



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 mars 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen — Inscription — LOKELMA

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons reprendre avec LOKELMA, qui va nous être présenté par notre chef de projet, avec Jean-Claude et Patrick comme rapporteurs.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous allez évaluer la demande d'inscription sur la liste sécurité sociale et des collectivités de la spécialité LOKELMA, qui est du cyclosilicate de zirconium 5 grammes et 10 grammes, poudre pour suspension buvable.

L'indication de l'AMM pour LOKELMA est dans le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte. Ce médicament a reçu une AMM via une procédure centralisée le 22 mars 2018. Le laboratoire revendique, dans cette indication, un SMR important, une amélioration du service médical rendu de niveau IV dans la stratégie thérapeutique, et pas d'ISP.

Je vais vous faire un bref rappel des spécialités qui ont été évaluées dans l'hyperkaliémie. Il y a eu le RESIKALI, le KAYEXALATE et VELTASSA. Ils ont tous obtenu un service médical rendu important. Le RESIKALI a été évalué en 2019 et a obtenu une amélioration du service médical rendu de niveau V par rapport aux autres spécialités à base de résines échangeuses d'ions disponibles. Le VELTASSA a été évalué plus récemment, en 2022, et avait obtenu une amélioration du service médical rendu de niveau IV dans la stratégie thérapeutique actuelle de la prise en charge de l'hyperkaliémie de l'adulte. Il est à noter que le VELTASSA n'est actuellement pas commercialisé en France.

Ici, vous pouvez voir le panorama des différentes études qui nous ont été fournies par le laboratoire pour l'évaluation du LOKELMA dans cette indication. Je vais vous faire une rapide présentation. Il y a tout d'abord l'étude ZS-003, qui est une étude de phase 3 comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, qui comporte deux phases, une phase initiale de correction de la kaliémie suivie d'une phase d'entretien. Dans cette étude, les patients ont reçu en phase de correction 4 doses différentes allant de 1,25 gramme à 10 grammes, comparées à une dose de placebo, et ce 3 fois par jour. En phase d'entretien, ce sont les mêmes doses qui ont été évaluées, cette fois avec une seule prise quotidienne.

L'étude ZS-004, nommée HARMONIZE, est une étude de phase 3 multicentrique qui comportait également deux phases, une phase de correction de la kaliémie, qui était non comparative cette fois-ci, et une phase de suivi en entretien qui était comparative versus placebo, randomisée et en double aveugle. Concernant la phase de correction en ouvert, les patients ont reçu 10 grammes de LOKELMA trois fois par jour, ce qui correspond à la posologie pour l'AMM. En phase d'entretien, trois doses ont été évaluées versus placebo, allant de 5 à 15 grammes de placebo une fois par jour.

Cette étude a été suivie d'une étude d'extension qui évaluait la tolérance à plus long terme jusqu'à 11 mois avec des doses flexibles de LOKELMA adaptées selon la kaliémie qui pouvaient aller de 5 à 15 grammes en monoprise quotidienne.

La dernière étude est l'étude ZS-005, une étude de phase 3 non comparative qui était en ouvert également, multicentrique. Son objectif principal était d'évaluer la sécurité d'emploi à 1 an du LOKELMA. Cette fois, c'était les posologies de l'AMM qui étaient retenues, avec en phase de correction, 10 grammes de LOKELMA trois fois par jour, et en phase d'entretien, une dose flexible de LOKELMA qui était adaptée selon la kaliémie, une fois par jour.

Enfin, une dernière étude a été fournie par le laboratoire, l'étude de phase 3b comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, qui s'appelle DIALISE. Elle évaluait la prise de LOKELMA chez des patients diabétiques lors des jours sans hémodialyse, avec une dose quotidienne qui pouvait aller de 5 à 15 grammes de LOKELMA. Cette évaluation était versus placebo.

Concernant la population présente dans cette étude, je laisserai ensuite les experts revenir là-dessus, mais disons que les caractéristiques sur les quatre premières études étaient assez homogènes entre les différents patients, avec un âge moyen de 65 ans, majoritairement des hommes, un pourcentage de patients qui avaient un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 millilitres par minute qui correspond environ à 70 % de la population, une prise d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone représentant 70 % des patients. Du coup, les patients avaient aussi des pathologies sous-jacentes, majoritairement des maladies rénales chroniques, une insuffisance cardiaque chronique et du diabète.

Un autre point important à préciser pour ces études est que les patients inclus avaient majoritairement une kaliémie à l'initiation allant de 5 à 5,5 millimoles. Cela représentait 80 % des patients.

Concernant l'étude DIALISE, la kaliémie moyenne à l'initiation était de 5,5 millimoles par litre et le temps médian depuis la première dialyse était supérieur à 6 ans.

Concernant les critères d'efficacité, le critère de jugement principal en phase de correction de l'étude ZS-003 était le taux de répondeurs à 48 heures, c'est-à-dire les patients qui avaient une normalisation de la kaliémie. Je fais une petite précision. Les résultats présentés sont ceux aux posologies de l'AMM versus le placebo.

Dans la population qui a reçu 10 grammes de LOKELMA trois fois par jour pendant 48 heures, on a eu un taux de répondeurs de 86 % versus 48 % dans la population placebo, ce qui était statistiquement significatif.

En critère de jugement principal en phase d'entretien, on a eu un nombre de jours cumulés en normokaliémie qui était supérieur dans le groupe 10 grammes et le groupe 5 grammes de LOKELMA versus placebo, avec 10,2 jours versus 8,2 jours pour le groupe 10 grammes et 9 jours versus 6 jours pour le groupe 5 grammes.

Pour l'étude ZS-004, le critère de jugement principal en phase de correction était exploratoire, avec une variation moyenne de la kaliémie de J8 à J29 qui est passée de 5,6 à 4,5 millimoles par litre. Néanmoins, le critère de jugement principal en phase d'entretien était significatif, avec une variation moyenne de la kaliémie de J8 à J29 significativement abaissée dans le groupe 10 grammes de LOKELMA et dans le groupe 10 grammes de LOKELMA versus placebo.

Concernant l'étude d'extension ZS-004E, le critère de jugement principal en phase d'entretien était un critère exploratoire. On peut voir que 88,3 % des patients avaient une kaliémie moyenne inférieure à 5,1 millimoles par litre de J8 à J337, ce qui correspond à 11 mois.

Les critères d'efficacité sur l'étude ZS-005 étaient aussi exploratoires, avec 77,9 % de patients répondeurs à la fin de la phase de correction et 88,4 % de patients qui avaient une kaliémie moyenne inférieure à 5,1 millimoles du troisième au douzième mois.

Enfin, dans l'étude DIALISE, le critère de jugement principal d'efficacité était la proportion de patients qui ont maintenu une kaliémie pré-dialytique entre 4 et 5 millimoles par litre lors de 3 des 4 intervalles interdialytiques sans recevoir de traitement de secours. Ici, la différence était statistiquement significative, avec 41,2 % des patients qui ont reçu LOKELMA qui avaient présenté une normalisation de leur kaliémie lors de l'espace interdialytique, versus 1 % chez les patients qui ont reçu du placebo.

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans ces différentes études. Concernant la tolérance, elle était plutôt bonne. Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents rapportés étaient l'hypokaliémie et des événements liés à des œdèmes. Les experts développeront cela dans leur rapport juste après.

Concernant les points de discussion sur LOKELMA, les points forts de ce traitement sont qu'il y a :

- une démonstration de l'efficacité en phase de correction de l'hyperkaliémie et un maintien de la normokaliémie, en prise quotidienne par la suite ;
- une bonne tolérance y compris du point de vue gastrointestinal, qui est sûrement favorisée par l'absence de sorbitol, contrairement aux autres résines échangeuses d'ions qui comportent souvent du sorbitol. L'incidence des œdèmes était importante en cas d'utilisation prolongée ;
- une rapidité d'action rapportée dès la première heure, permettant le traitement de l'hyperkaliémie, mais il est à noter que la portée de ce résultat est limitée par l'absence de démonstration statistique de cet effet.

Concernant les points faibles, on peut regretter :

- la sélection de patients qui avaient majoritairement une hyperkaliémie comprise entre 5,1 et 5,5 millimoles par litre ;
- une absence de données solides de morbidité ;
- une absence d'études comparatives actives. Il est à noter qu'il y a eu une tentative avortée d'étude contre KAYEXALATE suite à des problèmes de tolérance avec la prise de ce médicament ;
- une absence de démonstration formelle de meilleure tolérance, d'augmentation de l'observance et de qualité de vie par rapport aux autres résines disponibles.

Pour l'évaluation de ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Professeur Jean-Claude Daubert et du Professeur Patrick Niaudet, à qui je vais laisser la parole pour leur rapport.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Nous sommes convenus que Patrick parlait le premier.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Juste pour un problème de définition, l'hyperkaliémie est légère entre 5,5 et 5,9 millimoles par litre, modérée entre 6 et 6,4 millimoles par litre, et sévère lorsqu'elle est supérieure à 6,5 millimoles par litre.

La gravité de l'hyperkaliémie, c'est lorsque son taux dépasse 6,5. Il y a un risque de trouble de la conduction et de fibrillation ventriculaire conduisant au décès.

Les principales causes d'hyperkaliémie sont l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque et les drogues qui interfèrent avec le système rénine-angiotensine-aldostérone.

En cas d'hyperkaliémie sévère, dite menaçante, supérieure à 6,5, le traitement d'urgence, ce ne sont pas les résines. C'est l'administration intraveineuse de calcium, de l'insuline avec le glucose par voie intraveineuse, les bêta-2 mimétiques, en particulier le salbutamol, et éventuellement la dialyse. Dans les hyperkaliémies légères à modérées, c'est essentiellement d'abord un régime alimentaire pauvre en potassium, éventuellement des diurétiques, un supplément de bicarbonate en cas d'acidose, et une diminution ou l'arrêt des inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

Si ce n'est pas vraiment efficace, ce sont les résines échangeuses d'ions, et donc le KAYEXALATE, RESIKALI, VELTASSA, et maintenant LOKELMA pour lequel nous discutons. Les comparateurs cliniquement pertinents de LOKELMA sont donc le KAYEXALATE, RESIKALI, VELTASSA et les diurétiques.

Comme on vient de l'entendre, il y a eu trois études comparatives versus placebo qui ont inclus un total de 1 208 patients qui avaient, pour 70 % d'entre eux, un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 millilitres par minute. La pathologie sous-jacente était essentiellement la maladie rénale chronique. Il y avait un peu plus d'un tiers d'insuffisances cardiaques, et 60 % avaient un diabète. La plupart d'entre eux recevaient un inhibiteur du système rénine-angiotensine. Ce qu'il est important de noter, c'est que ce sont essentiellement des hyperkaliémies légères (5 à 5,5). Vraiment, ce ne sont pas des hyperkaliémies notables. Seuls 20 % avaient des taux de potassium un peu plus élevés.

En termes de résultat, ce qu'il est important de noter, c'est le délai d'action médian qui est d'un peu plus de 2 heures, ce qui est un délai d'action très court. Le pourcentage de retour à une kaliémie inférieure à 5 millimoles par litre, ce sont 84 % des patients à H24, et la totalité à H28.

Dans les études, 88 % des patients ont conservé une kaliémie moyenne inférieure à 5 millimoles par litre entre M3 et M12 dans l'étude d'extension.

Ce traitement par LOKELMA a permis de maintenir le traitement par inhibiteur du système rénine-angiotensine chez 75 % des patients.

