

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****KETOCAL 3 :1****Denrée Alimentaire Destinée à des Fins
Médicales Spéciales**

Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 27 juillet 2022**

Faisant suite à l'examen du 19 juillet 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 27 juillet 2022.

Demandeur : NUTRICIA Nutrition Clinique (France)**Fabricant** : NUTRICIA (Allemagne)

KETOCAL 3 :1, boîte de 300g

L'essentiel

Indication retenue	Traitement nutritionnel des nourrissons et enfants de la naissance à 3 ans lorsqu'un régime cétogène est initié dans la prise en charge thérapeutique d'une épilepsie grave, rebelle et résistante aux traitements médicamenteux.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Avant 1 an : - les produits modulaires (poudres de protéines, de glucides et huiles, enrichis en vitamines et minéraux) pour réaliser une nutrition complète liquide administrée au biberon jusqu'à 6 mois ou en nutrition entérale par sonde jusqu'à 1 an ; - les mesures diététiques seules dans le cadre d'un régime cétogène 3 :1 diversifié, après 6 mois. Chez l'enfant de 1 à 3 ans : - autres formules prêtes à l'emploi pour l'instauration d'un régime cétogène, inscrites à la LPPR; - les mesures diététiques seules dans le cadre d'un régime cétogène 3 :1 diversifié.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA V (absence d'amélioration).
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées	Données non spécifiques : – L'étude prospective monocentrique de Hong <i>et al.</i> 2010 – L'essai contrôlé randomisé multicentrique de Kang <i>et al.</i> 2011 Données spécifiques : – L'étude prospective multicentrique de Pires <i>et al.</i> 2013
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. Celles mentionnées au chapitre 5.2.
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 susceptible de recevoir KETOCAL 3 :1 correspond au nombre d'enfants de moins de 3 ans atteints d'épilepsie pharmaco-résistante. La population cible est estimée entre 1000 et 1500 patients par an en 2021.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	4
3.1 Marquage CE	4
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	14
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	15
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	15
5.1 Spécifications techniques minimales	15
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	16
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	16
6.1 Comparateurs retenus	16
6.2 Niveaux d'ASA	16
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	17
8. Durée d'inscription proposée	17
9. Population cible	17

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

KETOCAL 3 :1, boîte de 300g

1.3 Conditionnement

Unitaire.

Contient une mesurette de 9,3 g de poudre.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Traitement nutritionnel des nourrissons et enfants de la naissance à 3 ans lorsqu'un régime cétogène de ratio 3 :1 est initié dans la prise en charge thérapeutique d'une épilepsie grave, rebelle et résistante aux traitements médicamenteux. »

1.4.2 Comparateurs et ASA revendiqués

Indications	Comparateurs	ASA
Avant 1 an	- les produits modulaires (poudres de protéines, de glucides et huiles, enrichis en vitamines et minéraux) pour réaliser une nutrition complète liquide administrée au biberon jusqu'à 6 mois ou en nutrition entérale par sonde jusqu'à 1 an ; - les mesures diététiques seules dans le cadre d'un régime cétogène 3 :1 diversifié, après 6 mois.	IV
Chez l'enfant de 1 à 3 ans	- KETOCAL 4 :1 ; - les mesures diététiques seules dans le cadre d'un régime cétogène 3 :1 diversifié.	IV

2. Historique du remboursement

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

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

KETOCAL 3 :1 est en conformité avec les réglementations en vigueur.

Il a par ailleurs 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) le 25 novembre 2019, conformément à l'article 7 de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales ;
- et d'un avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (anciennement AFSSA) le 22 octobre 2019¹.

3.2 Description

KETOCAL 3 :1 est une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS).

Il s'agit d'une présentation sous forme de poudre devant être reconstituée (sous forme liquide ou incorporée dans des recettes). Il est destiné à être utilisé seul ou en association, par voie orale ou entérale. Le ratio 3 :1 permet de couvrir les besoins protidiques du nourrisson et de l'enfant jusqu'à 3 ans.

KETOCAL 3 :1 est un mélange de lipides, glucides et protéines dans un ratio 3 :1 (3g de lipides sous forme de triglycérides à chaînes longue pour 1 g de glucides et de protéines).

Nutriments	Pour 100g de produit	Pour 100 ml reconstitués à 9,3%
Energie, kcal (KJ)	711	66
Protéine (g)	15,4	1,4
Glucide (g)	7,2	0,67
Lipides totaux (g)	68,6	6,4
– Saturés (g)	26,6	2,5
– Polyinsaturés (g)	18	1,7
– Acide linoléique (mg)	15 500	1 443
– Acide α -linoléique (mg)	1 280	119
– Acide arachidonique	180	16,5
– DHA	180	16,5

Il contient également des vitamines, minéraux et oligoéléments en composition conforme à la réglementation et aux besoins nutritionnels pour les nourrissons et enfants de la naissance à 3 ans.

KETOCAL 3 :1 est non aromatisé et contient du lait.

3.3 Fonctions assurées

KETOCAL 3 :1 est un produit composé essentiellement de lipides, pauvre en protéines et en hydrate de carbone (dans un ratio de 3 :1) imposant l'utilisation des lipides comme source d'énergie par l'organisme. Cette énergie est produite via la bêta-oxydation mitochondriale des lipides qui conduit à la production de corps cétoniques utilisés comme carburant par le cerveau. Le mécanisme exact de l'action anticonvulsivant du régime cétogène est encore inconnu.

KETOCAL 3 :1 est formulé pour répondre aux besoins nutritionnels lorsqu'un régime cétogène est initié. L'apport recommandé doit être déterminé par un professionnel de santé, en fonction notamment

¹ [AVIS de l'Anses relatif à une demande d'évaluation des justificatifs relatifs à une DADFMS présentée pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons et des enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 3 ans nécessitant la mise en place d'un régime cétogène en cas d'épilepsie grave rebelle et résistante aux traitements médicaux ainsi que pour les patients en cas de maladie héréditaire du métabolisme comme les déficits en pyruvate déshydrogénase et les déficits du transporteur de glucose de type 1](#)

de l'âge du nourrisson ou de l'enfant, du sexe, de son poids et de son état clinique. KETOCAL 3 :1 peut être utilisé comme seule source d'apport de la naissance à 6 mois par nutrition orale et de la naissance à 1 an par nutrition entérale. KETOCAL 3 :1 peut être utilisé comme supplément nutritionnel de 6 mois à 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

21 études cliniques non spécifiques sont disponibles :

- Les études de Hong *et al.* 2010², et de Kang *et al.* 2011³ ont été retenues et sont détaillées dans le tableau ci-dessous.
- Un étude prospective monocentrique⁴ a été fournie. Compte tenu du faible nombre de patients inclus (seulement 4 patients rentrent dans les critères d'âge spécifiques à l'indication de KETOCAL 3 :1) et de sa faible qualité méthodologique, cette étude n'a pas été retenue.
- Quatre études prospectives ont été fournies^{5,6,7,8}. Compte tenu de leur caractère non spécifique de KETOCAL 3 :1 ainsi que de leur faible qualité méthodologique, ces études n'ont pas été retenues par la Commission.

² Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, Kossoff EH. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia*. 2010;51(8):1403-1407. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02586.x

³ Kang HC, Lee YJ, Lee JS, et al. Comparison of short- versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms. *Epilepsia*. 2011;52(4):781-787. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02940.x

⁴ Sampaio LPB, Takakura C, Manreza MLG. The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(4):234-237. doi:10.1590/0004-282X20170028

⁵ Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics*. 1998;102(6):1358-1363. doi:10.1542/peds.102.6.1358

Hemingway C, Freeman JM, Pillas DJ, Pyzik PL. The ketogenic diet: a 3- to 6-year follow-up of 150 children enrolled prospectively. *Pediatrics*. 2001;108(4):898-905. doi:10.1542/peds.108.4.898

⁶ Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, et al. Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(12):796-802. doi:10.1017/s0012162201002961

⁷ Nathan JK, Purandare AS, Parekh ZB, Manohar HV. Ketogenic diet in Indian children with uncontrolled epilepsy. *Indian Pediatr*. 2009;46(8):669-673.

⁸ Kayyali HR, Gustafson M, Myers T, Thompson L, Williams M, Abdelmoity A. Ketogenic diet efficacy in the treatment of intractable epileptic spasms. *Pediatr Neurol*. 2014;50(3):224-227.

doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.11.021

- Quatorze autres études ont été fournies^{9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22}. Compte tenu de leur caractère rétrospectif et non spécifique de KETOCAL 3 :1, ces études n'ont pas été retenues par la Commission.

⁹ Ruiz-Herrero J, Cañedo-Villarroya E, Pérez-Sebastián I, Bernardino-Cuesta B, Pedrón-Giner C. Efficacy and safety of ketogenic dietary therapies in infancy. A single-center experience in 42 infants less than two years of age. *Seizure*. 2021;92:106-111. doi:10.1016/j.seizure.2021.08.018

doi:10.1016/j.seizure.2021.08.018

¹⁰ Nordli DR Jr, Kuroda MM, Carroll J, et al. Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics*. 2001;108(1):129-133. doi:10.1542/peds.108.1.129

¹¹ Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EP, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics*. 2002;109(5):780-783. doi:10.1542/peds.109.5.780

¹² Kang HC, Kim YJ, Kim DW, Kim HD. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience. *Epilepsia*. 2005;46(2):272-279. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.48504.x

¹³ Eun SH, Kang HC, Kim DW, Kim HD. Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. *Brain Dev*. 2006;28(9):566-571. doi:10.1016/j.braindev.2006.03.011

¹⁴ Kossoff EH, Laux LC, Blackford R, et al. When do seizures usually improve with the ketogenic diet?. *Epilepsia*. 2008;49(2):329-333. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01417.x

¹⁵ Numis AL, Yellen MB, Chu-Shore CJ, Pfeifer HH, Thiele EA. The relationship of ketosis and growth to the efficacy of the ketogenic diet in infantile spasms. *Epilepsy Res*. 2011;96(1-2):172-175. doi:10.1016/j.eplepsyres.2011.05.012

¹⁶ Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. *Brain Dev*. 2015;37(1):18-22. doi:10.1016/j.braindev.2014.01.015

¹⁷ Wirrell E, Eckert S, Wong-Kissel L, Payne E, Nickels K. Ketogenic Diet Therapy in Infants: Efficacy and Tolerability. *Pediatr Neurol*. 2018;82:13-18. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.10.018

¹⁸ Dressler A, Trimmel-Schwahofner P, Reithofer E, et al. The ketogenic diet in infants—Advantages of early use. *Epilepsy Res*. 2015;116:53-58. doi:10.1016/j.eplepsyres.2015.06.015

¹⁹ Dressler A, Stöcklin B, Reithofer E, et al. Long-term outcome and tolerability of the ketogenic diet in drug-resistant childhood epilepsy—the Austrian experience. *Seizure*. 2010;19(7):404-408. doi:10.1016/j.seizure.2010.06.006

²⁰ Ismayilova N, Leung MA, Kumar R, Smith M, Williams RE. Ketogenic diet therapy in infants less than two years of age for medically refractory epilepsy. *Seizure*. 2018;57:5-7. doi:10.1016/j.seizure.2018.02.014

²¹ Riantarini I, Kim HD, Ko A, et al. Short- and long-term seizure-free outcomes of dietary treatment in infants according to etiology. *Seizure*. 2019;71:100-104. doi:10.1016/j.seizure.2019.06.002

²² Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. *Brain Dev*. 2018;40(3):188-195. doi:10.1016/j.braindev.2017.11.003

Auteur/ Études	Objectif et Méthodes	Caractéristique des pa- tients	Résultats	Commentaire																														
Hong et al. 2010 (USA)	Objectif : Évaluation de l'efficacité et de la tolérance du régime céto-gène dans le traitement des spasmes infantiles. Méthode : Prospective monocentrique Intervention : Initiation d'un régime céto-gène de ratio 3 :1 ; 3,5 :1 ou 4 :1 en fonction de l'âge et du besoin nécessaire en protéine. KETOCAL 4 :1 a été utilisé pour certains patients. Suivi : 3, 6, 9, 12, 24 mois. Critères de jugement : (non hiérarchisés) - facteurs prédictifs d'efficacité du régime céto-gène, analyse multivariée par régression logistique avec seuil de significativité p = 0,05 - résultats du régime sur la fréquence des crises, le développement et l'électroencéphalogramme (EEG) à long terme. Analyse par t-test ou test du Chi² L'analyse a été réalisée en intention de traiter. Pour les perdus de vue, les données sur l'amélioration des dernières crises ont été prises en compte.	104 enfants inclus entre 1996 et 2009 (59 garçons, 45 filles) Âge moyen à l'initiation du régime : 1,2 ± 0.1 ans Critères d'inclusion : spasmes infantiles documentés, hypsarythmie à l'EEG, consentement parental. Critères d'exclusion : non spécifié. Moyenne d'antiépileptique par patient à l'initiation du régime : 1,4 Durée de régime moyen : 1,3 ± 0.2 ans Étiologie : connue pour 74 patients.	Fréquence des crises : <table><tr><th></th><th>M3</th><th>M6</th><th>M9</th><th>M12</th><th>M24</th></tr><tr><td>Ab-sence de crise</td><td>19 (18%)</td><td>29 (28%)</td><td>33 (32%)</td><td>31 (30%)</td><td>34 (33%)</td></tr><tr><td>Réduction >90%</td><td>14 (13%)</td><td>12 (11%)</td><td>15 (14%)</td><td>14 (13%)</td><td>12 (11%)</td></tr><tr><td>Réduction 50-90%</td><td>33 (32%)</td><td>26 (25%)</td><td>28 (27%)</td><td>35 (34%)</td><td>34 (33%)</td></tr><tr><td>Réduction < 50%</td><td>38 (37%)</td><td>37 (36%)</td><td>28 (27%)</td><td>24 (23%)</td><td>24 (23%)</td></tr></table> Une absence de crise d'au moins 6 mois pendant le régime céto-gène a été observée chez 38 patients (37%), avec un délai médian de disparition des spasmes de 2,4 mois (0,1 - 20,4 mois) dont 30 (79 %) qui n'ont pas eu de rechute. Aucun facteur prédictif significatif pour une réduction d'au moins 50% des crises n'a été rapporté après au moins 6 mois de régime céto-gène. Développement : Au moment de l'instauration du régime, 80 patients (77%) présentaient un retard de développement, dont 20 un retard profond. Après au moins 6 mois de suivi : 8 (8 %) patients ont rapporté un développement normal 56 (54%) rapportaient une amélioration du développement malgré un retard toujours présent. 24 (23 %) n'ont pas montré d'amélioration 16 ont été perdus de vue ou n'ont pas eu de suivi du développement après avoir commencé le régime. Tolérance : Effets secondaire rapportés chez 34 enfants (33%), notamment des troubles gastro-intestinaux et urinaires.		M3	M6	M9	M12	M24	Ab-sence de crise	19 (18%)	29 (28%)	33 (32%)	31 (30%)	34 (33%)	Réduction >90%	14 (13%)	12 (11%)	15 (14%)	14 (13%)	12 (11%)	Réduction 50-90%	33 (32%)	26 (25%)	28 (27%)	35 (34%)	34 (33%)	Réduction < 50%	38 (37%)	37 (36%)	28 (27%)	24 (23%)	24 (23%)	Aucune hypothèse a priori n'a été définie. Le protocole ne décrit pas comment l'état initial des patients (fréquence des crises avant l'initiation du régime) est déterminé. Les patients inclus ont des médicaments antiépileptiques initiaux différents. Le régime céto-gène a été initié à la suite d'échec(s) thérapeutique(s) ou directement en première ligne de traitement. De plus, il y a eu des modifications de médicaments antiépileptiques en cours d'analyse (réduction des antiépileptiques chez 28 patients et 7 patients ont eu un nouvel antiépileptique). Il y a une hétérogénéité au sein de la population incluse ainsi qu'une hétérogénéité d'intervention. Les raisons d'arrêt du régime céto-gène en cours d'intervention (86 patients) ne sont que partiellement détaillée. Pour 48 patients, l'arrêt est lié à l'inefficacité du traitement. Le nombre de perdu de vue n'est pas décrit. L'analyse en intention de traiter utilise les dernières données d'amélioration connues pour les perdus de vue. Les critères pour l'évaluation du développement ne sont pas définis.
	M3	M6	M9	M12	M24																													
Ab-sence de crise	19 (18%)	29 (28%)	33 (32%)	31 (30%)	34 (33%)																													
Réduction >90%	14 (13%)	12 (11%)	15 (14%)	14 (13%)	12 (11%)																													
Réduction 50-90%	33 (32%)	26 (25%)	28 (27%)	35 (34%)	34 (33%)																													
Réduction < 50%	38 (37%)	37 (36%)	28 (27%)	24 (23%)	24 (23%)																													

Kang et al. 2011 (Corée)	Objectif : Comparer les pronostics à court terme (8 mois) et à long terme (> 2 ans) impliquants des enfants atteints de spasmes infantiles réfractaires qui ont suivi avec succès un régime cétoène. Méthode : essai contrôlé randomisé multicentrique (2 centres). Suivi : 3 mois après la fin du régime. Critères de jugement principal : rechute et fréquence des crises après avoir achevé la durée du régime cétoène. Critères de jugement secondaire : EEG, échelle de développement, événements indésirables, croissance. 2 groupes de 16 patients étaient nécessaires pour montrer une non-infériorité du groupe court terme, avec un taux de rechute estimé à 75% et une puissance de 80%. Le seuil de significativité a été fixé à $p = 0,05$. Randomisation : selon la méthode Zelen : les patients étaient randomisés électroniquement par blocs permutés. Les patients assignés au groupe court terme pouvaient choisir d'entrer dans le groupe long terme. Les analyses statistiques ont été réalisées par test de Fisher et test de Wilcoxon avec significativité à $p < 0,05$.	Sur les 129 enfants (69 garçons, 60 filles) d'une cohorte qui a initié un régime avec un ratio 3 :1, 40 qui ont eu une absence de crises ont été inclus dans l'étude. Âge à l'initiation du régime : 6 mois à 60 mois. Critères d'inclusion : Absence de crise et amélioration de l'hypsarythmie dans les 6 mois qui ont suivi l'initiation du régime cétoène, accord parental. Critères d'exclusion : lorsque le régime cétoène n'est pas indiqué.	20 patients ont été randomisés dans chaque groupe et 4 patients du groupe court terme sont entrés dans le groupe long terme. Au total : – Groupe court terme 16 patients – Groupe long terme 24 patients (dont 5 perdus de vue : 3 régime trop restrictif, 2 effets indésirables (calcul rénal et pneumonie)). – Les caractéristiques des patients des deux groupes ne sont pas significativement différentes. – Les patients ont tous obtenu une absence de crises. Bras à court terme : 3 patients sur 16 ont rechuté pendant la période de suivi post-régime. Bras long terme : 3 patients sur 19 ont rechuté pendant la période de suivi post-régime. La durée de suivi post-régime est significativement différente pour les patients du bras court terme (12 à 29 mois (médiane :20,5) et pour les patients du bras long terme (qui est de 13 à 18 mois (médiane : 15)).	La période d'arrêt progressif du régime est différente entre les 2 bras (2 mois de période d'arrêt pour le bras court terme et 3 ou 6 mois pour le bras long terme). Les périodes de suivi sont différentes entre les 2 bras d'étude. Les résultats de l'étude sont par conséquent ininterprétables.
--	---	--	---	---

4.1.1.2 Données spécifiques

Quatre études cliniques spécifiques sont disponibles :

- L'étude de Pires *et al.* 2013²³ a été retenue et est détaillée dans le tableau ci-dessous ;
- L'étude de Kim *et al.* 2019²⁴ n'a pas été retenue. Cette étude rétrospective monocentrique est de faible qualité méthodologique. L'étude des facteurs prédictifs n'est pas réalisée avec des tests statistiques de corrélation (tests de comparaison de moyenne uniquement) ;
- L'étude de Alameen *et al.* 2022²⁵ n'a pas été retenue. C'est une étude rétrospective monocentrique. La population incluse ne correspond pas à celle concernée par l'indication revendiquée car la moyenne d'âge est de 8,5 ans, et aucun résultat spécifique aux patients de moins de 3 ans n'a été fourni. De plus, les résultats des patients sous KETOCAL 3 :1 ne sont pas différenciés des patients sous mesures diététiques seules pour l'instauration du régime cétogène.
- L'étude de Ruiz-Herrero *et al.* 2020²⁶ n'a pas été retenue. C'est une étude rétrospective monocentrique et la population incluse n'est pas spécifique de la population concernée par l'indication revendiquée : aucune information sur le ratio du régime cétogène n'est donnée ; les patients inclus ont entre 3 mois et 12,5 ans et aucun résultat spécifique aux moins de 3 ans n'est fourni ; aucune notion d'épilepsie réfractaire n'apparaît dans les critères d'inclusion.

²³ Pires, M. E., Ilea, A., Bourel, E., Bellavoine, V., Merdarius, D., Berquin, P., & Auvin, S. (2013). Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: an open prospective study. *Epilepsy research*, 105(1-2), 189–194. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2012.11.009>

²⁴ Kim SH, Shaw A, Blackford R, et al. The ketogenic diet in children 3 years of age or younger: a 10-year single-center experience. *Sci Rep.* 2019;9(1):8736. Published 2019 Jun 19. doi:10.1038/s41598-019-45147-6

²⁵ Alameen Ali H, Muthaffar O, AlKarim N, et al. The efficacy of non-fasting ketogenic diet protocol in the management of intractable epilepsy in pediatric patients: a single center study from Saudi Arabia. *J Int Med Res.* 2022;50(3):3000605221081714. doi:10.1177/03000605221081714

²⁶ Ruiz Herrero J, Cañedo Villarroya E, García Peñas JJ, et al. Safety and Effectiveness of the Prolonged Treatment of Children with a Ketogenic Diet. *Nutrients.* 2020;12(2):306. Published 2020 Jan 24. doi:10.3390/nu12020306

Auteur/ Etudes	Objectif et Méthodes	Caractéristique des patients	Résultats	Commentaire																
Pires et al. 2013 (France)	Objectif : Évaluation de l'efficacité et de la tolérance du régime cétogène dans le traitement des spasmes infantiles résistants aux traitements (vigabatrine et corticostéroïdes). Méthode : Prospective multicentrique Intervention : Initiation pendant 6 mois d'un régime cétogène ratio 4 :1 ou 3 :1 en utilisant dans la majorité des cas KETOCAL*. A 1 mois, l'ajout d'un antiépileptique était possible lorsque le patient présentait encore des crises. Suivi : 1, 3, 6 mois Critères de jugement : (non hiérarchisés), fréquence des crises, changement dans le développement psychomoteur et dans les interactions sociales. Les analyses ont été réalisées avec les tests de Fisher et de Mann Whitney. *pas de spécification du ratio	17 enfants (11 garçons, 6 filles) Âge moyen à l'initiation du régime : 9,4 ± 11 mois (16/17 ont débuté le régime avant 1 an) Critères d'inclusion : spasmes infantiles (syndrome de West) résistants à un traitement par antiépileptiques et corticoïdes. Critères d'exclusion : trouble du métabolisme connu ou suspecté, patient ayant déjà suivi un régime cétogène	Fréquence des crises : <table><tr><th></th><th>M1</th><th>M3</th><th>M6</th></tr><tr><td>Absence de crise</td><td>6/17</td><td>11/17</td><td>9/16</td></tr><tr><td>Réduction fréquence > 50%</td><td>7/17</td><td>4/17</td><td>5/16</td></tr><tr><td>Réduction fréquence <50%</td><td>4/17</td><td>2/17</td><td>2/16</td></tr></table> Amélioration psychomotrice : rapportée pour 8/17 à M1. Tolérance : Aucun effet secondaire majeur n'a été identifié. Le poids des patients a augmenté durant les 3 premiers mois de régime mais est resté stable ensuite. Perdu de vue : un patient a arrêté le régime cétogène à 4 mois à cause d'une gastroentérite.		M1	M3	M6	Absence de crise	6/17	11/17	9/16	Réduction fréquence > 50%	7/17	4/17	5/16	Réduction fréquence <50%	4/17	2/17	2/16	Aucune hypothèse a priori n'a été définie. L'étude inclut un faible nombre de patients. Les résultats ne permettent pas de discriminer le type de KETOCAL utilisé. La population incluse ne concerne qu'une faible partie de la population concernée par KETOCAL 3 :1 (uniquement spasme infantile). Les données concernant la réduction des crises liée à l'initiation d'un régime cétogène est difficilement exploitable après M1 car 11/17 patients ont initié un traitement par felbamate ou topiramate. De plus les résultats spécifiques aux patients ayant débuté un traitement médicamenteux manquent de lisibilité à M3 et ne sont pas présentés à M6. Cette modification de médicaments antiépileptiques en cours d'analyse ne permet pas d'identifier l'effet propre au régime cétogène. L'évaluation de l'amélioration psychomotrice est réalisée de manière disparate : elle peut être rapportée soit par les parents soit par le neurologue pédiatrique ou les deux. De plus, elle est rapportée uniquement à 1 mois.
	M1	M3	M6																	
Absence de crise	6/17	11/17	9/16																	
Réduction fréquence > 50%	7/17	4/17	5/16																	
Réduction fréquence <50%	4/17	2/17	2/16																	

4.1.1.3 Événements indésirables

Nutrivigilance

Les données issues de la nutrivigilance entre 2019 et 2021 transmises par le demandeur rapportent que le pourcentage d'événements ayant fait l'objet de cas de nutrivigilance rapportés au nombre d'unités distribuées est de 0,30‰ en Europe dont 0,17‰ événements liée à des manifestations digestives, 0,06‰ événements liés à la qualité du produit, 0,03‰ événements liés au signalement d'utilisation hors indication et 0,03‰ événements liés au signalement de manifestations systémique.

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, **2 études non spécifiques ont été retenues**. Elles évaluent :

- l'**efficacité** et la **tolérance** du régime cétogène sur la **fréquence** des crises d'épilepsie chez les **enfants de moins de 3 ans** ;
- la **fréquence** et la **rechute** des crises après avoir **achevé la durée du régime cétogène** (en comparant un régime à long et à court terme) chez les enfants ayant initié le régime **entre 6 mois et 5 ans**.

Concernant l'**efficacité** du régime cétogène sur la **fréquence** des crises d'épilepsie chez les enfants de **moins de 3 ans**, 1/3 des patients de la cohorte de Hong *et al.* 2010 ont eu une absence de crise au bout de 2 ans de régime (analyse en ITT) et 77% ont eu au moins une amélioration de 50% de la fréquence des crises. Néanmoins, 76/104 (73%) patients n'ont pas achevé la durée initialement prévue du régime cétogène dont 48/104 (46%) patients pour cause d'inefficacité. La raison de l'arrêt du régime pour les 28 autres patients n'est pas précisée. Une absence de crise d'au moins 6 mois pendant le régime cétogène a été observée chez 38/104 (37%) des patients.

Concernant la **tolérance du régime cétogène** chez les enfants de moins de 3 ans, Hong *et al.* (2011) rapportent des effets secondaires (notamment des troubles gastro-intestinaux et urinaires) chez 34/104 (33%).

L'étude de Kang *et al.* 2011³ ne met pas en évidence, entre un régime cétogène de 2 ans par rapport à un régime plus court en termes, d'efficacité sur la réduction de la fréquence des crises chez des patients ayant initié le régime **entre 6 mois et 5 ans**.

Au total, **une étude spécifique a été retenue** (Pires *et al.* 2013²³) et permet d'analyser l'**efficacité** et la **tolérance** du régime cétogène (utilisant KETOCAL sans spécification du ratio) dans le traitement des spasmes infantiles résistants aux traitements (vigabatrine et corticostéroïdes). Au bout de 6 mois de régime cétogène, 9/16 patients présentent une absence de crise et 5/16 une réduction de la fréquence des crises > 50%. Aucun effet secondaire majeur n'a été identifié.

L'ensemble des données spécifiques et non spécifiques portent sur des patients atteints de spasmes infantiles (syndrome de West).

Les données cliniques concernent les spasmes infantiles et selon l'avis d'expert sollicité, les résultats peuvent être extrapolés à la majorité des patients atteints d'épilepsie car les étiologies des spasmes infantiles peuvent être similaires à celles d'autres syndromes.

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.

L'épilepsie pharmaco-résistante ou réfractaire a été définie par l'ILAE en 2010²⁷ et l'ANAES en 2004²⁸ (définition toujours appliquée de nos jours²⁹) comme la persistance des crises épileptiques chez un patient compliant malgré au moins 2 médicaments antiépileptiques adaptés et prescrits de manière optimale.

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

La chirurgie curative consiste en l'exérèse 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, transection sous piale). Elle s'adresse aux patients ayant une épilepsie généralisée ou une épilepsie partielle non-candidate ou après échec de la chirurgie curative (de résection).

La stimulation du nerf vague gauche est un traitement palliatif symptomatique, en association aux traitements pharmacologiques, qui peut être proposée à certains patients atteints d'épilepsie pharmacorésistante invalidante et qui ne peuvent pas bénéficier d'une chirurgie. Les données disponibles ne permettent pas d'établir le profil-type du patient répondeur.

Le régime cétogène est recommandé dans les épilepsies réfractaires (ou pharmaco-résistantes), essentiellement chez l'enfant. L'instauration se fait généralement au ratio 3 :1 pour les enfants les plus jeunes, notamment les nourrissons et peut être complété par le lait maternel³⁰. Ce régime contraignant serait instauré généralement pendant 1 à 2 ans. KETOCAL 3 :1 est destiné à être utilisé dans le cadre d'un régime cétogène chez les enfants de moins de 3 ans ayant une épilepsie réfractaire, seul ou en complément du lait maternel ou d'autres aliments pour faciliter l'acceptabilité et la tolérance du régime cétogène. Récemment, le régime cétogène est recommandé dans certains syndromes épileptiques plus tôt dans la prise en charge (avant la confirmation de la pharmacorésistance)^{32, 31}

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à KETOCAL 3 :1 dans l'indication suivante :

« Traitement nutritionnel des nourrissons et enfants de la naissance à 3 ans lorsqu'un régime cétogène est initié dans la prise en charge thérapeutique d'une épilepsie grave, rebelle et résistante aux traitements médicamenteux. »

²⁷ Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069-77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x. Epub 2009 Nov 3. Erratum in: *Epilepsia*. 2010 Sep;51(9):1922. PMID: 19889013.

²⁸ 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

²⁹ Haute Autorité de Santé. Recommandations et bonnes pratiques. Épilepsies : prise en charge de l'enfant et de l'adulte. HAS. 2020. [Épilepsies : Prise en charge des enfants et des adultes \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies/neurologiques/epilepsies/prise-en-charge-des-enfants-et-des-adultes)

³⁰ Van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(6):798-809. doi:10.1016/j.ejpn.2016.07.009

³¹ Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-192. Published 2018 May 21. doi:10.1002/epi4.12225

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

L'**épilepsie** est une maladie cérébrale définie par l'une des manifestations suivantes³² :

- Au moins deux crises d'épilepsie non provoquées espacées de plus de 24 heures ;
- Une crise d'épilepsie non provoquée et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observée après deux crises non provoquées ;
- Diagnostic d'un syndrome épileptique.

La **crise d'épilepsie** correspond à une décharge électrique excessive des neurones cérébraux.

Un **syndrome épileptique** correspond à une maladie épileptique. Il existerait une cinquantaine de ces maladies. Chacune étant définie en fonction de l'âge d'apparition, de la ou des causes sous-jacentes (présumées ou avérées) et de la présentation clinique des crises associées³³. Néanmoins, la classification des épilepsies est extrêmement complexe, et seul un spécialiste peut appréhender l'ensemble du spectre des épilepsies et poser le diagnostic précis.

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 (20 à 30 % des patients épileptique présenterait des pharmacorésistances)³⁴.

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)³³.

L'épilepsie constitue la **première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune**³⁴. 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.

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**.

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 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.

³² Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions [published online ahead of print, 2022 May 3]. *Epilepsia*. 2022;10.1111/epi.17239. doi:10.1111/epi.17239

³³ INSERM. Épilepsie Un ensemble de maladies complexe, encore mal compris. 2017 [consulté le 25/05/2022 : <https://www.inserm.fr/dossier/epilepsie/>]

³⁴ Haute Autorité de Santé. ALD n°9 - Épilepsies graves. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007, actualisation 2016. [consulté le 25/05/2022 : [Haute Autorité de Santé - ALD n°9 - Épilepsies graves \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/)]

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Le nombre de naissance³⁵ au cours des 3 dernières années est détaillé dans le tableau suivant :

Année	2019	2020	2021	Naissances cumulées entre 2019-2021
Nombre de naissances	753 4000	735 200	738 000	2 226 600

La mortalité infantile étant de 0,38%³⁶, la population des enfants de la naissance jusqu'à 3 ans peut être estimée à 2 218 139.

La prévalence de l'épilepsie est estimée à 0,53% en 2020 toutes tranches d'âge confondues soit 357 220 cas. Pour les enfants de 0 à 4 ans inclus, la prévalence est estimée à 0,22%³⁷.

La population des enfants épileptiques de la naissance jusqu'à 3 ans peut être estimée à 4880.

Les épilepsies seraient pharmaco-résistantes dans 20 à 30% des cas³⁴. **Le nombre d'enfants de moins de 3 ans atteints d'épilepsie pharmaco-résistante peut être estimé entre environ 1000 et 1500.**

4.2.3 Impact

KETOCAL 3 :1 répond à un besoin couvert par :

- Les mesures diététiques ;
- KETOCAL 4 :1 neutre à partir de 1 an inscrit sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité de l'épilepsie réfractaire chez les enfants de la naissance à 3 ans et de l'intérêt de la formule prête à l'emploi de KETOCAL 3 :1 dans la diminution des crises épileptiques chez les enfants atteints de cette pathologie, celle-ci 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 KETOCAL 3 :1 sur la liste des Produits et Prestations 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 des nourrissons et enfants de la naissance à 3 ans lorsqu'un régime cétogène est initié dans la prise en charge thérapeutique d'une épilepsie grave, rebelle et résistante aux traitements médicamenteux. »

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

³⁵ Vie public. Bilan démographique 2021 : des naissances en hausse et une mortalité en baisse. 2022. [consulté le 28/06/2022 <https://www.vie-publique.fr/en-bref/283319-bilan-demographique-2021-naissances-en-hausse-et-mortalite-en-baisse>]

³⁶ Insee. Tableau de l'économie française. Edition 2019 [consulté le 28/06/2022 : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3676610?som-maire=3696937#:~:text=La%20mortalit%C3%A9%20infantile%20est%20en,pour%201%20000%20naissances%20vivantes.>]

³⁷ Data ameli. Epilepsie. 2022 [consulté le 24/06/2022 : https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.patho_niv1=Mala-dies%20neurologiques%20ou%20d%C3%A9g%C3%A9n%C3%A9ratives&refine.patho_niv2=%C3%89pilepsie]

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Modalités de prescription

La prescription initiale et le renouvellement doivent être réalisés par un spécialiste hospitalier (neurologue ou neuropédiatre).

La quantité de KETOCAL 3 : 1 à administrer dépend de l'âge, du poids et de l'état clinique du patient. L'instauration d'un régime cétogène impose 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. Les corps cétoniques d'un nourrisson peuvent être mesurés à domicile, initialement deux fois par jour (matin et soir) les premières semaines puis une fois par jour (de préférence le soir) en phase de suivi. Après 3 mois de mise en place, la fréquence peut être réduite après discussion avec l'équipe médicale. Un retour aux tests biquotidiens est conseillé en cas de maladie intercurrente. Le fabricant recommande de contrôler l'acide β -hydroxybutyrique sérique chez le nourrisson à l'aide d'un cétomètre plutôt que la mesure des corps cétoniques dans les urines. Cette surveillance consiste également à prévenir l'apparition de carences et à dépister d'éventuelles complications.

Modalité d'utilisation

KETOCAL 3 :1 est utilisé :

- en nutrition entérale par sonde, exclusive, de la naissance à 1 an,
- en nutrition orale exclusive (biberon) de la naissance jusqu'à 6 mois puis,
- en complément d'une alimentation cétogène diversifiée jusqu'à 3 ans ; il sera alors pris sous forme liquide (boisson) ou incorporé dans des recettes.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

Avant 1 an :

- les produits modulaires (poudres de protéines, de glucides et huiles, enrichis en vitamines et minéraux) pour réaliser une nutrition complète liquide administrée au biberon **jusqu'à 6 mois** ou en nutrition entérale par sonde **jusqu'à 1 an** ;
- les mesures diététiques seules dans le cadre d'un régime cétogène 3 :1 diversifié, **après 6 mois**.

Chez l'enfant de 1 à 3 ans :

- autres formules prêtes à l'emploi pour l'instauration d'un régime cétogène inscrites à la LPPR;
- les mesures diététiques seules dans le cadre d'un régime cétogène 3 : 1 diversifié.

6.2 Niveaux d'ASA

Les données disponibles ne démontrent pas la supériorité des KETOCAL 3 : 1 par rapport aux comparateurs retenus.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de KETOCAL 3 : 1 par rapport aux comparateurs retenus.

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 peut être estimée à partir des données épidémiologiques spécifiques relatives aux indications retenues.

La population cible susceptible de recevoir KETOCAL 3 :1 correspond au nombre d'enfants de moins de 3 ans atteints d'épilepsie pharmaco-résistante. La population cible est estimée entre 1000 et 1500 patients par an en 2021 (voir 4.2.2 épidémiologie de la pathologie).