



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 avril 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. Audition Inscription : LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique cyclosilicate de zirconium sodique) (CT-20440) ASTRAZENECA

M. le P^r COCHAT, Président.- Nous avons maintenant une audition pour LOKELMA. On peut faire rentrer le laboratoire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour, Messieurs Mesdames d'AstraZeneca. On va revoir le dossier de LOKELMA. Vous aurez 15 minutes de présentation précisément. Ensuite, nous aurons 10 minutes d'échange tout aussi précis. Auparavant, le dossier va nous être représenté par notre chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. Aujourd'hui, nous accueillons le laboratoire AstraZeneca dans le cadre d'une audition pour l'inscription de LOKELMA, cyclosilicate de zirconium sodique, 5 gr et 10 gr poudre pour suspension buvable. Vous aviez évalué ce médicament dans l'indication de son AMM dans le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte lors de la commission du 27 mars 2024. Vous avez voté pour un SMR important dans l'indication de l'AMM, une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique de l'hyperkaliémie chez l'adulte et pas d'ISP.

Aujourd'hui, le laboratoire vient en audition et revendique un maintien du SMR important dans l'indication de l'AMM, une modification du niveau de l'ASMR à IV dans la stratégie thérapeutique de l'hyperkaliémie chez l'adulte et pas d'ISP. Le laboratoire demande également une modification des comparateurs uniquement pertinents par rapport à ce qui avait été proposé dans le projet d'avis, c'est-à-dire une suppression des diurétiques thiazidiques et de l'anse de la stratégie thérapeutique de l'hyperkaliémie chez l'adulte, et la suppression du KAYEXALATE et du RESIKALI en phase d'entretien de cette hypercalcémie.

Avant de laisser la main au laboratoire, je voudrais juste ici représenter les données qui nous avaient été fournies et qui nous avaient permis d'élever le médicament lors de la première Commission de la Transparence en mars :

Une étude de phase III comparative versus placebo, randomisée en double aveugle sur une phase de correction et sur une phase d'entretien qui avait montré, sur les critères de jugement principaux de chaque phase de correction, une supériorité de LOKELMA par rapport au placebo, c'est-à-dire une supériorité en phase de correction sur le taux de répondeur à 48 heures de patients qui avaient une kaliémie normalisée sur LOKELMA, et en phase d'entretien, un nombre de jours cumulés en normokaliémie supérieur pour les patients sous LOKELMA par rapport au placebo aux posologies de l'AMM pour LOKELMA.

Une étude de phase III de deux phases, avec une phase de correction de la kaliémie non-comparative et une phase d'entretien comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, l'étude HARMONIZE. LOKELMA a démontré sa supériorité dans le maintien de la normokaliémie par rapport au placebo sur 28 jours. Cette étude HARMONIZE était suivie d'une étude d'extension qui avait pour objectif d'évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi, ainsi

que l'efficacité à plus long terme du LOKELMA, jusqu'à 11 mois. Les critères d'efficacité étaient exploratoires, comme dans l'étude ZS-005, une étude de phase III non comparative en ouvert dont l'objectif était d'évaluer la sécurité à plus long terme, jusqu'à un an du LOKELMA.

Une étude de phase IIIb comparative versus placebo, randomisée en double aveugle chez des patients en dialyse, l'étude DIALIZE, dont le critère de jugement principal était la proportion de patients qui ont maintenu une kaliémie pré-dialytique entre 4 et 5,5 mmol/L lors de 3 des 4 intervalles interdialytiques sans recevoir de traitement de secours. Sur ce critère de jugement principal, LOKELMA a démontré sa supériorité par rapport au placebo.

Il n'y avait pas d'évaluation de la qualité de vie qui avait été effectuée dans ces études. Les événements indésirables les plus fréquemment apportés étaient l'hypokaliémie et des événements liés à des œdèmes.

Concernant les conclusions de la commission en mars, la commission avait confirmé :

- Une démonstration d'efficacité de LOKELMA par rapport au placebo sur la réduction et la normalisation de la kaliémie en phase de correction ainsi que sur la prévention des récurrences d'hyperkaliémie en phase d'entretien.
- Le profil de tolérance avait été jugé acceptable malgré la survenue fréquente d'événements indésirables liés à des œdèmes.
- Le besoin médical était partiellement couvert dans l'hyperkaliémie.

Une ASMR V avait été votée au regard :

- de l'absence de comparaison directe par rapport aux résines échangeuses de cations ou aux diurétiques thiazidiques et de l'anse ;
- de l'absence de données sur des critères de jugement cliniquement pertinents de morbi-mortalité ;
- d'une sélection d'une majorité de patients inclus dans les études cliniques avec une kaliémie qualifiée de légère à modérée (comprise entre 5,1 et 5,5 mmol/L) ;
- de l'absence de démonstration d'une meilleure tolérance, d'une meilleure observance et d'une meilleure qualité de vie par rapport aux alternatives disponibles.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est à vous.

M^{me} LEGRAND.- Bonjour, Messieurs le Président et vice-présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la commission et les chefs de projet. Merci beaucoup de nous recevoir. Je vais nous présenter rapidement. Je suis Claire Legrand, directrice de l'accès au marché biopharma chez AstraZeneca. Je suis accompagnée par mes collègues Anne-Céline Richard, pharmacienne responsable et directrice du pôle pharmaceutique, Sébastien Bineau, directeur

d'aire thérapeutique chez AstraZeneca, ainsi que le Professeur Esnault, que je laisserai se présenter dans quelques minutes.

Le sujet a été rappelé précédemment par le chef de projet que je remercie. Nous sommes là dans le cadre de l'inscription du médicament LOKELMA, un chélateur du potassium indiqué dans l'hyperkaliémie chez les patients adultes, autant en phase de correction qu'en phase d'entretien. L'objet principal de l'audition, c'est la revalorisation du niveau d'ASMR d'un niveau V à un niveau IV dans l'indication de l'AMM. Nous souhaitons également profiter de l'audition pour demander une clarification sur les périmètres des comparateurs cliniquement pertinents. À cet effet, nous souhaitons vous apporter une perspective complémentaire concernant le besoin médical, l'efficacité et la tolérance, mais aussi la stabilité, qui sont tous des éléments essentiels pour une bonne acceptabilité du traitement à long terme. Et surtout, on souhaite répondre aux questions que vous avez eues pendant l'examen initial le mois dernier.

Je passe la parole au Professeur Esnault qui va revenir sur ces différents éléments.

M. le P^r ESNAULT.- Bonjour à tous. J'aurai l'occasion de revenir sur ces quatre points qui ont été soulevés en faveur de LOKELMA par les rapporteurs de la précédente audition concernant l'efficacité et la tolérance.

Je voudrais rappeler le champ thérapeutique dont nous avons parlé. On ne va pas parler du tout du traitement d'urgence qui a des traitements spécifiques dans l'hyperkaliémie. On va parler de correction d'hyperkaliémie légère à modérée, donc entre 5 et 6,5, et de traitement d'entretien de ces hyperkaliémies pour prévenir les récives. Qu'est-ce qu'on demande à un traitement en phase de correction ? Bien sûr, c'est d'être efficace, si possible assez rapidement. En phase d'entretien, d'avoir une bonne stabilité de l'effet si possible avec une bonne tolérance.

De quoi dispose-t-on aujourd'hui en France dans ces indications ? Deux résines :

- le KAYEXALATE qui échange du potassium contre du sodium ;
- le RESIKAN qui échange du potassium contre du calcium.

Ces deux résines ont une indication d'AMM simplement pour la correction, sauf qu'en France, les néphrologues n'ont pas été très disciplinés. Ils ont détourné l'AMM et ils utilisent ces traitements en entretien, on aura l'occasion d'y revenir. Sinon, on a le VELTASSA, mais il n'est pas disponible en France.

On va donc parler aujourd'hui de LOKELMA. Je ne vais pas reprendre le plan développement qui a été rappelé déjà. Près de 1 800 patients inclus dans l'ensemble des études et plus de 500 patients traités en plus d'un an. Je vais insister sur les quatre points déjà relevés en faveur du LOKELMA par les rapporteurs lors de la précédente audition, deux points d'efficacité et deux points de tolérance.

Le premier point concernant l'efficacité, c'est cette rapide action remarquable. Vous voyez cette baisse de kaliémie significative dès la première heure et un délai médian de

normalisation de 2,2 heures, c'est remarquable pour un néphrologue clinicien comme moi, plutôt que KAYEXALATE qui a un délai d'action de plus de 4 heures. D'ailleurs, c'est pareil pour le VELTASSA qui a un délai d'action de plus de 4 heures. Ils ont essayé de faire des lavements au KAYEXALATE, je ne sais pas si les neuropédiatres ont fait des lavements au KAYEXALATE, mais l'idée était de mettre le KAYEXALATE directement dans les boyaux pour être un peu plus rapide. On a abandonné ces lavements parce que ce n'était pas beaucoup plus rapide et on avait des effets indésirables supplémentaires. Pour un néphrologue clinicien, cette efficacité et ce délai médian de normalisation de 2,2 heures est remarquable et pratiquement tout le monde est normalisé dans les deux premiers jours.

Le deuxième point d'efficacité, c'est cette remarquable stabilité de l'effet sur ces études qui ont duré un an, ce qui a permis de faire inscrire une mention spécifique dans le RCP de LOKELMA, « *un traitement d'entretien des hyperkaliémies chroniques lorsque la normokaliémie est obtenue afin de prévenir la récurrence de l'hyperkaliémie* » fin de citation.

Le premier point concernant la tolérance, c'est cette sapidité. J'ai participé à ces études en double aveugle comparant en prise unique le goût du KAYEXALATE et du LOKELMA. Je peux vous dire que nos patients reconnaissent immédiatement le KAYEXALATE, c'est vraiment dégueulasse comme le savent tous les néphrologues. On reconnaît très facilement cette espèce de pâte de ciment liquéfiée qui est dégoûtante. Après, ils tombent sur le LOKELMA et ils se disent « c'est incroyable », un goût complètement différent.

Le point de tolérance le plus important est certainement celui-là, c'est cette tolérance digestive absolument incroyable. Regardez le taux d'événements indésirables digestifs, des troubles gastro-intestinaux aux deux doses de l'AMM du LOKELMA, 5 gr et 10 gr. Dans toutes les études où il a été comparé au placebo, on est sûr des incidences d'effets indésirables digestifs strictement comparables au placebo. C'est un truc complètement incroyable. C'est une histoire de dingue pour un néphrologue parce que les néphrologues ont l'habitude des chélateurs de potassium, le KAYEXALATE et le RESIKALI, et aussi des chélateurs de phosphore. Tous ces chélateurs ont en commun d'induire des troubles digestifs. Et là, on a un truc, pour un néphrologue, miraculeux, un taux d'incidence d'événements digestifs strictement comparables au placebo.

Je vais maintenant répondre aux questions qui ont été soulevées légitimement par les experts lors de la dernière commission.

Le premier point, c'étaient les niveaux d'hyperkaliémie à l'inclusion des études. Vous aviez noté fort justement que moins de 20 % des patients sont inclus dans l'ensemble des études avec des kaliémies supérieures à 5,5. Malheureusement, il s'agit d'un amalgame entre les études de correction et les études d'entretien. Sur la partie droite de cette diapositive, par définition, si vous rentrez dans une étude d'entretien, c'est que vous avez bénéficié d'une correction et vous rentrez dans cette étude d'entretien avec une kaliémie normalisée. Si vous regardez les kaliémies dans les études de correction, dès la première étude, la médiane à l'inclusion est de 5,3 et dans les deux études suivantes à plus large échelle, la médiane est à 5,5, même les moyennes sont supérieures. Quand les moyennes sont supérieures, cela veut dire que les populations sont enrichies en patients avec des kaliémies encore plus élevées. Dans l'étude en dialyse, la médiane est de 5,9 et, à nouveau, les moyennes encore supérieures. Dans l'ensemble de ces études, plus de la moitié des patients ont été inclus avec des kaliémies

supérieures à 5,5 et les populations ont été enrichies en hyperkaliémie plus élevée. Bien sûr, les patients qui avaient des kaliémies supérieures à 6,5 n'étaient pas inclus pour des raisons évidentes. Si vous avez une hyperkaliémie supérieure à 6,5, il y a besoin d'un traitement urgent, ce n'est pas éthique d'être randomisé contre du placebo.

La deuxième question soulevée concernait des données disponibles dans des sous-groupes d'insuffisances cardiaques ou de patients présentant des traitements par bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone. Les études sont disponibles dans le dossier et vous voyez qu'environ 40 % des patients inclus avaient une insuffisance cardiaque. L'analyse en sous-groupes montre que tous les patients insuffisants cardiaques, comme les patients présentant traités par bloqueurs du système rénine angiotensine, l'efficacité est exactement comparable dans toutes les études de correction où ces sous-groupes ont été analysés.

Le point suivant concerne l'absence d'études comparatives contre le KAYEXALATE et contre les diurétiques. Je voudrais tout de suite évacuer la comparaison contre les diurétiques parce que les diurétiques ne sont plus des comparateurs cliniquement pertinents dans les dernières recommandations cardiologiques et néphrologiques. Je vous présente les dernières recommandations KDIGO néphrologiques internationales mises sur le mois dernier dans le *Kidney International*. Ces recommandations vous disent que pour traiter ces malades, s'ils ont une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale, il faut leur donner un blocage du SRAA par IEC ou ARA2, un inhibiteur de GLT2 et, dans la plupart des sous-groupes, un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes, c'est-à-dire un anti-aldostérone. Vous remarquez tout de suite qu'il va y avoir des problèmes de potassium puisqu'il y a un IEC et un anti-aldostérone, mais qu'il y a déjà deux diurétiques, un inhibiteur de la GLT2 et un anti-aldostérone. Ensuite, on vous dit qu'il faut rechercher une congestion résiduelle et contrôler cette congestion jusqu'à la faire disparaître totalement par la dose adaptée de furosémide. Ensuite, il faut regarder s'il existe une acidose résiduelle et, à ce moment-là, optimiser le régime et donner du bicarbonate qui non seulement va corriger l'acidose, mais va faire aussi rentrer le potassium dans les cellules. Enfin, s'il existe une hyperkaliémie persistante, il n'y a pas d'alternative thérapeutique à donner des résines échangeuses.

Par contre, en France, les néphrologues français indisciplinés – c'est tout à fait spécifique à la France – ont utilisé le KAYEXALATE et le RESIKALI en dehors de leur AMM en traitement d'entretien. Le laboratoire a essayé de faire une étude comparative contre KAYEXALATE et a commencé par une étude en double aveugle KAYEXALATE contre placebo pour faire un calcul précis des effets indésirables du KAYEXALATE pour calculer la taille de l'échantillon pour une étude comparative LOKELMA versus KAYEXALATE. Malheureusement, cette étude préliminaire KAYEXALATE versus placebo a été arrêtée par un comité indépendant de sécurité parce qu'il apparaissait des taux d'événements indésirables sur le KAYEXALATE importants et très gênants : allongement de l'intervalle QT, fibrillation atriale, troubles digestifs graves. Le comité indépendant de sécurité a jugé qu'il n'était pas éthique de poursuivre cette étude avec le traitement KAYEXALATE qui n'a pas l'AMM pour les traitements chroniques.

Votre question suivante concerne les effets indésirables réels du LOKELMA qui sont les œdèmes et l'hypokaliémie :

Les œdèmes, c'est significatif. L'incidence des œdèmes est dose dépendante et est surtout observée avec les doses les plus importantes qui ne sont pas les doses de l'AMM. Avec

LOKELMA 5 gr, le taux d'œdèmes est comparable au placebo, mais à 10 gr, il y a une augmentation de ces œdèmes. C'est exactement le même problème avec le KAYEXALATE, la résine qu'on utilise aujourd'hui en France. C'est une résine échangeuse contre le sodium. Aujourd'hui, les néphrologues plébiscitent à plus de 90 % le KAYEXALATE, qu'ils échangent contre du sodium au prix de quelques œdèmes et utilisent très marginalement le RESIKALI, la résine échangeuse contre du calcium. Parce qu'augmenter la charge calcique de nos patients, c'est augmenter le risque de calcification vasculaire. Les néphrologues ont l'habitude, ce n'est pas un problème. On sait que quand on donne une résine échangeuse contre du sodium, on aura un petit peu d'œdèmes. On gèrera ça très facilement avec une petite majoration du traitement diurétique.

Pour les hypokaliémies, il n'y a pas eu d'hypokaliémie sévère. En France, l'incidence des hypokaliémies devrait être plus faible parce que dans ces études, la cible d'hypokaliémie était entre 3,5 et 5, alors qu'aujourd'hui, en France, la cible sous KAYEXALATE est entre 4 et 5. Dès que la cible d'hypokaliémie est à 4, on arrête le KAYEXALATE pour limiter ce risque d'hypokaliémie, mais on n'a pas d'hypokaliémie très sévère.

Dernier point : Est-ce que le LOKELMA permet de maintenir les bloqueurs des iSRAA au long cours ? Oui, on a ces données dans le dossier que vous avez vu. 89 % des patients ont pu poursuivre les bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone. 74 % ont poursuivi ces bloqueurs à la pleine dose et même 14 % des patients ont pu commencer un bloqueur du SRAA grâce au LOKELMA pendant ces études.

Je vais m'arrêter là. Je suis disponible pour répondre à vos questions et en particulier expliquer pourquoi ces données sont cliniquement pertinentes. Je laisse la parole au laboratoire pour conclure.

M^{me} LEGRAND.- Merci beaucoup. En conclusion, les données que nous avons présentées étayent notre demande de revalorisation d'un niveau d'ASMR vers une ASMR IV. Son efficacité remarquable dans la normalisation rapide et durable de la kaliémie associée à une tolérance, notamment digestive tout à fait correcte, et son caractère insipide font de LOKELMA un traitement d'importance pour les patients souffrant d'hyperkaliémie. Nous sommes convaincus que ces éléments méritent d'être considérés lors du prochain vote entre l'ASMR IV et l'ASMR V.

Avant de finir, un dernier point. Comme je vous le disais en introduction, nous demandons d'une clarification des comparateurs cliniquement pertinents en cohérence avec ce qui a été présenté par le Professeur Esnault il y a quelques instants et tel que nous l'avons présenté dans les observations écrites.

Nous avons terminé. Il me reste à vous remercier pour votre écoute et on se tient à votre disposition pour répondre à vos éventuelles questions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci et bravo pour le timing. Je passe la parole à Jean-Claude Daubert.

M. le Pr DAUBERT.- Merci, je suis cardiologue, je ne vais pas poser de question sur l'insuffisance cardiaque. Vous nous avez rappelé les caractéristiques intéressantes de

LOKELMA qui avaient été mises en évidence lors de la première discussion. Vous êtes là aujourd'hui avec une demande de révision d'ASMR. Quand un produit a des comparateurs pertinents, ce qui est le cas au moins en correction, on raisonne essentiellement sur les données de comparaison directe. Vous avez évoqué une étude comparative versus KAYEXALATE. J'aimerais bien que vous nous en disiez un peu plus sur cette étude. On sait qu'elle était en double aveugle, ce qui est assez courageux compte tenu des différentes sapidités. Indépendamment de cela, combien de patients ont été inclus ? Quelle a été la durée avant la suspension par le TSMB et quel était le rapport respectif d'événements indésirables sévères ? Vous nous aviez dit 18 % pour le KAYEXALATE, mais on n'en sait rien pour votre produit LOKELMA. En clair, est-ce que cette étude a duré suffisamment longtemps sur un nombre de patients suffisamment importants pour apporter non pas des données d'efficacité, mais au moins quelques données indicatives sur la *safety* ?

M. le P^r ESNAULT.- Je peux commencer par répondre sur les points dont je dispose. On ne parle pas d'étude comparative KAYEXALATE versus LOKELMA. Il s'agissait de l'étude préliminaire KAYEXALATE versus placebo qui est effectivement une sorte de double aveugle. Je suis bien d'accord avec vous, les malades reconnaissent immédiatement l'espèce de ciment dégueulasse de KAYEXALATE. Il n'y a pas de souci, ils savaient bien que ça aurait été du KAYEXALATE, ils s'en seraient rendu compte. Ce n'était pas versus KAYEXALATE, c'était versus placebo. Là, on a deux produits, un placebo et du LOKELMA complètement insipide. Et là, le double aveugle, par contre, était réel. Il n'y a pas de souci. Ce n'est pas versus KAYEXALATE. Tous les effets indésirables dont j'ai parlé, l'allongement QT, les troubles digestifs graves, la fibrillation atriale, ont été notés dans le groupe KAYEXALATE, pas avec le placebo. Malheureusement, vous avez raison, l'étude a été extrêmement courte. Je suis le premier à le déplorer parce que c'est bien l'expérience clinique des néphrologues de tous les jours que le KAYEXALATE est épouvantable. Il a plein d'effets indésirables, les malades l'arrêtent à plus de 50 %. Nos IPA, infirmières d'éducation thérapeutique, passent la moitié de leur temps à essayer de convaincre les malades de prendre le KAYEXALATE, malgré toutes ses difficultés. Ce sont les effets indésirables que l'on connaît parfaitement au KAYEXALATE.

Je suis le premier à être désolé que cette étude ait été extrêmement courte, très rapidement arrêtée par ce comité indépendant de sécurité, parce qu'ils ont jugé, ce n'étaient pas des gens du laboratoire, c'étaient, comme tous les comités indépendants de sécurité, des scientifiques indépendants, des médecins indépendants, qui évaluaient en double aveugle et qui se sont rendu compte quand ils ont enlevé l'aveugle, que c'était une catastrophe. Ils ont immédiatement arrêté l'étude. L'étude a été très, très rapidement arrêtée. Franchement, pour moi après, c'était quoi le détail ? Je n'ai pas toutes les données exactes du laboratoire, mais franchement, je ne suis pas du tout surpris parce que c'est l'expérience clinique, malheureuse, quotidienne des néphrologues aujourd'hui. On est confronté à ça. Le KAYEXALATE et le RESIKALI, c'est pareil, c'est mal supporté. On n'y arrive pas, les malades n'y arrivent pas. Les troubles étaient attendus.

Franchement, si vous me posez clairement la question, j'aurais fait les choses un peu différemment. C'est une étude internationale, donc il fallait convaincre des Anglo-Saxons, des Scandinaves, qui trouvent que les Français sont horriblement indisciplinés et que ce sont des barjots complets d'utiliser ce médicament hors AMM en traitement d'entretien, que c'est dangereux, qu'on les tue. Depuis que je rencontre mes collègues dans les congrès

internationaux au sujet de cette hyperkaliémie, on se moque de nous. On dit qu'on est complètement barjot d'utiliser le KAYEXALATE hors AMM, c'est dangereux. Tout le monde sait que c'est dangereux. On leur explique qu'on fait ce qu'on peut, c'est ce qu'on a. Ses effets indésirables sont connus. Je ne suis pas du tout surpris par cet arrêt en catastrophe extrêmement rapide.

Si j'avais fait les choses, j'aurais fait les choses différemment. C'était impossible pour les Anglo-Saxons encore une fois. J'aurais carrément pris des malades sous KAYEXALATE et j'aurais randomisé la poursuite du KAYEXALATE versus switch sous LOKELMA. Et tout de suite, on aurait vu, en trois mois, qu'il n'y a pas de photo. Tous les cliniciens le savent, tous les néphrologues le savent. Je peux laisser parler les néphropédiatres qui sont dans cette commission, qui connaissent par cœur le KAYEXALATE. Avec les gamins, bon courage, ça doit être encore bien plus galère. Franchement, c'est l'horreur.

On parle bien d'une étude préliminaire, KAYEXALATE versus placebo pour faire le calcul de sujets nécessaires, qui n'a jamais été mené à terme, qui a été arrêté en catastrophe parce qu'ils ont eu... Après, expliquer à des Anglo-Saxons et des Scandinaves qui pensent que les Français sont tous des dingues qu'il faut reprendre le KAYEXALATE pour faire une étude randomisée versus LOKELMA, bon courage.

M. BINEAU.- Pour compléter les propos du Professeur Esnault, ça a été arrêté de manière très prématurée. On était à 32 patients recrutés dans l'étude, mais les effets indésirables sont arrivés très rapidement et la décision du *Data Safety Board* a été prise de manière rapide.

M. le P^r ESNAULT.- Avec zéro effet indésirable dans le groupe placebo, ce n'est pas étonnant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Clairement, Vincent, je partage l'essentiel de ce que tu as dit. J'ai une question technique qui ne changera rien à l'évaluation, c'est plus par curiosité. Par rapport au raisonnement en amont des œdèmes, on avait anticipé le sodium échangé avec le KAYEXALATE qui intervient aussi. Est-ce qu'on a une idée quantitative de la quantité de sodium apportée par votre produit et de la quantité de sodium qui est échangée à posologie comparable par le KAYEXALATE ? Est-ce que l'ajout de sodium est comparable ou pas ?

M. le P^r ESNAULT.- C'est une très bonne question. Il y a des arguments théoriques pour penser que la rétention de sodium serait un peu plus faible sous LOKELMA. Je pense que ces données sont peut-être un peu fragiles. En tout cas, ce n'est pas pire que le KAYEXALATE. C'est peut-être un petit peu en dessous, mais je pense qu'on manque d'études réellement bien faites pour le documenter. En tout cas, ce n'est pas pire qu'avec le KAYEXALATE. Il y a une tendance à ce soit un petit peu plus faible. À chaque fois qu'on échange un potassium, on échange un sodium. La structure du chélateur pourrait en théorie être un peu plus faible avec LOKELMA. Je pense qu'on manque de données sérieuses. En fait, on s'en fout. Le peu de sodium retenu avec le KAYEXALATE, on le gère très facilement. J'ai même tendance à penser que c'est une chance.

Comme on l'a dit, le Graal des cardiologues et des néphrologues – je suis aussi cardiologue, j'ai la double compétence et je m'intéresse particulièrement à l'insuffisance cardiaque – le Graal du cardiologue et du néphrologue, c'est le poids sec, assécher son malade contre la

congestion. Les cardiologues, d'ailleurs, ont des cibles thérapeutiques de NT-proBNP, à sécher les malades. Chez ces malades, ils ont zéro marge pour augmenter encore le furosémide pour contrôler d'éventuelles hyperkaliémies. Sinon, si on augmente au-delà de ce qui est strictement nécessaire, au-delà du poids sec, on déshydrate les malades. On provoque une insuffisance fonctionnelle qui n'est pas utile.

D'ailleurs, je vous ferai remarquer que dans la mise à jour de la HAS, dans le traitement de la maladie rénale chronique qui a été remise à jour en septembre, octobre de l'année dernière, les diurétiques ne sont plus des comparateurs. Page 31 de ce document de la HAS, de votre document, il y avait marqué que chez un sujet âgé, s'il y a quelque chose à faire, c'est plutôt de le réhydrater un petit peu dans l'hypothèse justement d'une insuffisance fonctionnelle parce qu'on aurait trop asséché et que la déshydratation est fréquente chez les sujets âgés. Comme le KAYEXALATE échange un petit peu de sodium, c'est peut-être une petite marge pour réaugmenter un petit peu les diurétiques, donc profiter de ça pour avoir un double effet. Le KAYEXALATE et le LOKELMA, en l'occurrence aussi, et une petite majoration de furosémide qui peut avoir un effet sur la kaliémie, mais tout à fait marginale.

M. BINEAU.- Par rapport aux données du RCP et pour compléter la réponse du Professeur Esnault, en termes d'abord de sodium, avec le LOKELMA, on est sur 400 mg de sodium apporté pour la dose de 5 g de LOKELMA, et pour le KAYEXALATE, on est sur 1,7 g par cuillère-dose, en fonction des patients, à 2, 3, 4 cuillères par jour avec le KAYEXALATE.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce qui rend la conclusion caduque, c'est qu'on n'a pas de comparaison de doses entre KAYEXALATE et LOKELMA. Je comprends que la réponse est délicate.

M. le P^r ESNAULT.- Pierre, tu as tout à fait raison. Les données sont plutôt en faveur du LOKELMA, mais je me garderais bien de dire que c'est supérieur en absence de comparaison directe.

M^{me} LEGRAND.- C'étaient les données incluses dans le RCP, mais vous avez raison, qui ne témoigne pas de cette comparaison. Pour autant, les seuls disponibles, le débat et la question que vous avez posée, étaient au niveau in vivo, au niveau intestin. Effectivement, nous n'avons pas d'information.

M. le P^r ESNAULT.- Pour moi, ce n'est pas un sujet. Les néphrologues ont l'habitude de cette résine échangeuse de cations. Ils savent que ça échange le sodium.

M. le P^r COCHAT, Président.- Une toute dernière question, une question brève et une réponse brève. Patrick Niaudet.

M. le D^r NIAUDET.- C'est un commentaire. Je ne vais pas défendre le KAYEXALATE. Je suis d'accord sur son utilisation, telle que Vincent l'a décrite, mais je suis un petit peu étonné de 18 % d'allongements de QT de fibrillation auriculaire paroxystique car je n'avais pas la notion de ces complications avec le KAYEXALATE, en tout cas ce pourcentage de complications aussi élevé. Je suis un peu surpris.

M. le P^r ESNAULT.- On ne trouve que ce que l'on cherche. On ne fait pas d'ECG systématique

sous KAYEXALATE. L'allongement de QT, c'est le témoin de l'hypokaliémie aiguë. Le problème du KAYEXALATE, comme on le sait bien, c'est que ça fait des gros bolus digestibles et que ça fait baisser lentement, mais profondément, l'hypokaliémie. Il y a pas mal de patients qui *overshoot* avec des hypokaliémies. Après, on rame derrière pour faire remonter la kaliémie. On ne trouve que ce que l'on cherche. Comme on ne fait pas d'ECG systématique, on ne voit pas ces allongements de QT. Après, la fibrillation atriale, on a eu la malchance d'avoir, dans cette étude, un patient qui a fait de l'hypokaliémie, on sait que c'est un facteur déclencheur majeur de fibrillation atriale. Là aussi, la fibrillation atriale, on la trouve que si on la cherche. Par contre, les troubles digestifs sévères, on (inaudible son 8, 00'22'24).

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis obligé de vous interrompre parce qu'on doit laisser le même temps à chaque laboratoire. Merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

Je ne sais pas si vous avez des commentaires. Personnellement, je n'ai pas changé d'avis. Si vous vous souvenez, j'étais très favorable à ce produit parce qu'en gros, les néphrologues, on n'a qu'une envie, c'est d'abandonner les résines dont on dispose. Elles sont efficaces, c'est sûr, mais c'est tellement difficile à gérer en termes d'observance et les aspects gustatifs dont il a parlé. C'est du plâtre, c'est tout à fait ça. Je reste favorable aussi au fait de ne pas considérer les diurétiques comme des comparateurs cliniquement pertinents parce qu'en aucun cas, on utilisera des diurétiques en première intention devant une hyperkaliémie dans l'insuffisance rénale chronique, dont la fonction rénale met beaucoup en jeu l'efficacité des diurétiques, à la fois comme diurétique et comme hypokaliémiant. Personnellement, je reste favorable à ce que j'avais dit la première fois, c'est-à-dire que j'accédais à la demande du laboratoire, mais la discussion reste complètement ouverte.

M. le D^r NIAUDET.- À ce moment-là, il faudra réévaluer le patiomer (VELTASSA).

M. le P^r COCHAT, Président.- Pourquoi pas ? Je crois que les données d'efficacité n'étaient pas du tout aussi bonnes, de mémoire. Je n'ai pas revu le dossier, mais il me semble qu'on était bien en dessous parce que je me souviens avoir été séduit par l'arrivée de ce produit, mais déçu par les résultats. C'est à revoir. Clara.

M^{me} le D^r LOCHER, pour la HAS.- C'est peut-être une question hyper naïve, mais je n'ai pas du tout compris l'argument qui consiste à dire qu'utilisateur le KAYEXALATE en entretien est hors AMM.

M. le P^r COCHAT, Président.- Parce qu'il est hors AMM, c'est vrai. Par contre, dans les recommandations...

M^{me} le D^r LOCHER, pour la HAS.- Les deux indications sont identiques sur le KAYEXALATE, c'est le traitement de l'hyperkaliémie.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il n'y a pas de différence au niveau de libellé de l'AMM. Effectivement, c'est dans le résumé des caractéristiques du produit que la phase d'entretien intervient. C'est pour cela, je voulais vous en parler pour les éléments de vote, que je vous proposais de ne pas séparer phase d'entretien et phase de correction. On ne l'a pas fait pour le VELTASSA. Dans le libellé, on peut répondre là-dessus.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord là-dessus. J'ai repris les recommandations de la HAS pendant qu'on discutait. Il n'est pas précisé non plus qu'on doit le poursuivre en chronique, mais en pratique, tout le monde le fait. On n'a pas d'autre traitement. Le fait qu'il disait que c'était français, je ne suis pas d'accord, parce que je sais très bien que ce n'est pas que français et que beaucoup d'autres pays l'utilisent en chronique. Il n'y a pas d'autres alternatives, c'est simple.

Patrick, tu voulais intervenir ?

M. le D^r NIAUDET.- Je ne suis pas contre le valoriser. Mais à ce moment-là, il faudrait aussi revoir patiomer. Le fait d'avoir donné un niveau V, le fait que ce n'est pas disponible pour le moment, les études ne montrent pas d'avantage particulier entre les deux. Je ne sais pas ce que tu en penses, Jean-Claude ?

M. le Pr DAUBERT.- Il y a quand même le délai d'actions et le maintien qui sont bien démontrés avec le LOKELMA. Je ne pense pas qu'on ait la même évidence avec le VELTASSA.

M. le D^r NIAUDET.- Avec le VELTASSA, on n'a pas d'œdème.

M. le Pr DAUBERT.- Oui, on a vu que les œdèmes étaient rares pour les posologies habituelles de 5 et 10 gr. Dans les études qu'ils ont montrées, c'était une posologie de 15 ou 20 gr où apparaissaient les œdèmes.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Est-ce qu'on a une vraie donnée qui confirme la mauvaise observance qui dit que c'est 20 % des patients ? On n'en sait rien.

M. le P^r COCHAT, Président.- Non, je ne crois pas.

Un chef de projet, pour la HAS.- On n'a pas de données.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je ne peux que te l'affirmer. Ce n'est pas une donnée, c'est sûr, mais il n'y a pas un seul néphrologue qui dira l'inverse.

M. le D^r TRINH-DUC.- Qui dira quoi ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Qui dira que ce n'est pas un obstacle à l'observance. Le goût du KAYEXALATE, je sais de quoi je parle, je disais à Charlotte que je l'ai goûté, c'est absolument infâme. Il y a plein d'enfants qui ne le prennent pas. On a beau essayer de les leurrer en le mettant dans des yaourts à la fraise ou n'importe quoi. Déjà, c'est un plâtre, donc la consistance gêne tout mélange. En plus, cela donne un goût terrible.

Dominique.

M^{me} le D^r TREGOURES.- Je confirme effectivement. À l'officine, quand on a un renouvellement d'ordonnance, souvent, le KAYEXALATE, ils disent qu'ils n'en veulent pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- On avait mis beaucoup d'espoir dans le RESIKALI. En soi, le

RESIKALI aurait pu être drôlement bien parce que ça échangeait du calcium et les insuffisants rénaux ont souvent besoin d'un apport calcique, donc c'était très bien. Ça n'apportait pas de sodium et ça avait peut-être meilleur goût, mais pas de bol, c'est aussi dégoûtant que le KAYEXALATE. L'effet hypokaliémiant semble un peu moins bon. C'est pour cela que le RESIKALI a un peu déçu, mais le concept du RESIKALI était intéressant à la base. Je trouve que l'arrivée de LOKELMA est un plus pour les insuffisants rénaux chroniques.

Je propose qu'on passe au vote pour le maintien, pas maintien, et on verra si ce n'est pas un maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 21 votants. Il y a 16 voix contre le maintien et 5 voix pour.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est contre, il faut qu'on revote. Je vous explique le vote. Il n'y a une demande que sur l'ASMR, donc on ne se reprononce pas sur le SEM. La demande, c'était un niveau IV, mais il faut aussi que l'on vote, parce que c'est une demande du laboratoire, sur la suppression des diurétiques dans les comparateurs cliniquement pertinents. Vous dites si vous êtes pour ou contre. Vous votez sur l'ASMR et sur les diurétiques.

M. le D^r TRINH-DUC.- Un petit commentaire. Je souhaite bonne chance au chef de projet parce que l'argumentaire au tableau, qui pour moi est particulièrement cohérent, il va falloir qu'il tourne sa chemise pour lui dire l'inverse pour justifier ce que vous allez mettre aujourd'hui, c'est-à-dire une ASMR IV.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le SEM n'est fait que de très bons professionnels. Michel.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Sur les comparateurs, je voulais l'avis des spécialistes.

M. le P^r COCHAT, Président.- Personnellement, je vous l'ai dit, je pense que les diurétiques ne sont absolument pas des comparateurs. Je l'avais déjà dit lors de la première analyse.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Et les deux autres ?

M. le P^r COCHAT, Président.- On ne parle pas des autres. Pardon. Je pense que les diurétiques ne sont pas des comparateurs, mais pour moi, les résines sont des comparateurs.

Un intervenant.- Des comparateurs auxquels ils ne se sont pas comparés.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, mais ce sont des comparateurs quand même. En pratique, c'est comme ça que ça se présente. Il faut que vous vous prononciez sur les diurétiques, les résines et l'ASMR.

Alexandre.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'avais un point par rapport au CCP. Effectivement, on se prononce sur les CCP dans le périmètre de l'AMM et de la demande de traitement de l'hyperkaliémie, point. J'ai compris de l'intervention qu'il y avait des situations où il n'était pas logique de les garder, mais l'indication dans laquelle on se prononce, c'est le traitement de

l'hyperkaliémie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tout à fait.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 21 votants. Concernant le niveau d'ASMR, nous avons 15 voix pour le niveau IV, 6 voix pour le niveau V. Concernant les résines, nous avons 21 voix pour. Concernant les diurétiques, nous avons 13 voix contre et 8 voix pour.

M. le P^r COCHAT, Président.- 13 voix contre le maintien des diurétiques comme comparateurs.

M^{me} LUZIO.- Exactement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Juste un commentaire, on ne devrait pas en faire, mais je le fais quand même. Albert, pour ceux qui n'ont pas l'insuffisance rénale, cela implique un autre raisonnement parce que le premier traitement de l'hyperkaliémie, c'est la kaliémisation quand la fonction rénale est normale. Il faudra mettre le bicarbonate comme comparateur. Chez les patients qui ont une fonction rénale normale, cela compense pas mal les choses. Je pense que de fait, les indications de ces produits, c'est dans 99,9 % des insuffisants rénaux chroniques, même si dans l'absolu, tu as raison, le champ des comparateurs deviendrait beaucoup plus important que les diurétiques et les résines.

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