On voit dans l'étude ZS-004 que l'effet sur la kaliémie est vraiment dépendant de la dose, donc on a un effet dose comme on le voit avec des doses qui varient entre 5 et 15 grammes par jour.

En termes de tolérance, les effets indésirables liés au produit sont essentiellement des problèmes digestifs (constipation, nausées, diarrhées, vomissements), rarement des éruptions cutanées et du prurit, des hypokaliémies pour 4 %, ce qui n'est pas très étonnant quand on s'adresse à des patients qui ont une kaliémie entre 5 et 5,5 — et il n'est pas vraiment évident que cela nécessite un traitement à ce niveau-là —, et des œdèmes pour 5,7 %. La quantité de sodium apportée par LOKELMA n'est pas négligeable. Ce sont 400 milligrammes pour 5 grammes de produit, ce qui explique la survenue d'œdèmes, qui concerne plus de 10 % des cas en cas d'utilisation prolongée, et en particulier lorsqu'ils ont une insuffisance rénale relativement avancée.

En conclusion, on dira que les points forts sont :

- la rapidité d'action ;
- le fait que cela élimine également les ions H⁺ et corrige une éventuelle acidose, ce qui est un point intéressant ;
- la stabilité de l'effet à moyen-long terme ;
- une assez bonne tolérance.

Le point faible des études, c'est que la majorité des patients avaient une hyperkaliémie franchement légère, qu'il n'y a eu aucune étude comparative avec les autres résines ou avec des diurétiques, que cela ne démontre pas une meilleure tolérance, observance ou qualité de vie par rapport aux autres résines.

Si l'on compare LOKELMA versus VELTASSA, le délai d'action est plus rapide avec LOKELMA, il y a une absence de sorbitol avec ce produit, mais il y a une absence de risque d'œdème avec VELTASSA.

Ma proposition serait donc de l'aligner sur VELTASSA. Je ne vois pas très bien ce qui justifierait de donner une ASMR IV dans la mesure où les avantages par rapport à VELTASSA ne sont pas majeurs.

Veux-tu ajouter quelque chose, Jean-Claude ?

le Pr DAUBERT, membre de la CT. - Oui, rapidement. Je suis tout à fait d'accord avec ce qu'a dit Patrick.

Je voulais juste revenir sur ce qui me semble être les singularités de ce produit par rapport aux autres résines. Il y a d'abord l'absence de sorbitol, ce qui peut lui conférer une meilleure tolérance digestive et prévenir le risque potentiel — encore qu'il ne soit pas formellement établi — de nécrose intestinale avec les autres résines.

En revanche, la concentration relativement élevée de sodium (400 milligrammes pour 5 grammes) peut favoriser un des effets indésirables observés, les œdèmes, et dans l'étude publiée dans le JAMA, l'incidence apparaît dose-dépendante puisqu'elle est respectivement de 2 %, 6 % et 14 % pour des doses quotidiennes de 5, 10 et 15 grammes, mais on peut noter que l'AMM concerne les formes données à 5 et 10 grammes, avec donc un risque réduit d'induire des œdèmes.

Un point positif est la rapidité d'action, en moyenne de 2 heures, qui permet donc le traitement aigu d'une hyperkaliémie hors situation d'urgence immédiatement menaçante.

Enfin, la quatrième singularité est la stabilité et la durabilité de l'effet puisque 88 % des patients traités gardent une normokaliémie entre M3 et M12, autorisant — et je cite les RCP — « un traitement d'entretien des hyperkaliémies chroniques lorsque la normokaliémie est obtenue afin de prévenir la récurrence de l'hyperkaliémie ». Apparemment, LOKELMA est la seule résine à disposer de cette mention dans son AMM.

Ce sont donc des propriétés originales et potentiellement intéressantes en pratique, mais comme l'a dit Patrick, le niveau de preuve reste relativement modeste. Je ne reviens pas sur les patients évalués pour la plupart avec une hyperkaliémie légère.

