

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

KETOSTERIL (céto-analogues), association d'acides aminés

Pas d'avantage clinique démontré en association à un régime hypoprotidique strict chez l'insuffisant rénal chronique

L'essentiel

- ▶ KETOSTERIL a l'AMM, en 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.
- ▶ Les données des études cliniques ayant évalué son efficacité et sa tolérance sont parcellaires.
- ▶ Son intérêt clinique est faible et il n'apporte pas de progrès dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance rénale chronique en association à un régime hypoprotidique strict.

Stratégie thérapeutique

- Dans la maladie rénale chronique (MRC), l'un des principaux objectifs thérapeutiques 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 un statut nutritionnel satisfaisant tout en prévenant l'apparition de complications associées à la MRC, notamment d'origine cardiovasculaire et métabolique.
- Le traitement nutritionnel repose sur le contrôle de l'apport protéique. La restriction protéique, dont le but essentiel est de limiter la toxicité urémique et ainsi 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.
- L'intérêt de la restriction protéique est aussi 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.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

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, complétée 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.

L'utilisation de KETOSTERIL est 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.

Données cliniques

- Une étude a évalué l'effet d'un régime hypoprotidique strict complété 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.

- Une deuxième étude a également évalué l'effet de ces 2 traitements. Les résultats 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 nombres de patients par groupe qui ont permis les calculs de ces pourcentages.
- Une troisième étude 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).
- Au total, 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. Ces résultats peuvent montrer une mauvaise qualité de l'étude : il est surprenant de n'observer aucun événement indésirable au cours de 2 études chez des sujets ayant une MRC et dont l'une a inclus des sujets de 70 ans et plus.
- Les données issues de la commercialisation du produit ne font pas état de signal particulier de tolérance.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KETOSTERIL est faible.
- 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.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 29 avril 2015 (CT-14013) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »