiques chez les enfants atteints de cette pathologie, cette formule a un intérêt de 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 de KETOVIE 4 :1 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 : « 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 3 ans et jusqu'à 18 ans et pour les adultes ayant initié un régime par KETOVIE 4 :1 avant l'âge de 18 ans. »**

<sup>20</sup> Institut du cerveau [Tout savoir sur l'Épilepsie : causes, symptômes, diagnostic et traitements \(institutducerveau-icm.org\)](https://www.institutducerveau-icm.org/)

## 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 de prescription et d'utilisation

La prescription initiale et le renouvellement doivent être réalisés par un spécialiste hospitalier (neurologue ou neuropédiatre). Le volume de KETOVIDE 4 :1 à administrer 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. Il est recommandé d'instaurer une surveillance clinique (croissance, évolution pondérale, fréquence des crises) et une surveillance biologique (impliquant notamment une autosurveillance régulière de la présence de corps cétoniques dans les urines). Cette surveillance consiste également à prévenir l'apparition de carences et à dépister d'éventuelles complications.

## 6. Amélioration du Service attendu (ASA)

### 6.1 Comparateur retenu

Le comparateur retenu est le régime cétogène par mesures diététiques seules.

### 6.2 Niveau d'ASA

Les données disponibles ne démontrent pas la supériorité de KETOVIDE 4 :1 par rapport aux régimes cétogènes par mesures diététiques seules.

**La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de KETOVIDE 4 :1 par rapport aux régimes cétogènes par mesures diététiques seules.**

## 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 est constituée des patients de plus de 3 ans et jusqu'à 18 ans ayant une épilepsie grave, rebelle et résistante aux traitements médicamenteux, ainsi que les patients adultes de même indication pour lesquels un traitement par KETOVIE 4 :1 a été initié avant l'âge de 18 ans.

Aucune donnée épidémiologique spécifique relative aux indications retenues n'est disponible dans la littérature.

De par leur indication commune, la population cible peut être approchée à partir des données de la population rejointe correspondant aux enfants traités par KETOCAL.

Une extraction a été réalisée à partir des bases Open LPP de la classification commune des actes médicaux (CCAM, tableau ci-dessous) pour déterminer le nombre de bénéficiaires, en utilisant les codes LPP correspondant aux références du produit KETOCAL, selon son conditionnement et son mode d'administration :

| Références KETOCAL           | Nombre de bénéficiaires |            |            |            |
|------------------------------|-------------------------|------------|------------|------------|
|                              | 2017                    | 2018       | 2019       | 2020       |
| <b>Enfants (1 à 18 ans)</b>  |                         |            |            |            |
| <i>Code LPP</i>              |                         |            |            |            |
| 1187331 (voie orale Bt* 1)   | 425                     | 453        | 454        | 485        |
| 1119393 (voie orale Bt 6)    | 0                       | 0          | 0          | 0          |
| 1181185 (voie entérale Bt 1) | 59                      | 86         | 91         | 99         |
| 1100838 (voie entérale Bt 6) | 0                       | 0          | 0          | 0          |
| <b>TOTAL</b>                 | <b>484</b>              | <b>539</b> | <b>545</b> | <b>584</b> |

À noter, l'indication de prise en charge prévoyant une utilisation chez les enfants jusqu'à 18 ans, aucune donnée n'est disponible pour le sujet adulte<sup>21</sup>.

Au total, selon les chiffres de la CCAM, 585 patients âgés de 1 à 18 ans ont bénéficié de KETOCAL en 2020, dont 485 par voie orale et 99 par voie entérale. Ce nombre est resté stable par rapport à 2018 et 2019.

Chez l'adulte, les experts estiment que moins d'une vingtaine de patients par an sont concernés par la poursuite d'un traitement par KETOCAL, initié avant l'âge de 18 ans.

**La population cible ne peut être estimée, en l'absence de donnée épidémiologique spécifiques à l'indication retenue. À titre informatif, en 2020, la population rejointe des enfants est d'environ 590 patients. La population cible des adultes est très limitée, estimée à moins de 20 patients par an.**