Un point qui m'intéresse particulièrement est l'absence d'étude spécifique chez les insuffisants cardiaques, qui est une population particulièrement à risque d'hyperkaliémie du fait d'une fonction rénale souvent altérée et de la coprescription recommandée d'inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone en association, puisque vous savez que dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite aujourd'hui, la règle est de prescrire simultanément un IEC ou équivalent et un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes.

A priori, LOKELMA devrait être bien adapté au traitement chronique de ces patients puisque les études ont montré, toutes étiologies confondues, qu'un traitement continu par inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone pouvait être maintenu chez 75 % des patients, mais j'aurais apprécié une étude ou au moins une analyse préspecifiée dans cette sous-population.

Il n'existe pas de données solides de morbidité. Enfin, comme il a été dit, il n'y a pas d'étude contre le comparateur actif. Dans le dossier, le laboratoire dit avoir entrepris une étude comparative contre KAYEXALATE, mais qu'elle a été rapidement interrompue pour des problèmes de tolérance du KAYEXALATE. On en déduit qu'il s'agissait d'une étude ouverte. L'absence de comparaison à VELTASSA se comprend mieux parce que le développement a été concomitant. Voilà les principaux éléments du dossier. On connaît la demande du laboratoire, un SMR important et une ASMR IV, sans ISP.

Je crois qu'on est tous d'accord pour dire que le SMR est important compte tenu de la qualité de la démonstration et de la quantité d'effet. En ce qui concerne l'ASMR, elle se discute entre une ASMR V et IV. En l'absence de supériorité clairement démontrée par rapport aux autres résines, il serait logique d'attribuer à LOKELMA une ASMR V. Néanmoins, je pense que la plus grande robustesse des preuves cliniques apportées, en particulier pour la rapidité d'action, le

maintien de l'effet et la bonne tolérance, en particulier digestive, pourraient faire discuter une ASMR IV.

Avec Patrick, nous sommes d'accord sur le constat général. Patrick propose une ASMR V. Je laisse la porte ouverte éventuellement à une ASMR IV sur les arguments que j'ai formulés à la fin.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup pour vos excellentes présentations. Sans vouloir forcer le trait, si on suit la doctrine, on pourrait même discuter un SMR insuffisant en l'absence de traitement efficace. Considérez-vous que le traitement d'entretien justifie une analyse différentielle ? Pensez-vous que le fait qu'il n'y ait pas eu de traitement actif, ce qui pose quand même problème pour la sécurité des patients dans un plan de développement aussi long, explique le fait que seules des hyperkaliémies modestes et peu inquiétantes aient été incluses ? Le chiffre de 80 % a été avancé.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Il y a une étude qui est quand même intéressante. C'est chez les patients dialysés, avec le chiffre de 5,5, qui était plus élevé. Ils avaient une kaliémie moyenne à l'initiation de 5,5. Le fait d'avoir en pré-dialyse sous ce traitement des kaliémies inférieures à 5, je crois que c'est quand même très intéressant. Maintenant, on est d'accord sur le fait que 80 % des patients avaient une kaliémie inférieure à 5,5. Ils n'ont pas fait beaucoup d'efforts pour inclure des patients un peu plus sévères.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'étais surpris et je m'interrogeais sur le caractère éthique de donner un placebo sur une longue période à des patients qui ont une hyperkaliémie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je pense que c'est lié avec le commentaire de Patrick. C'est pour cela aussi qu'on n'a pas de patients avec une kaliémie élevée.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- 15 % sont au-dessus de 6, quand même. C'est beaucoup. Non ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il n'y en a pas qui ont plus de 6,5 ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne crois pas. Je ne me rappelle pas avoir vu ce chiffre-là.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y en a 15 % qui ont plus de 6. C'est écrit dans l'autre sens, puisqu'il est écrit que 80 % des malades ont moins de 6, mais je n'ai pas vu jusqu'où cela montait. Je me posais la question aussi de l'éthique de ces essais.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Il y en a 20 % qui ont entre 5,6 et 6,6.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Est-ce éthique ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie, concernant l'éthique de ces essais, il y a quand même 50 % des patients dans cet essai qui, sous placebo, améliorent. C'est un peu surprenant de voir que l'effet placebo est aussi important.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est l'effet de régression à la moyenne.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, je pense.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai que le commentaire de Hugues vis-à-vis des 5,6 à 6,6 est tout à fait vrai, je suis d'accord. Les autres moins, en dessous de 5,6, non, mais entre 5,6 et 6,6, c'est effectivement discutable.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Toutes les études avec les comparaisons incluaient les mêmes populations, donc c'est une critique générale sur la classe de médicaments et pas particulièrement sur LOKELMA.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- À part qu'il y a des comparateurs de longue date comme le KAYEXALATE, qui sont des médicaments d'usage largement établi et répandu.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui, tout à fait mais c'est ce que je disais. Dans le dossier, le laboratoire fait état d'une étude comparative contre KAYEXALATE et ils nous disent qu'elle a été interrompue très précocement du fait d'un problème de tolérance avec le KAYEXALATE, ce qui laisse penser que c'était une étude ouverte, si cela aboutit à une interruption rapide. Il y aurait donc eu une tentative, qui serait la seule dans la littérature, d'essai comparatif contre le comparateur historique, qui est le KAYEXALATE, mais qui aurait échoué pour ses problèmes d'intolérance. Je n'en sais pas plus.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- C'est un peu étonnant, oui.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que je voulais dire. Le problème est là et je trouve qu'ils l'ont pris à l'envers parce que si on doit positionner ce médicament par rapport au KAYEXALATE, c'est justement en termes de tolérance. L'efficacité, déjà, on ne peut pas la comparer, on n'a pas de comparaison directe. On peut au mieux présumer qu'elle est équivalente, mais si on part de ce principe qui est peut-être faux, s'ajoute aussi le fait que le point noir du KAYEXALATE est quand même le goût, la consistance, la tolérance.

Là, ils auraient certainement pu marquer des points, donc je ne comprends pas ce qui a argumenté le fait qu'ils n'aient pas maintenu l'essai contre KAYEXALATE plutôt que contre le placebo. J'avoue que cela m'échappe un peu. En tout cas, on peut quand même mettre au crédit de ce produit, sans parler de son efficacité pour la kaliémie pour laquelle on marche un peu sur des œufs, le fait que la tolérance et la sapidité sont probablement bien meilleures, ce qui est un élément important.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- La sapidité a été démontrée. Il y a une étude dont on n'a pas parlé, qui était une étude sur volontaires sains, qui apporte des informations dans ce sens-là.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, il y a une sapidité neutre, semble-t-il.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Quelle est la dose recommandée ? Je n'ai pas bien compris, comme il y en a plusieurs qui ont été testées.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- C'est 5 à 10 grammes. Il y a deux formes.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais 5 à 10, cela veut dire quoi ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Il y a deux formes commercialisées, 5 grammes et 10 grammes, qui sont à adapter en fonction des caractéristiques de chaque patient et en fonction de l'effet sur la kaliémie.

Un chef de projet, pour la HAS.- En phase d'entretien, la dose à l'initiation est de 5 grammes, et elle est effectivement adaptée après. Initialement, c'est 10 grammes, trois fois par jour.

M. le Pr COCHAT, Président.- Francis ?

M. le Pr BONNET.- Je trouve quand même que la rapidité d'action est intéressante. Il pourrait presque se substituer au glucose insuline en faisant un abord per os, parce qu'en deux heures, cela va quand même très vite. À l'inverse, sur le plan éthique, est-ce que dans le ou les groupes placebo, il y avait des interventions prévues si la kaliémie restait élevée, par exemple au-dessus de 6 ou des choses comme cela ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je ne peux pas répondre à ta question.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il faudrait voir le design de l'essai. Je ne sais pas non plus.

M. le Pr BONNET.- Notamment, il serait intéressant de voir s'ils en avaient introduit un autre, ou le traitement évalué.

M. le Pr COCHAT, Président.- Notre chef de projet ?

Un chef de projet, pour la HAS.- La plupart du temps, les patients qui avaient une kaliémie qui ne se normalisait pas, en tout cas qui restait élevée, étaient exclus.

M. le Pr BONNET.- Ce sont des sorties d'étude, alors ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, ce sont des sorties d'étude pour ceux qui avaient une prise en charge d'urgence.

M. le Pr BONNET.- Avons-nous les chiffres entre chaque groupe ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je peux vous les retrouver.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai encore une question, Pierre, surtout pour Jean-Claude Daubert. Si j'ai bien compris, il y a donc un risque de surcharge sodée avec ce médicament. Sait-on s'il y a un risque de retentissement clinique, notamment chez des sujets insuffisants cardiaques ? C'est quand même un point d'interrogation.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je ne peux pas répondre à ta question. C'est ce que je disais quand je suis intervenu. J'aurais bien aimé une sous-étude dans la population d'insuffisants cardiaques, puisque comme Patrick l'a dit, 35 % à 40 % des patients étaient des insuffisants cardiaques. Là, on n'a pas ces données.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est quand même embêtant pour l'évaluation parce que c'est un point particulièrement important compte tenu du mécanisme d'action du médicament.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Ceci dit, le taux d'œdème cliniquement significatif avec les posologies recommandées ne dépassait pas 5 %. Les taux élevés ont été notés chez des patients qui recevaient la posologie de 15 grammes, qui n'est pas commercialisée.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour répondre à votre question sur les études, cela dépendait des études, mais dans l'étude ZS-003, les patients qui développaient des valeurs de potassium trop élevées étaient exclus de l'étude et recevaient un traitement approprié. Il y avait une exclusion, une sortie de l'étude.

M. le Pr COCHAT, Président.- Par rapport au sodium, je voulais préciser aussi que cette résine est une résine absorbante d'ions, qui en elle-même apporte du sodium, d'accord, mais le KAYEXALATE est une résine échangeuse d'ions qui libère du sodium chaque fois qu'elle fixe du potassium. Il y a un apport sodé aussi qui n'est pas négligeable avec le KAYEXALATE. Je ne sais pas s'il est comparable, mais il n'est pas négligeable et il y a aussi des œdèmes sous KAYEXALATE qui ont été mis sur le compte de l'apport sodé indirect du fait de cette mobilisation du sodium. Là aussi, cela aurait été un des intérêts à comparer les deux produits, même si le mécanisme n'est pas le même.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je me demandais s'il y avait des patients qui avaient été en hypokaliémie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, il y en a eu 4 %.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas beaucoup, donc.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas beaucoup. Comme l'a dit Patrick, ils partent de pas très haut, donc ils sont facilement en hypokaliémie, mais ce n'est pas beaucoup non plus, c'est vrai.

Je propose que nous votions. Le Bureau était favorable à un SMR important, une absence d'ISR et nous hésitions entre une ASMR IV et une ASMR V dans la stratégie, avec le maintien de la prise de LOKELMA en phase d'entretien.

Ce produit a deux avantages indiscutables, à savoir, comme l'a rappelé Francis, la rapidité d'action et la démonstration de la durabilité dans le temps. Ce sont deux points qui sont quand même importants et j'ajouterais aussi ce qu'on a dit sur la rapidité qui est un élément, je vous l'assure, extrêmement important pour l'observance et la qualité du traitement. Nous pouvons voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix pour une absence d'ISP. Concernant le SMR, il y a 21 voix pour un SMR important, 1 voix pour un SMR modéré. Pour le niveau d'ASMR, nous avons 12 voix pour le niveau V et 10 voix pour le niveau IV.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, donc c'est un SMR important, une ASMR V et une absence d'ISP.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire