

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
29 avril 2015****KETOSTERIL, comprimé enrobé**

Boîte de 100 (CIP : 34009 336 087 4 3)

Laboratoire FRESENIUS KABI FRANCE

DCI	Céto DL isoleucine calcique Cétoleucine calcique Cétophénylalanine calcique Cétovaline calcique Hydroxy DL méthionine calcique Monoacétate de L lysine L-thréonine L-tryptophane L-histidine L-tyrosine
Code ATC (2014)	Rattaché à A16A (association d'acides aminés)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Association à un régime hypoprotidique strict (0,4 g/kg/jour) chez l'insuffisant rénal chronique pour diminuer le syndrome urémique et mieux contrôler le métabolisme phosphocalcique. »

SMR	Le service médical rendu par KETOSTERIL est faible.
ASMR	KETOSTERIL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance rénale chronique en association à un régime hypoprotidique strict.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>L'utilisation de KETOSTERIL est préconisée:</p> <ul style="list-style-type: none"> - au stade 3B de façon optionnelle en fonction de la valeur biologique des protéines alimentaires, - aux stades 4 et 5 (chez le patient non dialysé), lorsque la restriction protéique est de 0,3 à 0,4 g/kg/jour ou lorsque la restriction protéique est de 0,6 g/kg/jour de façon optionnelle en fonction de la valeur biologique des protéines alimentaires.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure nationale) : 22 juin 1993
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2015 Rattaché à A Voies digestives et métabolisme A16 Autres médicaments des voies digestives et métabolisme A16A Autres médicaments des voies digestives et métabolisme
--------------------	--

02 CONTEXTE

KETOSTERIL, comprimé enrobé est le seul mélange de 5 substituts d'acides aminés essentiels, sous forme de sels calciques et de 5 acides aminés essentiels. Il est inscrit sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (Journal Officiel du 12 juin 1994). Il n'est plus commercialisé depuis décembre 2003.

Le laboratoire sollicite l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux de cette spécialité.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Association à un régime hypoprotidique strict (0,4 g/kg/jour) chez l'insuffisant rénal chronique pour diminuer le syndrome urémique et mieux contrôler le métabolisme phosphocalcique. »

04 POSOLOGIE

« L'apport en acides aminés est de 600 mg par comprimé.

Posologie quotidienne :

1 comprimé pour 5 kilogrammes de poids corporel.

La dose maximale est de 50 comprimés par jour.

Les comprimés doivent être répartis au cours des 3 principaux repas.

Ils doivent être avalés sans être mâchés. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

La maladie rénale chronique (insuffisance rénale chronique ou MRC) est une maladie progressive longtemps silencieuse, qui nécessite au stade terminal un traitement de suppléance par dialyse ou transplantation rénale.

Pour diagnostiquer une maladie rénale chronique chez l'adulte, la fonction rénale doit être évaluée en pratique, à partir de la créatininémie, par l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG). Le stade de maladie rénale chronique est défini à partir du DFG estimé et de la présence de marqueurs d'atteinte rénale (tableau 1).

Tableau 1 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique

Stade	DFG (mL/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3A	Entre 45 et 59	Maladie rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Maladie rénale chronique sévère
5	< 15	Maladie rénale chronique terminale

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (et à deux ou trois examens consécutifs).

La maladie rénale aggrave le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire. Les autres complications sont l'anémie, l'hyperkaliémie, l'acidose métabolique, les troubles du métabolisme phosphocalcique et les complications osseuses.

A chaque stade de MRC correspond une prise en charge spécifique. A partir du stade 3, la stratégie thérapeutique est fondée sur les deux principaux facteurs modifiables de la progression de la MRC : la protéinurie et l'hypertension artérielle. La correction de ces facteurs permet de ralentir la progression de la MRC et prévenir les complications cardiovasculaires.

Parmi les mesures hygiéno-diététiques, des recommandations sur l'apport en protéines sont effectuées.

L'efficacité de la réduction du syndrome urémique grâce à un régime hypoprotidique est bien établie. Une méta-analyse Cochrane³ a été réalisée sur la base de 10 études randomisées contrôlées comparant deux apports différents en protéines chez des adultes avec une insuffisance rénale modérée à sévère, avec un suivi d'au moins un an. Les auteurs ont conclu que la réduction de l'apport en protéines chez ces patients a diminué les cas de « mort rénale » de 32% par rapport à un apport en protéines plus élevé ou en l'absence de restriction.

La place de la diététique dans la prise en charge de la MRC répond à plusieurs objectifs :

- préservation de l'équilibre hydro-électrolytique,
- prévention des complications cardiovasculaires,
- préservation de l'équilibre phosphocalcique,
- ralentissement de la vitesse de détérioration de la fonction rénale,
- prévention de la dénutrition.

Cette stratégie permet de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique avancée et la mise en dialyse.

¹ HAS. Guide du parcours de soins. Maladie rénale chronique de l'adulte. Février 2012.

² HAS. Bon usage des technologies de santé. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. Juillet 2012

³ Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. Cochrane Database Syst Rev 2009;8(3):CD001892.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

KETOSTERIL est la seule spécialité ayant une AMM dans la prise en charge diététique de la MRC.

06.2 Autres technologies de santé

La transplantation rénale, l'hémodialyse et la dialyse péritonéale sont des traitements complémentaires et ils peuvent être proposés de manière successive.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à KETOSTERIL.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La prise en charge de KETOSTERIL est présentée dans le tableau 2 ci-dessous.

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui	100 %
Bulgarie	Oui	- DFG < 25 mL/min/1,73 m ² - Serum créatinine > 350 µmol/L
Hongrie	Oui	100%
Pologne	Non	-
Portugal	Non	-
République tchèque	Oui	100 %
Roumanie	Oui	100%
Slovaquie	Oui	100%

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Deux études^{4, 5} ont évalué l'efficacité et la tolérance de KETOSTERIL chez les patients atteints de MRC. Une troisième étude⁶ porte sur l'évaluation d'une association proche de celle de KETOSTERIL. De plus, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude observationnelle⁷ réalisée chez des patients avec une MRC de stade 4-5.

Ces études, issues de publications sans rapport d'étude, manquent de précisions.

⁴ Mircescu G, Garneata L, Stanzu SH, Capusa C.: Effects of a Supplemented Hypoproteic Diet in Chronic Kidney Disease, J Ren Nutr 2007;17:179-88

⁵ Garneata L and Mircescu G. Effect of low-protein diet supplemented with keto acids on progression of chronic kidney disease. J Ren Nutr 2013;23:210-213.

⁶ Brunori G, Viola BF, Parrinello G, De Biase V, Como G, Franco V, Garibotto G, ZubaniR, Cancarini GC. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. Am J Kidney Dis. 2007;49:569-80.

⁷ Chauveau P, Couzi L, Vendrely B, de Précigout V, Combe C, Fouque D, Aparicio M. Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a keto acid-supplemented very-low-protein diet. Am J Clin Nutr. 2009;90(4):969-74

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude Mircescu⁴

➤ Objectif

Evaluer l'effet d'un régime hypoprotidique strict supplémenté à des céto-analogues (Supplemented Very Low Protein Diet : SVLPD) par rapport à un régime hypoprotidique (Low Protein Diet : LPD) pendant 48 semaines sur certains désordres métaboliques liés à la maladie rénale chronique.

➤ Méthodologie

Etude randomisée ouverte contrôlée en groupes parallèles. L'étude a eu lieu dans un centre à Bucarest. Les patients ont été sélectionnés de janvier 2004 à février 2005.

➤ Durée de l'étude

La durée de l'étude a été de 60 semaines. Après une phase de sélection de 12 semaines, les sujets ont été randomisés (1:1) pour recevoir le SVLPD ou continuer le LPD.

➤ Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion ont été les suivants :

- adulte avec une maladie rénale chronique et un DFG de moins de 0,5 mL/s (30 mL/min/1,73 m²),
- fonction rénale stable au moins 12 semaines avant l'inclusion,
- protéinurie inférieure à 1 g/g de créatinine urinaire,
- bon état nutritionnel (score d'évaluation subjective globale (SGA) de catégorie A (bon état nutritionnel) ou B (dénutrition légère à modérée) et albuminémie de 35 g/L),
- respect du régime prescrit.

L'observance au régime hypoprotidique a été évaluée chez l'ensemble des patients pendant la phase de sélection. Pour tous ces patients, les apports alimentaires recommandés 3 mois avant l'inclusion comprenaient un régime hypoprotidique, avec un apport quotidien en protéines de 0,6 g/kg et un apport énergétique quotidien de 30 kcal/kg. Le respect du régime hypoprotidique classique a été évalué toutes les 2 semaines pendant la période de sélection de 3 mois.

➤ Patients

Un total de 53 patients atteints de MRC à un stade 4 ou 5 a été randomisé en deux groupes :

- groupe I (n=27) : groupe SVLPD : 0,3 g/kg/j de protéines végétales + céto-analogues pour l'apport en acides aminés essentiels (1 comprimé de KETOSTERIL pour 5 kg de poids corporel par jour)
- groupe II (n=26) : groupe contrôle (LPD) : régime hypoprotidique (0,6 g/kg/j)

L'apport énergétique quotidien a été de 30 kcal/kg dans les deux groupes.

➤ Critères d'évaluation

Les critères de jugement principaux ont été multiples :

- dérivés du métabolisme azoté : urémie et créatininémie
- métabolisme phosphocalcique : calcémie, phosphatémie, produit phospho-calcique et activité de la phosphatase alcaline
- équilibre acidobasique : bicarbonate sérique

Le décès du patient et la variation du DFG ont été des critères secondaires d'efficacité.

➤ Nombre de sujets à inclure

Aucune information n'est fournie permettant de savoir si un calcul a été effectué pour déterminer le nombre de sujets à inclure pour montrer une différence statistiquement significative, ni, le cas échéant, sur quel critère d'évaluation il a été calculé.

Résultats :

➤ Caractéristiques des patients

Il n'y a pas eu de différence entre les groupes de traitement en termes de caractéristiques démographiques ou des paramètres étudiés à l'inclusion.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

Paramètres	Groupe SVLPD (n=27)	Groupe LPD (n=26)
Age (ans)*	55,0 ± 12,7	53,6 ± 11,0
Sexe (hommes)	63%	58%
Maladie rénale primaire		
néphropathie glomérulaire primaire	59%	57%
maladies tubulo-interstitielles	27%	28%
maladies vasculaires	5%	6%
maladies héréditaires congénitales	6%	7%
autres maladies rénales	3%	2%
DFG (mL/min/1,73 m ²)*	17,9 ± 4,8	16,1 ± 4,8
Albuminémie (g/dL)*	3,9 ± 0,3	4,1 ± 0,7

* moyenne +/- écart-type

➤ Résultats des critères principaux

Les comparaisons ont été uniquement réalisées intra-groupe entre l'état final et l'état initial. Aucune comparaison inter-groupe n'est disponible. Ceci ne permet pas d'apprécier l'éventuelle quantité d'effet du traitement SVLPD. Les résultats des critères d'évaluation (Tableau 4) sont donc présentés à titre exploratoire. De plus, il est seulement indiqué si la différence est significative mais les valeurs de p ne sont pas mentionnées.

Par ailleurs, il n'est pas fait état d'un ajustement de p lié à la multiplicité des tests effectués.

Après 48 semaines, l'urémie a diminué significativement uniquement chez les patients du groupe SVLPD (121 ± 28 mg/dL versus 157 ± 33 mg/dL à l'état initial). Une augmentation significative de la créatininémie a été notée uniquement dans le groupe LPD (5,0 ± 1,7 mg/dL versus 3,9 ± 1,4 mg/dL à l'état initial).

Après 48 semaines, des améliorations statistiquement significatives des paramètres du métabolisme phospho-calcique ont été observées uniquement chez les patients du groupe SVLPD :

- augmentation de la calcémie (4,4 ± 0,7 mg/dL versus 4,0 ± 0,6 mg/dL à l'état initial) ;
- diminution de la phosphatémie (4,5 ± 1,7 mg/dL contre 5,9 ± 2,1 mg/dL à l'état initial)
- diminution du produit phospho-calcique (39,6 ± 3,1 mg²/dL² contre 47,2 ± 4,3 mg²/dL² à l'état initial).

À la fin de l'étude, le taux de bicarbonate sérique a augmenté chez les patients du groupe SVLPD (23,4 ± 2,1 mEq/L contre 18,1 ± 1,5 mEq/L à l'état initial).

Tableau 4 : Paramètres métaboliques, fonction rénale, pression artérielle et recours aux antihypertenseurs, population ayant terminé l'étude

	Etat initial	Semaine 48
<u>Dérivés du métabolisme azoté</u>		
- Urémie (mg/dL)		
Groupe SVLPD (n=26)	157 ± 33	121 ± 28*
Groupe LPD (n=19)	135 ± 24	144 ± 26
- Créatininémie (mg/dL)		
Groupe SVLPD (n=26)	4,1 ± 1,3	4,8 ± 1,5
Groupe LPD (n=19)	3,9 ± 1,4	5,0 ± 1,7*
<u>Métabolisme phospho-calcique</u>		
- Calcémie (mg/dL)		
Groupe SVLPD (n=26)	4,0 ± 0,6	4,4 ± 0,7*
Groupe LPD (n=19)	4,1 ± 0,9	3,9 ± 0,5
- Phosphatémie (mg/dL)		
Groupe SVLPD (n=26)	5,9 ± 2,1	4,5 ± 1,7*
Groupe LPD (n=19)	5,7 ± 2,3	6,0 ± 1,9
- Produit phospho-calcique (mg ² /dL ²)		
Groupe SVLPD (n=26)	47,2 ± 4,3	39,6 ± 3,1*
Groupe LPD (n=19)	46,7 ± 4,4	46,8 ± 4,8
- Activité de la phosphatase alcaline (U/L)		
Groupe SVLPD (n=26)	146,6 ± 17,8	151,1 ± 22,1
Groupe LPD (n=19)	155,2 ± 28,6	159,7 ± 31,1

*Différence statistiquement significative versus état initial.

Parmi les 53 sujets randomisés, 8 patients ont quitté l'étude pour recevoir un traitement d'épuration extra-rénale (EER) : 7 dans le groupe contrôle (LPD) et 1 dans le groupe SVLPD.

➤ Résultats des critères secondaires

A l'instar des résultats sur les critères principaux, aucune comparaison inter-groupe n'a été réalisée ; les résultats sont donc donnés à titre informatif.

Le DFG n'a pas été significativement modifié chez les patients du groupe SVLPD ($15,4 \pm 5,0$ mL/min/1,73 m² à l'état final versus $18,3 \pm 4,6$ mL/min/1,73 m² à l'état initial), mais a diminué significativement chez les patients du groupe contrôle ($13,4 \pm 5,1$ mL/min/1,73 m² à l'état final versus $17,9 \pm 4,3$ mL/min/1,73 m² à l'état initial).

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

8.1.2 Etude Garneata⁵

➤ Objectif

Evaluer l'effet d'un régime hypoprotidique strict supplémenté à des céto-analogues (SVLPD) par rapport à un régime hypoprotidique pendant 48 semaines sur certains désordres métaboliques de la MRC.

➤ Méthodologie

Etude ouverte randomisée contrôlée en groupes parallèles. L'étude a eu lieu dans un centre en Roumanie. Cette étude s'est déroulée entre mars 2006 et avril 2009.

➤ Critères d'inclusion

Les patients devaient avoir une insuffisance rénale chronique de stade 4+ (DFG calculé <30 mL/min/an) et une fonction rénale stable depuis au moins 12 semaines avant l'inclusion (définie comme une réduction du DFG inférieur à 4 mL/min/an).

Seuls les patients ayant déclaré avoir une bonne observance aux régimes hypoprotidiques et ayant accepté de suivre le schéma de l'étude ont été inclus. Après randomisation, la durée totale de l'étude pour chaque patient était de 18 mois.

➤ **Patients**

Un total de 207 patients non diabétiques atteints de MRC (stade 4-5) non dialysés a été randomisé dans deux groupes :

- groupe SVLPD (n=104): 0,3 g/kg/j de protéines + 1 comprimé de KETOSTERIL pour 5 kg de poids corporel par jour ;
- groupe contrôle LPD (n=103): régime hypoprotidique classique (0,6 g/kg/j).

➤ **Critères d'évaluation**

Le critère de jugement principal a été la progression de la MRC définie comme l'instauration d'un traitement de suppléance ou une réduction de plus de 50% du DFG initial.

Le recours à l'EER et la diminution du DFG ont été les principaux critères secondaires.

➤ **Nombre de sujets à inclure**

Un échantillon de 96 patients minimum par groupe était nécessaire, en considérant une probabilité de 25% d'atteindre l'objectif principal et une différence de 10% entre les groupes (puissance de 80%).

Résultats :

➤ **Caractéristiques des patients**

Il n'y a pas eu de différence à l'inclusion entre les 2 groupes à l'étude en termes d'âge, sexe, fonction rénale, DFG, protéinurie, pression artérielle et paramètres nutritionnels.

➤ **Résultats**

La publication fait état des résultats suivants sans plus de précision :

Un plus faible pourcentage de sujets présente une progression de la MRC dans le groupe SVLPD (9%) par rapport au groupe LPD (32%). La valeur de p n'est pas indiquée.

Le régime SVLPD a été associé à un pourcentage significativement plus faible de patients nécessitant un traitement de suppléance comparé aux patients du groupe contrôle (11% versus 30%, p<0,001). La modification du DFG n'a pas été différente entre les groupes.

Le nombre de sujets par groupe n'est pas indiqué.

8.1.3 Etude Brunori⁶

Cette étude a été réalisée avec un produit de composition proche de celle de KETOSTERIL.

➤ **Objectif**

Evaluer l'efficacité du SVLPD par rapport à la dialyse en termes de taux de mortalité.

➤ **Méthodologie**

Etude ouverte randomisée contrôlée multicentrique en groupes parallèles. L'étude a eu lieu dans 9 hôpitaux en Italie. Il s'agit d'une étude de non-infériorité (borne de non infériorité = 15%).

➤ **Critères d'inclusion**

Les patients devaient être âgés de 70 ans ou plus. Ils devaient ne pas être diabétiques et avoir un DFG de 5 à 7 mL/min/1,73 m² et une fraction d'éjection ventriculaire supérieure à 30%.

➤ **Patients**

Un total de 112 patients a été randomisé : 56 sujets dans le groupe SVLPD (jusqu'au décès ou début de la dialyse) et autant dans le groupe dialyse.

Le SVLPD a été un régime végétalien avec un apport calorique de 35 kcal/kg/j et un apport en protéines de 0,3 g/kg/j supplémenté d'un comprimé pour 5 kg de poids corporel d'Alfa-Kappa (produit non commercialisé en France, mélange de 5 céto-analogues d'acides aminés et de 4 acides aminés essentiels. Les principes actifs de Ketosteril et d'Alfa-Kappa sont identiques, sauf pour un acide aminé (le tryptophane) : 23 mg/comprimé dans Ketosteril; Alfa Kappa n'en contient pas.

Le régime a été complété tous les deux jours par des comprimés d'acide folique (5 mg) et des comprimés multivitaminiques contenant les vitamines B1 (250 mg), B6 (250 mg) et B12 (500 µg).

Les indications pour interrompre le régime et commencer la dialyse ont été : l'apparition de symptômes ou signes d'urémie : surcharge liquidienne (œdème périphérique, œdème pulmonaire), hypertension artérielle non contrôlée (PA > 170/100 mmHg), kaliémie > 6,5mEq/L, signe de dénutrition (albuminémie < 3,0 g/dL, IMC < 18,5 kg/m²), perte d'appétit, nausées et péricardite.

➤ Critère d'évaluation

Le critère principal a été le taux de mortalité.

Le nombre d'hospitalisations par patient-année et le nombre de journées d'hospitalisation par patient-année ont été des critères secondaires.

➤ Nombre de sujets à inclure

Pour le calcul de l'échantillon avec une approche dichotomique, 83 patients étaient nécessaires dans chaque groupe pour évaluer la non-infériorité avec une puissance à 80%, un risque α à 10%, en considérant un taux de survie présumé de 81% à 1 an chez les patients dialysés et une borne de non infériorité de 15%.

Résultats :

➤ Caractéristiques des patients

Au total, 56 patients ont été randomisés dans chaque groupe (groupe SVLPD et groupe dialyse). Parmi les 56 patients randomisés dans le groupe dialyse, 49 étaient en dialyse péritonéale et 7 en hémodialyse.

Hormis le sexe et l'âge, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes de traitement en termes de caractéristiques démographiques ou des paramètres étudiés à l'inclusion.

Tableau 5 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Groupe dialyse	Groupe SVLPD
Nombre de patients	56	56
Age (ans)	76,8 ± 4,3	79,3 ± 6,4
Sexe féminin (%)	26 (46)	38 (68)
Maladie rénale primaire		
Inconnue (%)	29 (52)	34 (61)
Néphropathie ischémique (%)	13 (23)	11 (20)
Néphropathie obstructive	3	2
Néphrite interstitielle	7	5
Polykystose rénale autosomique	0	3
Glomérulonéphrite	4	1
IMC (kg/cm ²)	24,3 ± 3,7	24,6 ± 3,1
DFG (mL/min/1,73 m ²)	6,1 ± 0,7	6,0 ± 0,7
Albuminémie (g/dL)	3,8 ± 0,6	3,9 ± 0,4

➤ Résultats du critère principal

Le tableau 6 ci-dessous présente les résultats de mortalité et les durées de suivi.

	Groupe dialyse	Groupe SVLPD
Nombre de patients	56	56
Suivi total (mois)	25,5 (15,9-55,2)	27,4 (16,2-56,0)
Durée sous SVLPD (mois)		10,7 (6,6-17,6)
Décès (%)	31 (55)	28 (50) (10 sous régime, 18 en dialyse)
Age au décès (ans)	79,9 ± 4,0	82,9 ± 6,1

À la fin de l'étude, 50% des patients du groupe SVLPD et 55% des patients dialysés étaient décédés (différence statistiquement non significative). Aucun patient n'a été perdu de vue.

Le taux de survie observé à un an a été de 83,7% (IC95% : [74,5 - 94,0]) dans le groupe dialyse contre 87,3% (IC95% : [78,9 - 96,5]) dans le groupe SVLPD (non-infériorité : $p < 0,001$).

➤ Résultats des critères secondaires

Le nombre d'hospitalisations par patient-année et de journées d'hospitalisation par patient-année ont été significativement plus faibles dans le groupe SVLPD ($p < 0,001$ et $p = 0,02$, respectivement) que dans le groupe dialyse (Tableau 6).

Tableau 7 : résultats sur critères secondaires

	Dialyse	SVLPD	SVLPD Dialyse	Total	p
Suivi (patient-année)	162	69	99	168	
Nombre d'hospitalisations/patient-année	1,1 (0,6-2,3)	0,5 (0-1,2)	0,6 (0-1,6)	0,6 (0,3-1,0)	0,001
Nombre de journées d'hospitalisation/patient-année	11,0 (3,9-22,2)	3,0 (0-14,5)	5,2 (0-16,6)	5,2 (2,4-12,2)	0,02

8.1.4 Etude observationnelle Chauveau⁷

Cette étude observationnelle a analysé le devenir à long terme (de décembre 1985 à janvier 2000) de 203 patients atteints de MRC de stade 4-5 dialysés et/ou transplantés ayant déjà reçu un régime hypoprotidique supplémenté pendant plus de trois mois.

Tous les patients ont reçu un régime hypoprotidique d'origine végétale (0,3 g/kg/j, c'est-à-dire en deçà de la posologie de l'AMM de KETOSTERIL) complété par un comprimé pour 5 kg de poids corporel de KETOSTERIL.

En raison de sa méthodologie, cette étude ne permet pas d'évaluer la quantité d'effet de KETOSTERIL sur le devenir à long terme des patients ayant une MRC.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Aucun effet indésirable n'a été observé dans les études de Mircescu et Garneata.

La publication de l'étude Brunori n'indique pas le nombre ou l'incidence d'événements indésirables, ni leur nature, dans chacun des groupes.

Le laboratoire a fourni les données de tolérance (PSUR) couvrant la période du 1er mars 2009 au 30 novembre 2013. Au cours de cette période, il est estimé que près de 300 000 patients ont été traités par KETOSTERIL. Un cas de pharmacovigilance a été notifié à type d'événement indésirable non grave : éruption cutanée généralisée dont l'évolution clinique n'a pas été renseignée.

08.3 Résumé & discussion

Les données des études cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance de KETOSTERIL chez les patients atteints de MRC issues de publication sont très parcellaires.

L'étude de Mirescu a évalué l'effet d'un régime hypoprotidique strict supplémenté à des céto-analogues (SVLPD) par rapport à un régime hypoprotidique (LPD) chez des patients avec une insuffisance rénale chronique. Seuls des résultats de multiples comparaisons intra-groupes sont disponibles entre l'état final et l'état initial. Aucune comparaison inter-groupe n'est disponible. Ceci ne permet pas d'apprécier l'éventuelle quantité d'effet du traitement SVLPD.

L'étude de Garneata a également évalué l'effet de ces 2 traitements. Les résultats issus de la publication font état d'une moindre progression de la MRC, évaluée sur la nécessité d'un recours à un traitement de suppléance et d'une réduction de plus de 50% du DFG, dans le groupe SVLPD (9%) que dans le groupe LPD (32%). Cependant il manque des données sur la réalisation ou non d'un test sur le critère principal, sa valeur éventuelle, ainsi sur les nombre de patients par groupe qui ont permis les calculs de ces pourcentages.

L'étude de Brunori a comparé le taux de mortalité entre 2 groupes de patients âgés de plus de 70 ans non diabétiques atteints de MRC à un stade 5, le premier groupe sous SVLPD (avec un produit dont la composition est proche de celle de KETOSTERIL) et le second groupe en dialyse. Au total, 56 patients ont été randomisés dans chaque groupe. Le suivi médian a été de 26,5 mois. Il a été observé 31 décès (55%) dans le groupe dialyse et 28 décès (50%) dans le groupe SVLPD (différence non significative).

Par ailleurs, les résultats de l'étude observationnelle de Chauveau où tous les patients ont reçu du KETOSTERIL ne permet pas d'évaluer la quantité d'effet de cette spécialité sur le devenir à long terme des patients.

Les données cliniques ayant évalué l'efficacité de KETOSTERIL présentent des lacunes méthodologiques importantes ; elles ne permettent pas d'évaluer clairement et précisément le bénéfice de ce produit en association à un régime hypoprotidique strict (0,4 g/kg/jour) chez l'insuffisant rénal chronique.

Concernant la tolérance, on note l'absence de recueil de données concernant les événements indésirables dans une étude. Aucun événement indésirable n'a été observé dans les 2 autres études, ce qui est surprenant dans une population de patients ayant une MRC. Ceci remet en cause la qualité de ces études.

Les données issues de la commercialisation du produit ne font pas état de signal particulier de tolérance.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{8,9}

L'un des principaux objectifs thérapeutiques de la MRC est de retarder la mise en dialyse en corrigeant les signes et symptômes urémiques et éventuellement en atténuant la progression de la maladie rénale. La prise en charge vise également à maintenir le statut nutritionnel satisfaisant tout en prévenant l'apparition de complications associées à la MRC, notamment d'origine cardiovasculaire et métabolique, qui limitent la durée de vie des patients et leur qualité de vie.

L'état nutritionnel initial des patients débutant la dialyse est un facteur pronostique important : un mauvais état nutritionnel acquis pendant la période de MRC est un risque important de complications au début de la dialyse.

Le traitement nutritionnel en MRC repose sur le contrôle de l'apport protéique. La restriction protéique, dont les buts essentiels sont de limiter la toxicité urémique et de préserver la fonction rénale, nécessite un suivi diététique rigoureux, particulièrement attentif aux apports énergétiques, du fait de son retentissement possible sur l'état nutritionnel.

⁸ Drawz P, Hostetter T, Rosenberg M. Slowing progression of chronic kidney disease in Chronic renal Disease, Paul L Kimmel and Mark E Rosenberg Editors Academic Press , San Diego USA, 2015, 598-612

⁹ Imran N, Mandayam S , Mitch W. Nutritional management of patients with chronic kidney disease in Chronic renal Disease, Paul L Kimmel and Mark E Rosenberg Editors Academic Press , San Diego USA, 2015613-623

L'intérêt nutritionnel de la restriction protéique est de corriger certaines anomalies métaboliques : l'acidose en diminuant la charge en acides aminés soufrés, l'hyperparathyroïdie secondaire en réduisant l'apport phosphoré, la résistance à l'insuline et la diminution de l'activité des pompes à sodium par la moindre accumulation de peptides inhibiteurs résultant de la dégradation de protéines alimentaires.

La restriction protéique est entreprise progressivement selon le degré de la maladie rénale, jusqu'à 0,6 g/kg/j, en s'assurant que la balance azotée reste équilibrée et l'état nutritionnel stable.

Une réduction des apports protéiques en deçà de 0,6 g/kg/j nécessite l'addition d'acides aminés essentiels. On peut alors abaisser l'apport protéique jusqu'à 0,3 g/kg/j en utilisant des céto-analogues d'acides aminés essentiels tels que KETOSTERIL. Une telle restriction protéique, supplémentée en acides aminés essentiels et en céto-analogues, permet de maintenir une balance azotée équilibrée ou positive pendant des périodes prolongées, et ne compromet pas le devenir nutritionnel après mise sous dialyse.

Ces régimes permettent d'obtenir une réduction substantielle de la génération d'urée et de limiter la toxicité urémique et certaines de ses conséquences métaboliques, notamment l'hyperphosphorémie.

Un régime hypoprotéidique supplémenté en céto-analogues peut comporter :

- 0,3/0,4 à 0,6 g/kg/j de protéines selon le stade de la MRC (du stade 3B au stade 5).
- Supplémentation en céto-analogues/acides aminés (KETOSTERIL)
- Énergie : 30 à 35 kcal/kg/j
- Phosphate : 5 à 7 mg/kg/j (< 800 mg/j)
- Sodium : < 2 g/jour
- Vitamines et oligo-éléments (par exemple : fer).

Les recommandations d'apport nutritionnel selon le stade de la MRC chez les patients diabétiques ou non diabétiques sont présentées dans le tableau 8 ci-dessous :

Tableau 8 :

Stade	DFG (mL/min/1,73 m ²)	Apport protéique journalier	Céto-analogues
1	≥ 90	Apport normal : 0,8 g/kg/j	Pas nécessaire
2	Entre 60 et 89	Apport normal : 0,8 g/kg/j	Pas nécessaire
3A	Entre 45 et 59 (avec augmentation de la créatininémie)	Apport normal : 0,8 g/kg/j	Pas nécessaire
3B	Entre 30 et 44 (avec augmentation de la créatininémie)	Restriction : 0,6/0,7 g/kg/j	En option : 1 comprimé/5 kg/jour (en fonction de la valeur biologique des protéines alimentaires)
4	Entre 15 et 29 (avec augmentation de la créatininémie)	Restriction : 1. 0,6 g/kg/j 2. 0,3 à 0,4 g/kg/j	1. En option : 1 comprimé/5 kg/jour (en fonction de la valeur biologique des protéines alimentaires) 2. 1 comprimé/5 kg/j
5	< 10-15 (non dialysé)	Restriction : 1. 0,6 g/kg/j 2. 0,3 à 0,4 g/kg/j	1. En option : 1 comprimé/5 kg/j (en fonction de la valeur biologique des protéines alimentaires) 2. 1 comprimé/5 kg/j

L'utilisation de KETOSTERIL est donc préconisée:

- au stade 3B de façon optionnelle en fonction de la valeur biologique des protéines alimentaires,

- aux stades 4 et 5 (chez le patient non dialysé), lorsque la restriction protéique est de 0,3 à 0,4 g/kg/jour ou lorsque la restriction protéique est de 0,6 g/kg/jour de façon optionnelle en fonction de la valeur biologique des protéines alimentaires.

L'efficacité d'un régime hypoprotidique supplémenté par des céto-analogues repose sur les critères suivants :

- les patients doivent être correctement motivés pour suivre un régime pauvre en protéines ;
- la restriction en protéine alimentaire doit être envisagée lorsque la créatininémie augmente ;
- l'apport protéique doit être réduit progressivement pour atteindre les niveaux recommandés ;
- conseils alimentaires réguliers : au cours des 3 premiers mois après le début d'une alimentation (très) pauvre en protéines supplémenté par des céto-analogues, des examens de contrôle et l'analyse de l'apport en protéines devraient être effectués mensuellement. Par la suite, les examens de contrôle pourraient avoir lieu tous les 2 à 3 mois.
- Une collaboration entre néphrologues/médecins généralistes/diététiciens/nutritionnistes doit être mise en place.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ La maladie rénale chronique (MRC) est une affection grave et invalidante qui peut entraîner des complications et altérer la qualité de vie.
- ▮ KETOSTERIL entre dans le cadre d'un traitement adjuvant.
- ▮ Son rapport efficacité/effet indésirables est faible.
- ▮ Il n'existe pas d'autre spécialité dans la prise en charge diététique de la MRC.
- ▮ KETOSTERIL doit être utilisé en association avec un régime hypoprotidique strict chez l'insuffisant rénal.
 - ▮ Intérêt de santé publique :
En termes de santé publique, le fardeau de l'état nutritionnel dégradé dans la population susceptible de bénéficier de cette spécialité est important.
Il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité avec KETOSTERIL.
En conclusion, compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité KETOSTERIL.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KETOSTERIL est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 15 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

KETOSTERIL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance rénale chronique en association à un régime hypoprotidique strict.

010.3 Population cible

Selon le guide du parcours de soins « Maladie Rénale Chronique de l'adulte » de la HAS de février 2012, le nombre de personnes atteints d'insuffisance rénale chronique peut donc être estimé à près de 3 millions.

Selon les données des ALD, le nombre de personnes atteintes de MRC aux stades 4 et 5 en France peut être estimé à environ 100 000 patients.

Un régime SVLPD peut être proposé pour les patients atteints de MRC de stade 4-5, sans comorbidités sévères. Les patients qui ne peuvent pas s'adapter au régime hypoprotidique strict et/ou à une surveillance étroite doivent également être exclus. Environ 30 à 40% des patients atteints de MRC de stade 4 à 5 pourraient bénéficier de céto-analogues.

Ainsi, la population susceptible de recevoir KETOSTERIL pourrait être d'environ 30 000 à 40 000 patients. Cependant, selon les experts, ce produit pourrait être plutôt utilisé pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique avancée et retarder la mise en dialyse en particulier chez :

- les patients en attente de greffe préemptive en donneur vivant ;
- les patients très motivés en l'insuffisance rénale chronique avancée qui souhaitent retarder le plus possible leur mise en dialyse et sont prêts à suivre un régime hypoprotidique sévère associé à des céto-analogues et un suivi rapproché par un diététicien (et des contrôles réguliers à la recherche d'une dénutrition) ;
- les personnes très âgées en insuffisance rénale chronique terminale avec une demande d'accompagnement médical par les familles comme alternative à la dialyse péritonéale assistée (patients avec espérance de survie <1 an).

Il n'existe pas de donnée permettant d'apprécier quantitativement cette population.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Cependant un dosage plus élevé par comprimé pourrait permettre une administration quotidienne moins élevée du nombre de comprimés (maximum de 50 comprimés par jour).