

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

cyclosilicate de zirconium sodique

**LOKELMA 5 g et 10 g,**

poudre pour suspension buvable

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 24 avril 2024

- Hyperkaliémie
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis****Avis favorable au remboursement dans le « traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte ».**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) est un traitement de première intention pour le traitement de l'hyperkaliémie. Comme mentionné dans le RCP, lorsque la normokaliémie est obtenue en phase de correction, la prescription de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) peut être maintenue en phase d'entretien à la dose minimale efficace afin de prévenir la récurrence de l'hyperkaliémie.</p> <p>La Commission souligne que, bien que LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) puisse avoir un goût insipide différent des autres résines échangeuses de cations et un conditionnement en sachet pouvant faciliter la prise pour les patients, aucune étude clinique comparative n'a été réalisée pour démontrer sa supériorité vis-à-vis des alternatives disponibles sur l'amélioration de l'observance ou de la qualité de vie. Il est à noter que LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) ne contient pas de sorbitol.</p> <p>La Commission rappelle que LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique), au même titre que les résines échangeuses de cations, n'ont pas de place dans le traitement d'urgence de l'hyperkaliémie en raison de leur délai d'action.</p>
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>IMPORTANT</b> dans le périmètre de l'AMM.
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p><b>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de l'hyperkaliémie chez l'adulte.</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– de la démonstration de l'efficacité de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) par rapport au placebo sur la réduction et la normalisation de la</li></ul>

kaliémie en phase de correction ainsi que sur la prévention des récurrences d'hyperkaliémie en phase d'entretien ;

- d'un profil de tolérance jugé acceptable malgré la survenue fréquente d'événements indésirables liés à des œdèmes ;
- du goût insipide de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) et de l'absence de sorbitol dans sa composition qui, selon avis d'expert, pourraient favoriser respectivement l'observance et la tolérance chez les patients traités ;
- d'un besoin médical partiellement couvert ;

mais au regard :

- de l'absence de comparaison directe par rapport aux résines échangeuses de cations ;
- de l'absence de données sur des critères de jugement cliniquement pertinents de morbi-mortalité ;
- de la sélection d'une majorité de patients inclus dans les études cliniques avec une kaliémie comprise entre 5,1 et 5,5 mmol/L ;

**la Commission considère que LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) 5 g et 10 g, poudre pour suspension buvable, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hyperkaliémie chez l'adulte.**

<b>Population cible</b>	La population cible est estimée à 197 000 patients.
<b>Demande de données</b>	Sans objet.
<b>Recommandations particulières</b>	Sans objet.

# Sommaire

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>6</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>9</b>
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Étude ZS-003	10
3.2.2 Étude ZS-004 (HARMONIZE)	14
3.2.3 Étude d'extension ZS-004E	17
3.2.4 Étude ZS-005	18
3.2.5 Étude DIALIZE	20
3.3 Profil de tolérance	23
3.3.1 Données issues des études cliniques	23
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	28
3.3.3 Données issues du PSUR	28
3.4 Modification du parcours de soins	29
3.5 Programme d'études	29
<b>4. Discussion</b>	<b>29</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>31</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	31
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	32
5.3 Service Médical Rendu	32
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	33
5.5 Population cible	33
5.6 Demande de données	34
5.7 Autres recommandations de la Commission	34

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2024

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) 5 g et 10 g, poudre pour suspension buvable.
Indication concernée par l'évaluation	<b>Indication de l'AMM :</b> « LOKELMA est indiqué dans le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	cyclosilicate de zirconium sodique (V03AE10) <b>LOKELMA 5 g, poudre pour suspension buvable</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 30 sachet(s) polytéréphtalate (PET) PEBDL : polyéthylène à basse densité linéaire aluminium (CIP : 34009 301 480 7 5)</li> <li>– 30 sachet(s) polytéréphtalate (PET) polyéthylène basse densité (PEBD) aluminium EAA : éthylène acrylique acide PEBDL : polyéthylène à basse densité linéaire laminé (CIP : 34009 302 724 2 8)</li> </ul> <b>LOKELMA 10 g, poudre pour suspension buvable</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 3 sachet(s) polytéréphtalate (PET) PEBDL : polyéthylène à basse densité linéaire aluminium (CIP : 34009 301 480 9 9)</li> <li>– 30 sachet(s) polytéréphtalate (PET) PEBDL : polyéthylène à basse densité linéaire aluminium (CIP : 34009 301 481 0 5)</li> <li>– 3 sachet(s) polytéréphtalate (PET) polyéthylène basse densité (PEBD) aluminium EAA : éthylène acrylique acide PEBDL : polyéthylène à basse densité linéaire laminé (CIP : 34009 302 724 3 5)</li> <li>– 30 sachet(s) polytéréphtalate (PET) polyéthylène basse densité (PEBD) aluminium EAA : éthylène acrylique acide PEBDL : polyéthylène à basse densité linéaire laminé (CIP : 34009 302 724 4 2)</li> </ul>
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ASTRAZENECA
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 22 mars 2018 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non. D'après le RCP, l'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec LOKELMA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique présentant une hyperkaliémie.
Conditions et statuts	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Liste I</li> </ul>
Posologie dans l'indication évaluée	En phase de correction, la dose initiale recommandée pour les patients adultes atteints d'hyperkaliémie est de 10 g, administrée trois fois par jour par voie orale sous forme d'une suspension dans l'eau.  En phase d'entretien, lorsque la normokaliémie est obtenue, une dose initiale de 5 g une fois par jour est recommandée, avec une augmentation possible jusqu'à 10 g une fois par jour, ou une diminution jusqu'à 5 g un jour sur deux, selon les besoins. La dose quotidienne à utiliser pour le traitement d'entretien ne doit pas dépasser 10 g une fois par jour.  Pour plus de précision, se référer au RCP.

<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Médicament pour le traitement de l'hyperkaliémie. Il s'agit d'une poudre inorganique dépourvue de sorbitol, non polymère, non absorbée, avec une structure microporeuse uniforme hautement sélective des ions potassium.
<b>Mécanisme d'action</b>	En cas d'hyperkaliémie, le potassium est capturé <i>in vivo</i> par les micropores tout le long du tractus gastro-intestinal et sa concentration diminue dans la lumière intestinale. Le taux plasmatique diminue et son excrétion fécale augmente.
<b>Informations au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p><b>En Europe :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– le cyclosilicate de zirconium sodique est pris en charge dans une indication superposable à l'AMM en Allemagne, en Belgique, au Luxembourg, en Grèce et en Bulgarie.</li> <li>– en Italie, le cyclosilicate de zirconium sodique est pris en charge chez les patients atteints d'hyperkaliémie persistante avec des niveaux de potassium sérique supérieurs à 5,5 mmol/L, non répondeurs ou non éligibles aux résines et, qui présentent au moins un des critères suivants : insuffisance rénale chronique de stade 3b-5 et/ou en dialyse et/ou insuffisance cardiaque (fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) <math>\leq</math> 40%).</li> <li>– en Espagne, le cyclosilicate de zirconium sodique est pris en charge chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique avancée et d'insuffisance cardiaque de grade III-IV présentant une hyperkaliémie légère à modérée (5,5-6,4 mmol/L), en cours de traitement par un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (iSRAA) et pour lesquels la poursuite de ce traitement est considérée comme essentielle et qui sont en échec ou intolérants aux résines échangeuses d'ions.</li> <li>– au Royaume-Uni, il est pris en charge dans une indication restreinte : « Traitement de l'hyperkaliémie chez les adultes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• en soins d'urgence pour l'hyperkaliémie aiguë menaçant le pronostic vital, parallèlement aux soins standards ou</li> <li>• en soins ambulatoires pour les personnes atteintes d'hyperkaliémie persistante et d'insuffisance rénale chronique de stade 3b à 5 ou d'insuffisance cardiaque, si elles ont un taux de potassium sérique confirmé d'au moins 6,0 mmol/L, ne prennent pas une dose optimisée d'iSRAA en raison d'une hyperkaliémie et ne sont pas sous dialyse ».</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Aux Etats-Unis,</b> LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) dispose d'une AMM avec un libellé superposable à l'AMM européenne : « Indiqué dans le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte » avec comme restriction de ne pas pouvoir être utilisé comme traitement d'urgence de l'hyperkaliémie menaçant le pronostic vital en raison de son délai d'action.</p>
<b>Évaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 13 mars 2024.</li> <li>• Date d'adoption : 27 mars 2024.</li> <li>• Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 24 avril 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Non</li> <li>– Expertise externe : Non</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée<sup>1,2,3,4,5</sup>

#### Description de la maladie

L'hyperkaliémie, définie comme un taux anormalement élevé de potassium sérique, est une anomalie électrolytique rencontrée dans diverses maladies aiguës ou chroniques. Les hyperkaliémies sévères (potassium sérique > 6,5 mmol/L) ou les hyperkaliémies associées à des signes cliniques (faiblesse musculaire, paralysie, troubles du rythme cardiaque et anomalies caractéristiques sur l'électrocardiogramme) sont considérées comme des urgences médicales nécessitant une prise en charge immédiate.

#### Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'hyperkaliémie est le plus souvent asymptomatique. Ses manifestations cliniques incluent des symptômes neuromusculaires non spécifiques (tels que faiblesse musculaire, paralysie) et des symptômes cardiaques (troubles de la conduction et arythmies) potentiellement fatals.

Elle est relativement peu fréquente chez les personnes saines en raison des mécanismes de régulation du potassium sérique. L'hyperkaliémie se développe en cas d'élimination rénale insuffisante (cause la plus fréquente), d'absorption excessive ou de transfert de potassium de l'espace intracellulaire vers l'espace extracellulaire. Le risque d'hyperkaliémie est notamment élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë ou chronique sévère ou une insuffisance cardiaque, en particulier lorsque des facteurs de risque (utilisation d'iSRAA, diurétiques épargneurs de potassium, ou encore acido-métabolique) interférant avec l'excrétion rénale ou l'internalisation cellulaire du potassium sont présents.

#### Épidémiologie

L'incidence de l'hyperkaliémie varie de 2 à 3 % dans la population générale et de 1 à 10 % dans la population hospitalisée<sup>6,7</sup>. La plupart des données proviennent d'études observationnelles réalisées chez des patients hospitalisés.

### 2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge de l'hyperkaliémie est différente chez les patients ayant une hyperkaliémie menaçante et chez les patients dont la kaliémie doit être abaissée progressivement. La nature et l'urgence du traitement hypokaliémiant dépendent de la sévérité de l'hyperkaliémie.

Le traitement d'urgence de l'hyperkaliémie repose sur la mise en œuvre de diverses interventions, qui peuvent comprendre : l'administration intraveineuse de calcium (en cas de signes cliniques), d'insuline

<sup>1</sup> NICE Clinical Guideline. Chronic kidney disease (partial update) - Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. Clinical Guideline 182. July 2014.

<sup>2</sup> O. Breton, A. Harrois, J. Duranteau, et al. Comment traiter une hyperkaliémie ? Métabolique. MAPAR 2013. Disponible sur : <https://www.mapar.org/article/1/Communication%20MAPAR/lyanr60e/Comment%20traiter%20une%20hyperkali%C3%A9mie%20%3F.pdf> (Consulté en ligne le 01/02/2024)

<sup>3</sup> J. Ashurst, S.R. Sergent, B.J. Wagner. Evidence-Based Management Of Potassium Disorders In The Emergency Department. Emerg Med Pract. 2016.

<sup>4</sup> C.P. Kovesdy. Management of Hyperkalemia: An Update for the Internist. Am J Med. 2015.

<sup>5</sup> HAS. Guide Parcours de Soins – Maladie Rénale Chronique de l'adulte. Février 2012.

<sup>6</sup> S. Bianchi, F. Aucella, L. De Nicola, et al. Management of hyperkalemia in patients with kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. J Nephrol. août 2019;32(4):499-516.

<sup>7</sup> Robert T, Algalarrondo V, Mesnard L. Hyperkaliémie sévère ou menaçante : le diable est dans les détails. Réanimation. nov 2015;24(6):688-712.



avec du glucose intraveineux, de  $\beta$ 2-mimétiques (intraveineux ou inhalés), de bicarbonate de sodium (en cas d'acidose métabolique sévère) et éventuellement la dialyse.

Pour le traitement chronique de l'hyperkaliémie, le régime alimentaire pauvre en potassium, les résines échangeuses de potassium par voie digestive et/ou le cas échéant, la diminution ou l'arrêt des médicaments hyperkaliémisants comme les inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone (iSRAA) sont recommandés. En dehors des situations d'urgence avec hyperkaliémie sévère et menaçante qui justifie une prise en charge en soins d'urgence, chez les patients atteints d'hyperkaliémie chronique ou récurrente, un chélateur de potassium peut être instauré en cas de taux de potassium sérique > 5,0 mEq/L confirmé. La kaliémie doit être étroitement surveillée et le traitement doit être maintenu si aucune cause potentiellement curable est identifiée.

En France, deux résines échangeuses de cations permettent de corriger l'hyperkaliémie des patients à court terme sont disponibles : KAYEXALATE (polystyrène sulfonate de sodium) et RESIKALI (polystyrène sulfonate de calcium). Toutefois, ces médicaments sont associés à un risque d'hypokaliémie et doivent être arrêtés dès que la kaliémie atteint 5 mmol/L. De plus, de rares cas de nécrose colique ont été rapportés avec le polystyrène sulfonate de calcium et le polystyrène de sodium, en particulier lorsqu'ils sont associés au sorbitol dont le but est d'éviter la constipation. La spécialité KAYEXALATE (polystyrène sulfonate de sodium) peut également entraîner une potentielle augmentation de la charge sodique pouvant augmenter le risques cardiaque (hypertension artérielle et diminution de l'efficacité des iSRAA). Les problématiques de tolérance associées aux résines échangeuses de cations disponibles peuvent donc limiter leur utilisation au long cours.

Au même titre que les autres résines échangeuses de cation disponibles, la spécialité VELTASSA, dont le principe actif est le patiomer (liant potassique), est un traitement de première intention pour le traitement de l'hyperkaliémie. Il s'agit d'une résine échangeuse de cation non absorbée qui contient un complexe calcium-sorbitol comme contre-ion. Il est à noter que la présence de sorbitol dans la composition de la spécialité VELTASSA (patiomer) fait l'objet de mises en garde et précautions en raison de rares survenues de nécroses intestinales comme pour les autres résines échangeuses de cations disponibles (KAYEXALATE et RESIKALI). Aucun cas de nécrose colique n'a été rapporté dans les études cliniques avec VELTASSA (patiomer), toutefois, la durée des études (au maximum de 52 semaines) et le nombre de patients inclus sont insuffisants pour exclure ce risque étant donné la rareté de cette complication.

Comparteurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) sont les traitements indiqués dans la prise en charge chez l'adulte de l'hyperkaliémie chronique ou des cas où la kaliémie peut être abaissée progressivement, c'est à dire hors traitement d'urgence de l'hyperkaliémie menaçant le pronostic vital.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
RESIKALI, poudre pour suspension orale/rectale (polystyrène sulfonate de calcium)	Traitement de l'hyperkaliémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique	08/07/2009 (inscription)  01/04/2015 (renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V, par rapport aux autres spécialités à base de résines échangeuses d'ions disponibles.

<i>Fresenius Medical Care France</i>	ou aiguë, y compris les patients sous dialyse.	<b>09/10/2019 (renouvellement d'inscription)</b>		
<b>KAYEXALATE</b> , poudre pour suspension orale et rectale  (polystyrène sulfonate de sodium)  <i>Sanofi-Aventis France</i>	Hyperkaliémie	04/10/2006 (renouvellement d'inscription)  21/09/2011 (renouvellement d'inscription)  <b>05/10/2016 (renouvellement d'inscription)</b>	Important	-
<b>VELTASSA*</b> , poudre pour suspension orale (patiromer)  <i>Vifor France</i>	VELTASSA est indiqué pour le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte	20/02/2019 (inscription)  <b>14/09/2022 (réévaluation)</b>	Important dans l'indication de l'AMM	<b>ASMR V</b> dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hyperkaliémie de l'adulte, qui comprend les résines échangeuses de cations et les diurétiques.

\* VELTASSA (patiromer) n'est actuellement pas commercialisé en France

Il est à noter qu'à la date de publication de cet avis, la spécialité VELTASSA (patiromer) n'est toujours pas commercialisée en France.

Les diurétiques de l'anse ou thiazidiques disponibles par voie orale et utilisés historiquement hors AMM dans la prise en charge de l'hyperkaliémie (traitement de courte durée) ne sont plus recommandés, notamment dans la maladie rénale chronique<sup>8,9</sup>. Les diurétiques ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Par ailleurs, d'autres médicaments sous forme injectable peuvent être utilisés pour le traitement de l'hyperkaliémie : calcium, insuline,  $\beta$ 2-mimétique, bicarbonate de sodium. Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique (traitement d'urgence), ils ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

### ➔ Traitements non-médicamenteux

Le recours à la dialyse est une option thérapeutique d'urgence pour la prise en charge de l'hyperkaliémie. Néanmoins, ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, cette option ne peut pas être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

La restriction alimentaire en potassium constitue une option thérapeutique pour la prise en charge de l'hyperkaliémie chronique.

### ➔ Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) dans l'indication de l'AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

<sup>8</sup> KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Editorial Board. Kidney International. avr 2024;105(4):A1. Disponible sur : <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/03/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf> (Consulté en ligne le 25/04/2024)

<sup>9</sup> HAS - Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC). 2021, MAJ de septembre 2023. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/guide\\_mrc.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/guide_mrc.pdf) (Consulté en ligne le 25/04/2024)



## 2.3 Couverture du besoin médical

Malgré l'arsenal thérapeutique disponible, le besoin thérapeutique reste partiellement couvert. Il persiste un besoin médical à disposer de nouveaux médicaments efficaces et mieux tolérés pour le traitement de l'hyperkaliémie aiguë et chronique de l'adulte, en complément de la correction des causes sous-jacentes modifiables.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de la spécialité LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) repose sur 4 études cliniques de phase III et une étude d'extension réalisées chez des patients en hyperkaliémie :

- **Une étude de phase III, ZS-003 (NCT01737697)**, randomisée, multicentrique, en double aveugle *versus* placebo, incluant en phase de correction 754 patients adultes atteints d'hyperkaliémie légère à modérée (5,0 à 6,5 mmol/L), comportant une phase de correction initiale de 2 jours évaluant 4 doses (1,25 g, 2,5 g, 5 g et 10 g) administrées 3 fois par jour *versus* placebo, suivie, en cas de normalisation de la kaliémie, par une phase d'entretien de 12 jours à ces 4 doses en mono-prise quotidienne *versus* placebo. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des différentes doses de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique), en phase de correction de l'hyperkaliémie légère à modérée.
- **Une étude de phase III, ZS-004 (HARMONIZE, NCT02088073)**, randomisée, multicentrique, incluant en phase de correction 258 patients adultes atteints d'hyperkaliémie, comportant une phase de correction initiale de 2 jours, en ouvert et non comparative, pendant laquelle les patients recevaient 3 fois par jour LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) à la dose de 10 g, suivie, en cas de normalisation de la kaliémie, par une phase d'entretien de 28 jours, randomisée en double aveugle *versus* placebo, pendant laquelle les patients recevaient en mono-prise quotidienne LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) à la dose de 5 g, 10 g ou 15 g. L'objectif principal était d'évaluer la tolérance et l'efficacité des différentes doses de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) en phase d'entretien pour maintenir la normokaliémie (entre 3,5 et 5,0 mmol/L) chez les patients qui atteignent la normokaliémie après la phase de correction initiale.
- **Une étude d'extension, ZS-004E (phase d'extension de l'étude ZS-004, NCT02107092)**, en ouvert, évaluant la tolérance/sécurité d'emploi à plus long terme chez 123 patients traités par LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) à dose flexible, adaptée selon la kaliémie, en mono-prise quotidienne (5 g, 10 g ou 15 g) pendant 11 mois supplémentaires.
- **Une étude de phase III, ZS-005 (NCT02163499)**, en ouvert, multicentrique, d'efficacité/tolérance/sécurité d'emploi à long terme chez 751 patients adultes atteints d'hyperkaliémie et comprenant une phase de correction par 10 g 3 fois par jour de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) jusqu'à normalisation de la kaliémie (2 à 3 jours) puis une phase d'entretien à dose flexible en mono-prise quotidienne LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) à la dose de 5 g, 10 g ou 15 g à adapter selon la kaliémie pendant 12 mois. L'objectif principal était d'évaluer la sécurité à plus long terme (jusqu'à 12 mois) chez des patients en hyperkaliémie traités par LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique).
- **Une étude de phase IIIb, D9480C00006 (DIALIZE, NCT03303521)**, randomisée, en double aveugle *versus* placebo, incluant 196 patients adultes atteints d'hyperkaliémie ayant une hémodialyse (ou hémodiafiltration) 3 fois par semaine et stable depuis au moins 3 mois en raison de leur insuffisance rénale au stade terminal recevant pendant 8 semaines, lors des jours sans hémodialyse, soit une dose journalière allant de 5 g à 15 g de LOKELMA (cyclosilicate de

zirconium sodique) soit un placebo. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) dans le traitement de l'hyperkaliémie chez les patients traités par hémodialyse.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Étude ZS-003

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, en deux phases (une phase initiale de correction de la kaliémie suivi d'une phase d'entretien) dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de différentes doses de cyclosilicate de zirconium sodique (1,25 g, 2,5 g, 5 g et 10 g), administrées 3 fois par jour en phase de correction d'une hyperkaliémie par rapport au placebo chez des patients adultes atteints d'hyperkaliémie légère à modérée (kaliémie comprise entre 5,0 et 6,5 mmol/L mesurée par iSTAT) dont des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, d'insuffisance cardiaque, de diabète et des patients sous traitement par inhibiteurs du SRAA.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 14 jours (phase de correction initiale de 2 jours puis une phase d'entretien de 12 jours) avec un suivi ouvert de la tolérance de 7 jours.

Afin de pouvoir participer à cette étude, les patients inclus devaient présenter une kaliémie initiale mesurée par iSTAT comprise entre 5,0 et 6,5 mmol/L. Les patients ayant une kaliémie supérieure à 6,5 mmol/L ou présentant des signes électrocardiographiques d'hyperkaliémie ont été exclus.

L'étude a débuté le 25/11/12 (1<sup>er</sup> patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 06/11/13.

#### Traitements reçus

##### Phase de correction

Un total de 754 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1 : 1 : 1 : 1) pour recevoir :

- Groupe ZS<sup>10</sup> 1,25 g TID<sup>11</sup> (n = 154) : cyclosilicate de zirconium sodique, 1,25 g, voie orale, 3 fois par jour pendant 2 jours (posologie hors AMM) ;
- Groupe ZS 2,5 g TID (n = 141) : cyclosilicate de zirconium sodique, 2,5 g, voie orale, 3 fois par jour pendant 2 jours (posologie hors AMM) ;
- Groupe ZS 5 g TID (n = 157) : cyclosilicate de zirconium sodique, 5 g, voie orale, 3 fois par jour pendant 2 jours (posologie hors AMM) ;
- Groupe ZS 10 g TID (n = 143) : cyclosilicate de zirconium sodique, 10 g, voie orale, 3 fois par jour pendant 2 jours (posologie de l'AMM) ;
- Groupe placebo (n = 158) : placebo, voie orale, 3 fois par jour pendant 2 jours.

##### Phase d'entretien

Les patients avec une kaliémie normalisée (kaliémie comprise entre 3,5 et 4,9 mmol/L mesurée par iSTAT) le matin du 3<sup>e</sup> jour, soit un total de 544 patients, ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1), à partir de leur groupe précédent, pour poursuivre le traitement associé à la dose équivalente initialement

<sup>10</sup> ZS : Cyclosilicate de zirconium sodique

<sup>11</sup> TID : Trois fois par jour

reçue en phase de correction ou bien prendre un placebo (à l'exception du groupe placebo qui a reçu en phase d'entretien du cyclosilicate de zirconium sodique à 1,25 ou 2,5 g) tel que :

- Groupe ZS 1,25 g TID en phase initiale de correction :
  - Groupe placebo (n = 41) : placebo, voie orale, 1 fois par jour pendant 12 jours ;
  - Groupe ZS 1,25 g (n = 49) : cyclosilicate de zirconium sodique, 1,25 g, voie orale, 1 fois par jour pendant 12 jours ;
- Groupe ZS 2,5 g TID en phase initiale de correction :
  - Groupe placebo (n = 46) : placebo, voie orale, 1 fois par jour pendant 12 jours ;
  - Groupe ZS 2,5 g (n = 54) : cyclosilicate de zirconium sodique, 2,5 g, voie orale, 1 fois par jour pendant 12 jours ;
- Groupe ZS 5 g TID en phase initiale de correction :
  - Groupe placebo (n = 68) : placebo, voie orale, 1 fois par jour pendant 12 jours ;
  - Groupe ZS 5 g (n = 65) : cyclosilicate de zirconium sodique, 5 g, voie orale, 1 fois par jour pendant 12 jours (posologie de l'AMM) ;
- Groupe ZS 10 g TID en phase initiale de correction :
  - Groupe placebo (n = 61) : placebo, voie orale, 1 fois par jour pendant 12 jours ;
  - Groupe ZS 10 g (n = 63) : cyclosilicate de zirconium sodique, 10 g, voie orale, 1 fois par jour pendant 12 jours ;
- Groupe placebo en phase initiale de correction :
  - Groupe ZS 1,25 g (n = 45) : cyclosilicate de zirconium sodique, 1,25 g, voie orale, 1 fois par jour pendant 12 jours ;
  - Groupe ZS 2,5 g (n = 50) : cyclosilicate de zirconium sodique, 2,5 g, voie orale, 1 fois par jour pendant 12 jours.

## Population de l'étude

### Phase de correction

Les principales caractéristiques des patients étaient comparables entre l'ensemble des groupes. L'âge moyen des patients de la population ITT était de 66 ans, avec une légère majorité d'hommes (59,4 % des cas) et la kaliémie moyenne à l'initiation était de 5,3 mmol/L. Les étiologies principales d'hyperkaliémie (non exclusives, les comorbidités étant souvent associées) étaient la prise d'un iSRAA (66,6 % des cas), une maladie rénale chronique (61,4 %), un diabète (59,8 %) et/ou plus rarement une insuffisance cardiaque chronique (39,8 %). 75,7 % de la population présentait à l'inclusion dans cette étude un DFG<sup>12</sup> < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Phase d'entretien

De 94,1 % à 100 % des individus, en fonction des groupes, avait une kaliémie inférieure ou égale 5,3 mmol/L à l'inclusion dans la phase d'entretien. Les autres caractéristiques de la population incluse en phase d'entretien étaient comparables à celles de la population en phase de correction.

<sup>12</sup> DFG<sub>e</sub> : Estimation du débit de filtration glomérulaire

## Critères de jugement

**Le critère de jugement principal pour la phase de correction** a été le taux de patients répondeurs à 48 h ([potassium sérique] = 3,5-5,0 mmol/L) *versus* placebo.

**Le critère de jugement principal pour la phase d'entretien** a été le nombre de jours cumulés en normokaliémie ([potassium sérique] = 3,5-5,0 mmol/L) sur les 12 jours de la phase d'entretien (dosage de kaliémie quotidien centralisé) *versus* placebo. L'analyse de ce critère a été réalisée selon trois tests (le test de rang de Wilcoxon ; un modèle de régression linéaire intégrant les facteurs : kaliémie initiale, DFGe, étiologie de l'hyperkaliémie, âge ; et une régression linéaire de Poisson intégrant les facteurs : kaliémie initiale en phase de correction, DFGe en valeur initiale des 2 phases, étiologie de l'hyperkaliémie, âge).

Le contrôle de l'inflation du risque  $\alpha$  pour les tests statistiques des critères principaux de jugement d'efficacité de la phase de correction et de la phase d'entretien a été contrôlée à 5 % par l'utilisation d'une procédure séquentielle hiérarchique des tests, définie initialement au protocole et précisée ci-dessous :

**Tableau 2 : Étude ZS-003 : procédure séquentielle hiérarchique des tests pour les critères de jugement principaux de la phase de correction et de la phase d'entretien**

	Phase de l'étude	Critères d'efficacité	Comparaison
1	Phase de correction	Taux de patients répondeurs à 48 h	Cyclosilicate de zirconium sodique 10 g 3 fois par jour vs. Placebo 3 fois par jour (AMM correction)
2	Phase d'entretien	Nombre de jours cumulés passés en normokaliémie	Cyclosilicate de zirconium sodique 10 g une fois par jour vs. Placebo 1 fois par jour
3	Phase de correction	Taux de patients répondeurs à 48 h	Cyclosilicate de zirconium sodique 5 g 3 fois par jour vs. Placebo 3 fois par jour
4	Phase d'entretien	Nombre de jours cumulés passé en normokaliémie	Cyclosilicate de zirconium sodique 5 g une fois par jour vs. Placebo 1 fois par jour (AMM entretien)
5	Phase de correction	Taux de patients répondeurs à 48 h	Cyclosilicate de zirconium sodique 2,5 g 3 fois par jour vs. Placebo 3 fois par jour
6	Phase d'entretien	Nombre de jours cumulés passés en normokaliémie	Cyclosilicate de zirconium sodique 2,5 g une fois par jour vs. Placebo 1 fois par jour
7	Phase de correction	Taux de patients répondeurs à 48 h	Cyclosilicate de zirconium sodique 1,25 g 3 fois par jour vs. Placebo 3 fois par jour
8	Phase d'entretien	Nombre de jours cumulés passés en normokaliémie	Cyclosilicate de zirconium sodique 1,25 g une fois par jour vs. Placebo 1 fois par jour

Les critères de jugement secondaires en phase de correction ont été notamment :

- le taux exponentiel de variation de la kaliémie sur 48 h ;
- la variation absolue et relative de la kaliémie 48 h après la première dose ;
- le délai de normalisation de la kaliémie sur 48 h (soit [potassium sérique] = 3,5-5,0 mmol/L) ;

et en phase d'entretien :

- le taux exponentiel de variation de la kaliémie entre J3 et J12 ;
- le délai de rechute de la normokaliémie défini par l'atteinte d'une kaliémie équivalente à celle observée à l'inclusion du patient ;
- le pourcentage de patients restant normokaliémiques en fin d'étude.

Résultats sur les critères de jugement principaux

En phase de correction, des valeurs normales de kaliémie ([potassium sérique] = 3,5-5,0 mmol/L) ont été atteintes à 48 heures chez :

- 86,4 % des patients du groupe ZS 10 g TID (121/140) ;
- 77,6 % des patients du groupe ZS 5 g TID (118/152) ;
- 67,9 % des patients du groupe ZS 2,5 g TID (93/137) ;
- 51,3 % des patients du groupe ZS 1,25 g TID (77/150) ;
- 47,8 % des patients du groupe le placebo (75/157).

Dans chaque groupe de ZS *versus* placebo, le gain en pourcentage de répondeurs est statistiquement significatif par rapport au groupe placebo pour les 3 posologies de ZS les plus élevées : 10 g TID (p < 0,0001), 5 g TID (p < 0,0001) et 2,5 g TID (p < 0,0001). Le groupe ZS 1,25g TID ne diffère pas significativement du placebo (p = 0,0972).

La dose de ZS de 10 g administrée trois fois par jour (posologie de l'AMM en phase de correction) a diminué le potassium sérique de 0,7 mmol/L à 48 heures (p < 0,001 *versus* placebo). Les patients avec un taux de potassium avant traitement supérieur à 5,5 mmol/L (taux moyen à l'inclusion : 5,8 mmol/L) ont obtenu une diminution moyenne de 1,1 mmol/L à 48 heures tandis que ceux avec un taux initial de potassium inférieur ou égal à 5,3 mmol/L ont obtenu une diminution moyenne de 0,6 mmol/L à la dose la plus forte.

Compte tenu du caractère descriptif des analyses en sous-groupes prévues au protocole (notamment sur l'âge, la kaliémie initiale ou l'étiologie de l'hyperkaliémie), aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

En phase d'entretien, le nombre de jours cumulés passés en normokaliémie sur les 12 jours est présenté dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Étude ZS-003 : Nombre de jours cumulés passés en normokaliémie en phase d'entretien de 12 jours (population ITT)

Groupes en phase de correction	ZS 1,25 g TID		ZS 2,5 g TID		ZS 5 g TID		ZS 10 g TID	
Groupes en phase d'entretien	Placebo (n = 41)	ZS 1,25 g (n = 49)	Placebo (n = 46)	ZS 2,5 g (n = 54)	Placebo (n = 68)	ZS 5 g (n = 64)	Placebo (n = 61)	ZS 10 g (n = 63)
Nombre de jours passés en normokaliémie (phase d'entretien)								
Moyenne (SD)	7,6 (4,71)	7,2 (5,08)	6,2 (4,78)	8,6 (4,55)	6,0 (4,33)	9,0 (4,22)	8,2 (4,64)	10,2 (3,96)
Médiane	7	7	4	9,5	4	10,5	7	13
[Min-Max]	[0-13]	[0-13]	[0-13]	[0-13]	[0-13]	[1-13]	[0-13]	[1-13]
Valeurs de p selon le test utilisé								
Wilcoxon	p = 0,6145 Non significatif		p = 0,0096		p = 0,0002		p = 0,0338	
Régression linéaire	p = 0,0877 Non significatif		p = 0,0075		p = 0,0010		p = 0,0050	
Régression de Poisson	p = 0,7095 Non significatif		p < 0,0001		p < 0,0001		p = 0,0010	

Quel que soit le test utilisé, le nombre de jours cumulés passés en normokaliémie sur les 12 jours de phase d'entretien est supérieur de façon statistiquement significative par rapport au placebo aux doses de ZS de 10 g (gain de 2 jours *versus* placebo), de 5 g (gain de 3 jours *versus* placebo) et de 2,5 g (gain de 2,4 jours *versus* placebo). La dose de 1,25 g de ZS (posologie hors AMM) ne diffère pas du placebo.

D'après la procédure séquentielle hiérarchique des tests (voir Tableau 2), les doses de ZS 10 g TID, 5 g TID et 2,5 g TID ont été significativement supérieures au placebo concernant le taux de patients répondeurs à 48 heures pendant la phase de correction et pour le nombre de jours cumulés passés en normokaliémie pendant la phase d'entretien. Les six premiers critères de jugement ont été statistiquement significatifs. Toutefois, en absence de significativité sur le 7<sup>ème</sup> critère (taux de patients répondeurs à 48 h durant la phase de correction pour le ZS 1,25 g 3 fois par jour *versus* placebo 3 fois par jour), la séquence hiérarchique des tests pour les critères de jugement suivants a été interrompue et de ce fait, aucune significativité statistique ne peut être établie sur ces critères.

### Résultats sur les critères de jugement secondaires

L'analyse hiérarchique des critères principaux ayant été interrompue, les résultats des critères secondaires ne seront pas présentés.

### 3.2.2 Étude ZS-004 (HARMONIZE)

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, en deux phases (une phase initiale non comparative de correction de la kaliémie suivie d'une phase d'entretien comparative *versus* placebo, randomisée, en double aveugle), dont l'objectif principal était de démontrer la tolérance et l'efficacité de 3 doses différentes de cyclosilicate de zirconium sodique (5 g, 10 g et 15 g) administrées une fois par jour pendant 28 jours pour maintenir la normokaliémie (kaliémie comprise entre 3,5 et 5,0 mmol/L, inclus, mesurée par iSTAT), chez des patients adultes qui atteignent la normokaliémie après 2 jours de traitement correctif de l'hyperkaliémie par 10 g de cyclosilicate de zirconium sodique 3 fois par jour.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 28 jours après une phase de correction initiale de la kaliémie en ouvert de 48 heures.

Afin de pouvoir participer à cette étude, les patients inclus devaient présenter une kaliémie initiale mesurée par iSTAT supérieure ou égale à 5,1 mmol/L, sans limite supérieure.

L'étude a débuté le 18/03/14 (1<sup>er</sup> patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 29/08/14.

#### Traitements reçus

##### Phase de correction (avant randomisation)

Un total de 258 patients a été inclus pour recevoir 10 g de cyclosilicate de zirconium sodique 3 fois par jour pendant 48 heures et 251 patients ont complété la phase de correction.

##### Phase d'entretien

Au total, 237 patients avec une kaliémie normalisée (kaliémie comprise entre 3,5 et 5 mmol/L, inclus, mesurée par iSTAT) après la phase de correction ont été inclus en phase d'entretien, soit 92 % des patients inclus à J0. Ils ont été randomisés (ratio d'allocation 4 : 4 : 4 : 7) pour recevoir :



- Groupe ZS 5 g (n = 45) : cyclosilicate de zirconium sodique, 5 g, voie orale, 1 fois par jour pendant 28 jours (posologie initiale de l'AMM) ;
- Groupe ZS 10 g (n = 51) : cyclosilicate de zirconium sodique, 10 g, voie orale, 1 fois par jour pendant 28 jours (posologie de l'AMM adaptée selon les besoins) ;
- Groupe ZS 15 g (n = 56) : cyclosilicate de zirconium sodique, 15 g, voie orale, 1 fois par jour pendant 28 jours (posologie hors AMM) ;
- Groupe placebo (n = 85) : placebo, voie orale, 1 fois par jour pendant 28 jours.

## Population de l'étude

### Phase de correction

Les principales caractéristiques des patients étaient comparables entre l'ensemble des groupes. L'âge moyen des participants était de 64 ans, avec une majorité d'hommes (57,8 %) et une kaliémie moyenne à l'initiation de 5,55 mmol/L. La majorité des patients (84,9 %) présentait une kaliémie initiale < 6,0 mmol/L. Les étiologies principales d'hyperkaliémie (non exclusives car des comorbidités souvent associées) étaient la prise d'un iSRAA (69,8 % des cas), un diabète (65,9 %), une maladie rénale chronique (65,5 %) et/ou une insuffisance cardiaque chronique (36,4 %). A l'inclusion, 69,4% de la population présentait un DFG<sub>e</sub> < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Phase d'entretien

Les caractéristiques de la population incluse en phase d'entretien étaient comparables à celles de la population en phase de correction.

En phase d'entretien, la population d'analyse pré-spécifiée était la population ITT, définie par tous les patients randomisés, traités et ayant eu au moins une évaluation de la kaliémie à J8 ou au-delà. 6 patients n'ont pas eu d'évaluation de la kaliémie, à J8 ou au-delà, disponibles après la 1<sup>re</sup> dose. Ils ont été exclus de la population ITT pour évaluer l'efficacité (n = 231) mais restent inclus dans la population ITT pour évaluer la tolérance (n = 238).

## Critères de jugement

**Le critère de jugement principal** a été la variation moyenne de la kaliémie de J8 à J29 (évaluation centralisée) en phase d'entretien *versus* placebo (kaliémie mesurée à J8, J12, J19, J22, J26 et J29).

**Les critères de jugement secondaires** en phase de correction ont été :

- le taux exponentiel de variation de la kaliémie sur 48 h par rapport à la valeur d'inclusion ;

et en phase d'entretien :

- le nombre de jours cumulés en normokaliémie (kaliémie comprise entre [3,5-5,0] mmol/L) de J8 à J29 ;
- le pourcentage de patients restant en normokaliémie à J29 ;
- le délai de survenue d'une hyperkaliémie ≥ 5,1 mmol/L ;
- la variation absolue/relative de la kaliémie versus valeur initiale (en correction ou en entretien).

Le contrôle de l'inflation du risque  $\alpha$  pour les tests statistiques des critères de jugement de la phase d'entretien a été contrôlée à 5 % par l'utilisation d'une procédure séquentielle hiérarchique des tests, définie initialement au protocole et précisée ci-dessous :

**Tableau 4 : Étude ZS-004 : procédure séquentielle hiérarchique des tests pour les critères de jugement de la phase d'entretien**

Critères d'efficacité		Comparaison
<b>Critère de jugement secondaire durant la phase de correction</b>		
1	Taux de variation exponentielle de la kaliémie à 48 heures par rapport à la valeur d'inclusion	
<b>Critère de jugement principal durant la phase d'entretien</b>		
2	Jour 8 à 29 de l'étude : variation de la moyenne des moindres carrés de la kaliémie	Cyclosilicate de zirconium sodique 15 g 1 fois par jour vs. Placebo 1 fois par jour
3	Jour 8 à 29 de l'étude : variation de la moyenne des moindres carrés de la kaliémie	Cyclosilicate de zirconium sodique 10 g 1 fois par jour vs. Placebo 1 fois par jour
4	Jour 8 à 29 de l'étude : variation de la moyenne des moindres carrés de la kaliémie	Cyclosilicate de zirconium sodique 5 g 1 fois par jour vs. Placebo 1 fois par jour (AMM)
<b>Critères de jugement secondaires durant la phase d'entretien</b>		
5	Nombre de jours de normokaliémie de J8 à J29	Cyclosilicate de zirconium sodique 15 g 1 fois par jour vs. Placebo 1 fois par jour
6	Nombre de jours de normokaliémie de J8 à J29	Cyclosilicate de zirconium sodique 10 g 1 fois par jour vs. Placebo 1 fois par jour
7	Nombre de jours de normokaliémie de J8 à J29	Cyclosilicate de zirconium sodique 5 g 1 fois par jour vs. Placebo 1 fois par jour (AMM)
8	Proportion de patients normokaliémiques à J29/Sortie d'étude	Cyclosilicate de zirconium sodique 15 g 1 fois par jour vs. Placebo 1 fois par jour
9	Proportion de patients normokaliémiques à J29/Sortie d'étude	Cyclosilicate de zirconium sodique 10 g 1 fois par jour vs. Placebo 1 fois par jour
10	Proportion de patients normokaliémiques à J29/Sortie d'étude	Cyclosilicate de zirconium sodique 5 g 1 fois par jour vs. Placebo 1 fois par jour (AMM)
11	Variation moyenne de l'écart-type moyen de la kaliémie intra-patient	Cyclosilicate de zirconium sodique 15 g 1 fois par jour vs. Placebo 1 fois par jour
12	Variation moyenne de l'écart-type moyen de la kaliémie intra-patient	Cyclosilicate de zirconium sodique 10 g 1 fois par jour vs. Placebo 1 fois par jour
13	Variation moyenne de l'écart-type moyen de la kaliémie intra-patient	Cyclosilicate de zirconium sodique 5 g 1 fois par jour vs. Placebo 1 fois par jour (AMM)

### Résultats sur le critère de jugement de la phase de correction (phase non comparative)

Durant la phase de correction, la kaliémie moyenne est passée de 5,6 mmol/L à 4,5 mmol/L en 48 heures après l'administration d'une dose de 10 g de ZS 3 fois par jour. La durée médiane jusqu'à la normalisation a été de 2,2 heures avec 84 % des patients normokaliémiques à 24 heures et 98 % des patients normokaliémiques à 48 heures.

### Résultats sur le critère de jugement principal de la phase d'entretien

En phase d'entretien, la variation de la moyenne des moindres carrés de la kaliémie entre J8 et J29 a été de 5,06 mmol/L ( $IC_{95\%} = [4,96 ; 5,16]$ ) dans le groupe placebo. Des valeurs significativement plus basses de variation de la moyenne des moindres carrés de la kaliémie entre J8 et J29 ont été observées avec l'ensemble des posologies évaluées de ZS :

- 4,76 mmol/L avec 5 g par jour de ZS ( $IC_{95\%} = [4,64 ; 4,88]$  ;  $p < 0,0001$ ) ;
- 4,51 mmol/L avec 10 g par jour de ZS ( $IC_{95\%} = [4,40 ; 4,62]$  ;  $p < 0,0001$ ) ;
- 4,37 mmol/L avec 15 g par jour de ZS ( $IC_{95\%} = [4,28 ; 4,48]$  ;  $p < 0,0001$ ).

Compte tenu du caractère descriptif des analyses en sous-groupes prévues au protocole (notamment sur l'âge, la kaliémie initiale ou l'étiologie de l'hyperkaliémie), aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

### Résultats sur les critères de jugement secondaires de la phase d'entretien

En phase d'entretien, le nombre de jours moyen de normokaliémie de J8 à J29 dans le groupe placebo a été de 7,4 jours ( $IC_{95\%} = [5,6 ; 9,1]$ ). Le cyclosilicate de zirconium sodique a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur le nombre de jours moyen de normokaliémie de J8 à J29 en phase d'entretien pour l'ensemble des posologies évaluées :

- 13,4 jours avec 5 g par jour de ZS ( $IC_{95\%} = [11,1 ; 15,6]$  ;  $p < 0,0001$ ) ;
- 13,9 jours avec 10 g par jour de ZS ( $IC_{95\%} = [11,6 ; 16,1]$  ;  $p < 0,0001$ ) ;
- 16,8 jours avec 15 g par jour de ZS ( $IC_{95\%} = [14,9 ; 18,7]$  ;  $p < 0,0001$ ).

En phase d'entretien, la proportion de patients normokaliémiques à J29 ou à la sortie d'étude dans le groupe placebo a été de 47,6 % (39/82). Le cyclosilicate de zirconium sodique a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la proportion de patients normokaliémiques à J29 ou à la sortie d'étude en phase d'entretien pour l'ensemble des posologies évaluées :

- 71,1 % (32/45) avec 5 g par jour de ZS ( $p = 0,0148$ ) ;
- 76,0 % (38/50) avec 10 g par jour de ZS ( $p = 0,0018$ ) ;
- 85,2 % (46/54) avec 15 g par jour de ZS ( $p < 0,0001$ ).

En ce qui concerne le onzième critère de jugement selon la procédure séquentielle hiérarchique des tests (voir Tableau 4), aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe ZS recevant 15 g par jour (0,068 ;  $IC_{95\%} = [0,061 ; 0,076]$ ) et le groupe placebo (0,064 ;  $IC_{95\%} = [0,058 ; 0,070]$ ) sur la variation moyenne de l'écart-type de la kaliémie intra-patient ( $p = 0,3349$ ), ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants. Par conséquent, les deux critères suivants ne seront pas détaillés.

### 3.2.3 Étude d'extension ZS-004E

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude d'extension en ouvert de l'étude de phase III ZS-004, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance, la sécurité d'emploi et l'efficacité à plus long terme du cyclosilicate de zirconium sodique avec ajustement des doses.

Afin de pouvoir participer à cette étude, les patients inclus devaient présenter, en fin d'étude ZS-004, une kaliémie initiale mesurée par iSTAT comprise entre 3,5 et 6,2 mmol/L.

L'étude a débuté le 10/05/14 (1<sup>er</sup> patient inclus) et l'analyse principal a eu lieu le 23/07/15.

#### Traitements reçus

Parmi les 208 patients ayant terminé l'étude ZS-004, un total de 123 patients a été inclus dans l'étude d'extension ZS-004E pour recevoir du cyclosilicate de zirconium sodique, à la dose initiale de 10 g une fois par jour pendant 11 mois. Pendant la durée de l'étude, en cas d'hypokaliémie (kaliémie [3,0-3,4] mmol/L), la dose de cyclosilicate de zirconium sodique était réduite à 5 g par jour, voire 5 g 1 jour sur 2 et en cas d'hyperkaliémie (kaliémie > 5,5 mmol/L), la dose de cyclosilicate de zirconium sodique était augmentée à 15 g par jour.

## Population de l'étude

Les caractéristiques de la population incluse dans la phase d'extension ZS-004E étaient comparables à celles de la population de l'étude ZS-004. L'âge moyen des participants était de 64 ans, avec une majorité d'hommes 57,9 % et la kaliémie moyenne à l'initiation était de 4,66 mmol/L. La majorité des patients (88,4%) présentait une kaliémie initiale < 6,0 mmol/L.

Deux patients ont dû arrêter l'essai précocement et ont donc été exclus de la population ITT pour évaluer l'efficacité et la tolérance (n = 121).

## Critères de jugement

**Le critère de jugement principal** a été le pourcentage de patients ayant une kaliémie moyenne (évaluation centralisée) inférieure à 5,1 mmol/L de J8 à J337 (11 mois) pendant la phase d'extension sous l'hypothèse nulle qu'au maximum 50 % des patients étaient normokaliémiques contre au moins 65 % dans l'hypothèse alternative.

**Le critère de jugement secondaire** a été le pourcentage de patients ayant une kaliémie moyenne (évaluation centralisée) inférieure à 5,5 mmol/L de J8 à J337 (11 mois) pendant la phase d'extension sous l'hypothèse nulle qu'au maximum 60 % des patients avait une kaliémie inférieure à 5,5 mmol/L. Ce critère s'inscrit dans le cadre d'une procédure de hiérarchisation avec contrôle du risque alpha de 5 % et n'était testé que si le critère de jugement principal était significatif.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

## Résultats sur le critère de jugement principal

La proportion de patients recevant du cyclosilicate de zirconium sodique et conservant une kaliémie moyenne inférieure à 5,1 mmol/L de J8 à J337 a été de 88,3 % (106/120) ( $IC_{95\%} = [81,2 ; 93,5]$ ).

## Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

La proportion de patients recevant du cyclosilicate de zirconium sodique et conservant une kaliémie moyenne inférieure à 5,5 mmol/L de J8 à J337 a été de 100 % (120/120) ( $IC_{95\%} = [97,0 ; 100,0]$ ).

### 3.2.4 Étude ZS-005

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, non comparative, ouverte, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité à plus long terme (jusqu'à 12 mois) du cyclosilicate de zirconium sodique chez des patients présentant une hyperkaliémie (kaliémie  $\geq 5,1$  mmol/L).

Afin de pouvoir participer à cette étude, les patients inclus devaient présenter :

- pour les patients hors Allemagne : deux kaliémies consécutives mesurées par iSTAT supérieures à 5,1 mmol/L (sans limite supérieure) à 60 (+ 15) minutes d'intervalle dans les 24 h précédant la 1<sup>re</sup> administration ;
- pour les patients allemands : deux kaliémies consécutives mesurées par iSTAT comprise entre [5,1 - 6,5] mmol/L à 60 (+ 15) minutes d'intervalle dans les 24 h précédant la 1<sup>re</sup> administration.

Les patients sous dialyse ou qui présentait un débit de filtration glomérulaire documenté < 15 mL/min dans les 90 jours précédant l'entrée dans l'étude ne pouvaient pas être inclus dans l'étude, tout comme

les patients allemands qui présentaient un intervalle QT corrigé de 450 msec et des facteurs de risque supplémentaires de torsades de pointes et prenant des médicaments concomitants responsables d'un allongement de l'intervalle QT.

L'étude a débuté le 23/06/14 (1<sup>er</sup> patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 10/02/17.

## Traitements reçus

### Phase de correction

Un total de 751 patients a été inclus dans l'étude ZS-005 pour recevoir du cyclosilicate de zirconium sodique en phase de correction à la dose de 10 g par voie orale, 3 fois par jour pendant 24 à 72h (soit 3 à 9 doses).

### Phase d'entretien

En phase d'entretien, 746 patients ont reçu du cyclosilicate de zirconium sodique à la dose initiale de 5 g par voie orale en une prise par jour pendant 12 mois. La dose de ZS pouvait être augmentée par paliers de 5 g une fois par jour (jusqu'à une dose maximale de 15 g une fois par jour) ou diminuée (jusqu'à une dose minimale de 5 g un jour sur deux) sur la base du schéma de titration en fonction de la kaliémie.

## Population de l'étude

### Phase de correction

L'âge moyen des participants était de 64 ans, avec une majorité d'hommes (59,7 %). La kaliémie moyenne à l'inclusion était de 5,59 mmol/L (intervalle de 4,3 à 7,6 mmol/L). Les étiologies principales d'hyperkaliémie (non exclusives car des comorbidités souvent associées) étaient la prise d'un iSRAA (70,2 % des cas), une maladie rénale chronique (68,3 %), un diabète (62,7 %) et/ou une insuffisance cardiaque chronique (37,9 %).

Parmi les patients inclus, 73,5 % présentaient un DFG<sub>e</sub> < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Trois patients n'ont pas eu de mesure de leur kaliémie malgré l'administration de cyclosilicate de zirconium sodique. Ils ont été exclus de la population ITT pour évaluer l'efficacité (n = 748) mais restent inclus dans la population de tolérance (n = 751).

### Phase d'entretien

Les caractéristiques de la population entrée en phase d'entretien étaient comparables à celles de la population en phase de correction.

Douze patients n'ont pas eu de mesure de leur kaliémie pendant la phase d'entretien en raison d'une sortie prématurée de l'étude. Ils ont été exclus de la population ITT pour évaluer l'efficacité (n = 734) mais restent inclus dans la population de tolérance (n = 746).

## Critères de jugement

### Tolérance

Le critère de jugement principal a été l'évaluation à long terme (jusqu'à 12 mois) de la sécurité et de la tolérabilité telles que mesurées par les rapports d'événements indésirables, les signes vitaux, les électrocardiogrammes, les examens physiques et les paramètres biologiques.

### Efficacité (critères exploratoires)

Le critère de jugement principal en phase de correction a été le pourcentage de patients ayant une kaliémie moyenne normale [3,5-5,0] mmol/L à la fin de cette phase. Le critère de jugement principal en phase d'entretien a été le pourcentage de patients ayant une kaliémie moyenne inférieure à 5,1 mmol/L du 3<sup>e</sup> au 12<sup>e</sup> mois.

## Résultats sur le critère de jugement principal

Les résultats sur la tolérance sont présentés dans la partie prévue à cet effet (3.3.1.4).

À la fin de la phase de correction, le pourcentage de patients ayant normalisé leur kaliémie par la prise tri-quotidienne de 10 mg de cyclosilicate de zirconium sodique était de 583 patients sur 748, soit 77,9 % (IC<sub>95%</sub> = [74,8 ; 80,9]). De façon détaillée, la normokaliémie a été obtenue chez 494/748 (66 %), 563/748 (75 %) et 583/748 (78 %) des patients après respectivement 24, 48 et 72 heures d'administration dans la phase de correction, avec une réduction moyenne du potassium sérique de 0,81 mmol/L, 1,02 mmol/L et 1,10 mmol/L à respectivement 24 heures (n = 748), 48 heures (n = 104) et 72 heures (n = 28).

Au 3<sup>e</sup> mois de la phase d'entretien 646 patients étaient encore inclus dans l'étude. Le pourcentage de patients ayant une kaliémie moyenne inférieure à 5,1 mmol/L du 3<sup>e</sup> au 12<sup>e</sup> mois a été de 571 patients sur 646, soit 88,4 % (IC<sub>95%</sub> = [85,7 ; 90,8]).

Compte tenu du caractère exploratoire des résultats des critères de jugements principaux d'efficacité et de leurs analyses en sous-groupes prévues au protocole (notamment sur l'âge, la kaliémie initiale ou l'étiologie de l'hyperkaliémie), aucune conclusion formelle sur l'efficacité du ZS ne peut être tirée des résultats.

### 3.2.5 Étude DIALIZE

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IIIb, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du cyclosilicate de zirconium sodique par rapport au placebo en termes d'efficacité dans le traitement de l'hyperkaliémie persistante chez des patients adultes traités par hémodialyse chronique après 8 semaines de traitement.

Afin de pouvoir participer à cette étude, les patients inclus devaient présenter :

- une hémodialyse (ou une hémodiafiltration) 3 fois par semaine pour le traitement d'une insuffisance rénale terminale depuis au moins 3 mois avant la randomisation ;
- une hémodialyse par une fistule artérioveineuse, une greffe artérioveineuse ou un cathéter tunnelisé permanent qui doit rester en place pendant toute la durée de l'étude ;



- une concentration en potassium sérique pré-dialytique supérieure à 5,4 mmol/L après l'intervalle inter-dialytique long<sup>13</sup> et supérieure à 5,0 mmol/L après l'intervalle inter-dialytique court pendant la visite de sélection (évaluation centralisée) ;
- une concentration prescrite de potassium dans le dialysat  $\leq 3$  mmol/L lors de la visite de sélection.

Les patients présentant les critères suivants ne pouvaient être inclus dans l'étude :

- hémoglobine inférieure à 9 g/dL lors de la sélection ;
- diagnostic biologique d'hypokaliémie (kaliémie  $< 3,5$  mmol/L), d'hypocalcémie (calcémie  $< 8,2$  mg/dL), d'hypomagnésémie (magnésémie  $< 1,7$  mg/dL) ou d'acidose sévère (sérum bicarbonate  $\leq 6$  mmol/L) au cours des 4 semaines précédant la randomisation).

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 8 semaines (une période d'ajustement de dose de 4 semaines suivi d'une période d'évaluation à dose fixe de 4 semaines) avec un suivi ouvert de la tolérance de 14 jours ( $\pm 3$  jours) supplémentaires.

L'étude a débuté le 14/12/17 (1<sup>er</sup> patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 08/04/19.

## Traitements reçus

Un total de 196 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- Groupe placebo (n = 99) : placebo, voie orale, 1 fois par jour quand il s'agit d'un jour sans dialyse, pendant 8 semaines ;
- Groupe ZS (n = 97) : cyclosilicate de zirconium sodique, 5 g à 15 g, voie orale, 1 fois par jour quand il s'agit d'un jour sans dialyse, pendant 8 semaines.

Pendant la période d'ajustement de la dose (4 premières semaines), le traitement par ZS était introduit à la posologie de 5 g, une fois par jour les jours sans dialyse. Lors de l'intervalle inter-dialytique long suivant, la dose de ZS pouvait être réduite de 5 g si la kaliémie était de  $< 4$  mmol/L ou augmentée de 5 g si la kaliémie était  $> 5$  mmol/L, l'objectif étant de maintenir la kaliémie avant dialyse entre 4 et 5 mmol/L après l'intervalle. Ce schéma d'ajustement posologique de dose de 5 g a été répété une fois par semaine, pendant la période d'ajustement de dose (4 semaines). La dose maximale de cyclosilicate de zirconium sodique était de 15 g une fois par jour, les jours sans dialyse.

## Population de l'étude

L'âge moyen des participants était de 58 ans, avec une majorité d'hommes (58,7 %) et la kaliémie moyenne à l'initiation était de 5,55 mmol/L. Le temps médian depuis la première dialyse était de 6,36 ans.

Tous les patients ont utilisé des médicaments concomitants autorisés pendant l'étude, les plus fréquemment utilisés étant des médicaments du traitement de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie (71,9 % des patients), d'autres préparations antianémiques (67,9 %) et de l'héparine (60,2 %).

Les médicaments concomitants autorisés utilisés comme traitement de secours comprenaient le polystyrène sulfonate de sodium (3 patients), le polystyrène sulfonate de calcium (2 patients), le gluconate de calcium (2 patients), l'insuline (2 patients), le furosémide (1 patient) et le salbutamol (1 patient).

<sup>13</sup> L'intervalle inter-dialytique long est un intervalle de 3 jours [du vendredi/samedi au lundi/mardi] en schéma de dialyse tri-hebdomadaire)

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes à l'exception d'une légère différence dans la répartition des âges, l'âge moyen des patients du groupe cyclosilicate de zirconium sodique étant plus jeune que celui du groupe placebo (55,7 et 60,4 ans, respectivement).

### Critères de jugement

**Le critère de jugement principal** a été la proportion de patients qui ont maintenu une kaliémie pré-dialytique entre 4,0 et 5,0 mmol/L lors de 3 des 4 intervalles inter-dialytiques longs pendant la période d'évaluation (4 dernières semaines de suivi sous traitement à posologie fixe) et qui n'ont pas reçu de traitement de secours pendant celle-ci.

**Le critère de jugement secondaire (critère exploratoire)** a été la fréquence et la proportion des patients nécessitant un traitement de secours conforme aux pratiques locales pour réduire le potassium sérique, y compris l'insuline/le glucose, les agonistes  $\beta$ -adrénergiques, le bicarbonate de sodium, les chélateurs du potassium ou toute forme de thérapie de remplacement rénal.

### Résultats sur le critère de jugement principal

La proportion de patients répondeurs qui ont maintenu une kaliémie pré-dialytique entre 4,0 et 5,0 mmol/L lors de 3 des 4 intervalles inter-dialytiques longs pendant la période d'évaluation a été de 41,2 % (40/97) dans le groupe ZS et de 1,0 % (1/99) dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). L'*odds-ratio* estimé a été de 68,77 ( $IC_{95\%} = [10,9 ; 2810,9]$ ). Dans l'ensemble de la population ITT, 9,2 % (18/196) des patients ont été classés comme non-répondeurs en raison de mesures des concentrations de potassium sérique manquantes.

### Résultats sur le critère de jugement secondaire (critère exploratoire)

Au cours de la période de traitement globale, la proportion des patients nécessitant un traitement de secours conforme aux pratiques locales pour réduire le potassium sérique a été de :

- 2,1 % dans groupe cyclosilicate de zirconium sodique ;
- 5,1 % dans le groupe placebo.

Les patients nécessitant un traitement de secours respectivement pendant la période d'ajustement de la dose, au cours de la période d'évaluation et au cours de la période de suivi ont été :

- deux, un et zéro dans le groupe cyclosilicate de zirconium sodique ;
- cinq, un et un dans le groupe placebo.

Les traitements de secours utilisés au cours de la période de suivi ont été le gluconate de calcium et la dialyse.

Compte tenu du caractère exploratoire des résultats de ce critère de jugement secondaire, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

### Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études ZS-003, ZS-004 (HARMONIZE), ZS-004E, ZS-005 et D9480C00006 (DIALIZE) dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Données issues des études cliniques

Selon le RCP, le profil de sécurité de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) a été évalué dans des essais cliniques incluant 1760 patients dont 507 patients exposés pendant une année. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été de l'hypokaliémie (4,1 %) et des événements liés à des œdèmes (5,7 %). Les événements liés à des œdèmes, ont inclus rétention hydrique, œdème généralisé, hypervolémie, œdème localisé, œdème, œdème périphérique et gonflement périphérique et ont été observés durant la phase d'entretien uniquement et étaient plus fréquemment observés chez les patients traités avec 15 g. Jusqu'à 53 % des patients ont été pris en charge en initiant un diurétique ou en ajustant la dose de diurétique ; les autres n'ont pas nécessité de traitement.

#### 3.3.1.1 Données de tolérance issues de l'étude ZS-003

Hormis un seul patient qui n'a reçu aucun traitement (groupe ZS 5 g), tous les patients randomisés ayant reçu du cyclosilicate de zirconium sodique en phase de correction ont été inclus dans l'évaluation de la tolérance (n = 595, 99,8 %).

En phase de correction, les **principaux EI d'intérêt** rapportés chez plus d'un patient respectivement dans le groupe placebo, le groupe ZS 1,25 g TID, le groupe ZS 2,5 g TID, le groupe ZS 5 g TID et le groupe ZS 10 g TID ont été :

- **les troubles gastro-intestinaux** (dont diarrhée, constipation, nausées, vomissements) : 5,1 %, 4,5 %, 2,1 %, 3,8 % et 3,5 % ;
- **les troubles du système nerveux** (dont étourdissements, maux de tête, léthargie) : 1,9 %, 1,9 %, 0,7 %, 3,8 % et 0 % ;
- **les troubles généraux et conditions d'administration** (dont œdème, œdème périphérique, hématome au point de ponction vasculaire) : 1,3 %, 2,6 %, 0,7 %, 1,3 % et 1,4 %.

En phase de correction, aucun EI grave n'a été rapporté dans les groupes ayant reçu du cyclosilicate de zirconium et un seul **EI grave** (insuffisance rénale aiguë) a été rapporté dans le groupe placebo, et considéré comme non relié.

**Sept EI ont entraîné une sortie de l'essai.** Six durant la phase de correction et un en phase d'entretien : 1 hyperkaliémie (placebo), 1 léthargie (ZS 1,25 g TID, sortie d'essai en entretien), 1 flutter auriculaire (ZS 1,25 g TID), 1 hyperkaliémie (ZS 2,5 g TID), 1 diarrhée sévère (ZS 5 g TID), 1 bradycardie (ZS 5 g TID) et 1 cas de vomissements/diarrhée (ZS 10 g TID). Seul le cas de vomissements/diarrhée a été jugé comme lié au traitement par ZS par l'investigateur.

En phase d'entretien, les patients pris en compte dans l'évaluation de la tolérance étaient au nombre de 447 (soit 75 % des patients randomisés à J0). Plus de 90 % ont reçu chaque dose quotidienne pendant 12 jours.

En phase d'entretien, les **principaux EI d'intérêt** rapportés chez plus d'un patient ont été :

- **les troubles gastro-intestinaux** (dont diarrhée, constipation, nausées, dyspepsie et vomissements) : variant de 2,4 % à 7,4 % dans les différents groupes placebo et de 4,8 % à 7,7 % dans les différents groupes de cyclosilicate de zirconium sodique ;
- **les troubles généraux et conditions d'administration** :
  - malaise : 2,4 % dans un groupe placebo et 1,6 % dans le groupe ZS 10 g ;

- œdème périphérique : variant de 0 % à 2,9 % dans les différents groupes placebo, 3,2 % dans le groupe ZS 10 g et 2,0 % dans le groupe ZS 1,25 g ;
- **les troubles infectieux** (uniquement des infections urinaires ou respiratoires) : variant de 3,3 % à 14,6 % dans les différents groupes placebo, 10,2 % dans le groupe ZS 1,25 g, 7,4 % dans le groupe ZS 2,5 g, 10,8 % dans le groupe ZS 5 g et 7,9 % dans le groupe ZS 10 g.

En phase d'entretien, 15 patients (4 dans un groupe placebo, 11 dans un groupe cyclosilicate de zirconium sodique) ont présenté un total de 18 **EI graves**, dont 9 (3 dans un groupe placebo, 6 dans un groupe cyclosilicate de zirconium sodique) considérés comme reliés ou peu probablement reliés au traitement (dont des douleurs thoraciques accompagnées d'une dyspnée, des dysfonctions diastoliques / œdèmes pulmonaires / défaillances rénales et des nocardioses).

Enfin, 10 patients sont sortis prématurément de l'essai :

- 3 dans un groupe placebo à cause d'une pneumonie, d'une gastroentérite et d'une insuffisance cardiaque chronique accompagnée d'une fibrillation auriculaire ;
- 7 dans un groupe cyclosilicate de zirconium sodique à cause d'une douleur thoracique accompagnée d'une dyspnée (ZS 1,25 g), de vomissements (ZS 2,5 g), d'une pneumonie / insuffisance rénale aiguë / hypoglycémie (ZS 2,5 g), d'une dysfonction diastolique / œdème pulmonaire / défaillance rénale (ZS 5 g), de vomissements accompagnés de diarrhées et d'un allongement du segment QT (ZS 5 g), d'une nocardiose accompagnée d'une hyperkaliémie (ZS 5 g) et d'une crise de goutte (ZS 10 g).

### 3.3.1.2 Données de tolérance issues de l'étude ZS-004 (HARMONIZE)

En phase de correction, tous les patients inclus sont pris en compte dans l'évaluation de la tolérance. 96,9 % ont reçu les 3 doses de traitement à J1 et J2.

En phase de correction, les **principaux EI**, rapportés chez plus d'un patient ont été :

- les troubles gastro-intestinaux (dont diarrhée, constipation, nausées et dyspepsie) : 3,9 % ;
- les troubles nerveux (dont vertiges) : 1,2 %.

En phase de correction, les **EI liés au traitement** rapportés ont été :

- les troubles gastro-intestinaux (dont diarrhée, constipation et dyspepsie) : 1,9 % ;
- l'allongement de QT : 0,4 %.

En phase d'entretien, les patients pris en compte dans l'évaluation de la tolérance sont au nombre de 237 (soit 91,8 % des patients inclus à J0). L'observance de la prise quotidienne varie de 88,2 % à 100 % dans le groupe placebo et de 72,5 % à 100 % dans les groupes cyclosilicate de zirconium sodique.

En phase d'entretien, les **principaux EI**, rapportés chez plus d'un patient respectivement dans le groupe placebo, le groupe ZS 5 g, le groupe ZS 10 g et le groupe ZS 15 g ont été :

- les troubles gastro-intestinaux (dont diarrhée, constipation, nausées, dyspepsie et vomissements) : 14,1 %, 6,7 %, 2,0 % et 8,9 % ;
- les infections :
  - grippe : 0 %, 0 %, 2,0 % et 3,6 % ;
  - infections du nasopharynx : 1,2 %, 0 %, 0 % et 5,4 % ;
  - pneumonie : 0 %, 2,2 %, 0 %, 1,8 % ;
  - infections des voies respiratoires supérieures : 1,2 %, 6,7 %, 2,0 % et 1,8 % ;
  - infections des voies urinaires : 1,2 %, 0 %, 0 % et 1,8 % ;

- les troubles généraux et conditions d'administration :
  - œdème : 0 %, 2,2 %, 0 % et 1,8 % ;
  - œdème périphérique : 2,4 %, 0 %, 5,9 % et 10,7 % ;
  - œdème généralisé : 0 %, 0 %, 0 % et 3,6 % ;
  - fatigue : 0 %, 0 %, 2,0 % et 3,6 %.

En phase d'entretien, les **EI liés au traitement**, les plus fréquemment rapportés chez plus d'un patient respectivement dans le groupe placebo, le groupe ZS 5 g, le groupe ZS 10 g et le groupe ZS 15 g ont été :

- les troubles gastro-intestinaux (dont nausée, constipation et dyspepsie) : 4,7 %, 2,2 %, 0 % et 3,6 % ;
- les investigations (dont des cristaux dans les urines, l'allongement QTc, la diminution d'hémoglobine, la présence de cylindres urinaires) : 2,4 %, 0 %, 2,0 % et 1,8 % ;
- une anémie : 0 %, 0 %, 0 % et 3,6 % ;
- les troubles métaboliques et de la nutrition (dont goutte et hypokaliémie) : 0 %, 2,2 %, 0 % et 1,8 % ;
- une dysurie : 1,2 %, 2,2 %, 0 % et 0 %.

En phase d'entretien, 10 patients (5 dans le groupe ZS 5 g, 2 dans le groupe ZS 10 g et 3 dans le groupe ZS 15 g) ont présenté un total de 10 **EI graves**, dont 1 EI grave à type d'hépatotoxicité dans le groupe ZS 5 g dont l'imputabilité n'a pu être exclue. Aucun décès n'a été recensé.

Des augmentations significatives de QTc ont été observées dans le groupe ZS 15 g (de 3,4 à 5,6 msec) par rapport au groupe placebo (de - 8,5 à - 9,5 msec).

### 3.3.1.3 Données de tolérance issues de l'étude ZS-004E

Parmi les 208 patients ayant complété l'étude ZS-004, 123 (48 %) ont été inclus dans la phase d'extension (ZS-004E). Deux patients ont nécessité d'avoir un seul jour de phase de correction avec du cyclosilicate de zirconium sodique 10 g 3 fois par jour.

Dans cette étude, 73,2 % des patients ont reçu une dose moyenne de 10 g par jour durant toute cette phase. Les autres patients ont reçu moins de 5 g (1,6 %), [5 -10] g (12,2 %) ou plus de 10 g (13 %) par jour.

Au total, 89 (72,4 %) patients ont été traités au moins 90 jours, 68 (55,3 %) au moins 180 jours et 61 (49,6 %) entre 270 et 360 jours.

Les **principaux EI**, selon les différents intervalles de temps, respectivement dans les groupes [1 – 30 J], [31 – 90 J], [91 – 180 J], [181 – fin d'étude], chez plus de 2 % des patients ont été :

- des troubles vasculaires, de type hypertension artérielle dans 12,2 % des cas : 4,1 %, 3,4 %, 2,2 % et 5,8 % ;
- des troubles généraux, de type œdème / œdème périphérique dans 11,4 % des cas : 6,5 %, 1,8 %, 2,2 % et 2,9 % ;
- des troubles infectieux de type infection urinaire dans 8,9 % des cas : 0,8 %, 0 %, 6,6 % et 5,8 % ;
- des troubles gastro-intestinaux de type constipation dans 5,7 % des cas : 0 %, 1,7 %, 3,3 % et 2,9 %.

Les **EI liés au traitement**, les plus fréquemment rapportés chez plus d'un patient ont été :

- les spasmes musculaires : 2,4 % ;
- un œdème périphérique : 1,6 % ;

- une prolongation de l'espace QT : 1,6 % ;
- une hypomagnésémie : 1,6 %.

Vingt patients (soit 16,3 %) ont présenté des événements indésirables d'intensité **sévère**, dont un seul a été considéré comme relié au traitement : hypersensibilité avec gonflement des lèvres survenue à J227, résolutive après l'arrêt du traitement.

Sept patients (soit 5,7 %) ont présenté une hypokaliémie confirmée, d'intensité légère (de 3 à 3,4 mmol/L), sauf 1 cas qui a présenté une kaliémie de 2,8 mmol/L. Ce dernier patient est sorti de l'essai.

### 3.3.1.4 Données de tolérance issues de l'étude ZS-005

Tous les patients inclus en phase de correction ont été traités à la dose de 10 g 3 fois par jour, pendant en moyenne 1,2 jours (soit 3,6 doses).

En phase de correction, l'incidence des patients ayant présentés au moins un événement indésirable était de 4,1 % et les **principaux EI**, rapportés chez plus d'un patient ont été :

- les troubles gastro-intestinaux (dont nausées, diarrhées ou constipation) : 1,3 % ;
- les infections/infestations (majoritairement des infections urinaires) : 0,9 %.

Les **EI liés au traitement**, les plus fréquemment rapportés chez plus d'un patient ont été :

- les troubles gastro-intestinaux : 0,8 % ;
- un œdème périphérique : 0,1 % ;
- une hyperesthésie : 0,1 % ;
- un prurit : 0,1 %.

Deux patients (soit 0,3 %) ont présenté des événements indésirables d'intensité sévère (cellulite, douleurs des extrémités), mais aucun n'a été considéré comme relié au traitement de l'étude.

En phase d'entretien, la médiane de durée de traitement a été de 364 jours, avec 466 (soit 62,5 %) patients exposés 12 mois.

Durant cette phase, 87,0 % des patients ont reçu des doses de ZS 5 g par jour ou inférieures à 10 g par jour, 3,1 % des patients ont reçu des doses de ZS inférieures à 5 g par jour et 9,9 % des patients ont reçu des doses de ZS supérieures à 10 g par jour. Presque 60 % des patients ont nécessité au moins une modification de dose, la plupart passant à une dose de ZS 10 g par jour ; 16,5 % des patients au moins 2 ajustements et moins de 4 % des patients au moins 3 adaptations.

En phase d'entretien, l'incidence des patients ayant présentés au moins un événement indésirable était de 65,5 % et les **EI** rapportés chez plus de 10 % des patients ont été :

- des infections et infestations (29,4 %) ;
- des troubles gastro-intestinaux (22,4 %) ;
- des troubles généraux et anomalie au site d'administration (19,2 %) dont des œdèmes ;
- des troubles métaboliques et de la nutrition (17,3 %) ;
- de troubles vasculaires (14,5 %) dont l'hypertension artérielle ;
- des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (13,1 %) ;
- des troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif (12,6 %).

En phase d'entretien, les **EI graves**, rapportés chez plus de 1,0 % des patients ont été :

- pneumonie : 1,9 % ;
- insuffisance cardiaque congestive : 1,5 % ;
- douleur thoracique 1,5 % ;



- ostéomyélite 1,1 % ;
- insuffisance rénale aiguë : 1,1 %.

Les événements ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement de l'étude chez plus de 1,0 % des sujets ont été :

- insuffisance cardiaque congestive : 1,5 % ;
- insuffisance rénale aiguë : 1,2 %.

Les **EI considérés comme liés au traitement par l'investigateur** et rapportés chez plus de 1 % des patients ont été :

- des troubles gastro-intestinaux (5,8 %) dont :
  - constipation : 3,1 % ;
  - nausées : 1,7 % ;
- des troubles généraux ou au site d'administration (2,3 %) dont :
  - œdèmes périphériques : 1,7 %.

Parmi les patients ayant prématurément interrompu le traitement de l'étude en raison de la survenue d'un événement indésirable, 12 patients ont présenté un événement indésirable considéré comme lié au traitement par l'investigateur dont :

- 4 (dont 2 cas graves) pour une insuffisances cardiaques congestives ;
- 2 pour des vomissements ;
- 1 pour un rash ;
- 1 pour des nausées ;
- 1 pour une constipation
- 1 pour une hypokaliémie ;
- 1 pour une diarrhée ;
- 1 pour des perturbations hématologiques.

Huit patients sont décédés pendant l'essai. Aucun de ces décès n'a été jugé comme lié au traitement selon l'investigateur mais plutôt considéré comme liés à la gravité des comorbidités sous-jacentes :

- 1 infarctus du myocarde ;
- 1 cystite hémorragique ;
- 1 dyspnée accompagnée d'un électrocardiogramme anormal ;
- 1 atteinte cardiaque ;
- 1 toxicité à différents agents accompagné d'un arrêt cardiaque ;
- 1 cancer du poumon ;
- 1 insuffisance rénale chronique ;
- 1 hypercapnie accompagnée d'une détresse respiratoire.

En phase d'entretien, 43 patients (soit 5,8 %) ont présenté une hypokaliémie confirmée, 34 d'intensité légère ( $[3,0 - 3,5[$  mmol/L) et 9 d'intensité modérée ( $[2,5 - 3[$  mmol/L). Chez ces patients, le taux d'interruption prématurée du traitement de l'étude a été de 48,8 % (21 patients) et 543 patients ont présentés au moins une valeur de kaliémie supérieure ou égale à 5 mmol/L.

### 3.3.1.5 Données de tolérance issues de l'étude DIALIZE

L'exposition moyenne au traitement pendant la période totale de l'étude DIALIZE (période d'ajustement de la dose et période d'évaluation) de traitement a été de 52,8 jours :

- 26,2 jours pour la période d'ajustement de dose ;

- 26,8 jours pour la période d'évaluation.

Initialement les patients ont reçu 5 g de cyclosilicate de zirconium sodique par jour. A la fin de la période d'ajustement des doses, respectivement 37 %, 43 % et 19 % des patients recevaient 5 g, 10 g et 15 g de cyclosilicate de zirconium sodique par jour.

Les **principaux EI**, rapportés chez plus de 10 % des patient (dans l'un des deux groupes) respectivement dans le groupe cyclosilicate de zirconium sodique et dans le groupe placebo ont été :

- les infections et infestations (majoritairement des rhinopharyngites) : 10,4 % et 9,1 % ;
- les troubles gastro-intestinaux (dont constipation, diarrhées, nausées et vomissements) : 15,6 % et 15,2 % ;
- les blessures, empoisonnements et complications procédurales (dont hypotension, chute, sténose du shunt et contusion) : 4,2 % et 13,1 %.

Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Quatre **EI graves** ont été rapportés dans le groupe cyclosilicate de zirconium sodique :

- 1 patient avec une gangrène **et** une maladie occlusive artérielle périphérique qui ont entraîné le décès du patient (considéré comme non lié au traitement par ZS par l'investigateur) ;
- 1 patient avec une hémorragie gastro-intestinale ;
- 1 patient avec une angine de poitrine.

Et un **EI grave** a été rapporté dans le groupe placebo (patient avec une hémorragie gastro-intestinale).

Parmi les 6 **EI ayant entraîné l'arrêt du traitement**, 3 concernaient des troubles gastro-intestinaux : hémorragie gastro-intestinale et obstruction de l'intestin grêle dans le groupe cyclosilicate de zirconium sodique et une diarrhée dans le groupe placebo.

### 3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le **résumé des risques du PGR** de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) (version 2.0) est vierge comme présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

### 3.3.3 Données issues du PSUR

Selon les données du dernier PSUR, couvrant la période du 22 mars 2021 au 21 mars 2022, l'exposition cumulée au cyclosilicate de zirconium sodique a été estimée à 78 840 patients-années dans le monde depuis sa mise sur le marché.

Au cours de la période couverte par ce rapport, le RCP de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) a été mis à jour pour inclure des informations concernant l'interaction médicamenteuse avec le tacrolimus (le tacrolimus doit être pris au moins 2 heures avant ou après LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique)). Des informations concernant la radio-opacité de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) notamment sur la possibilité d'interférer avec les procédures radiographiques et l'interprétation des résultats puisque le cyclosilicate de zirconium sodique peut être opaque aux rayons X.

### 3.4 Modification du parcours de soins

Le goût insipide, l'absence de sorbitol dans sa composition et son conditionnement en sachet sont susceptibles d'améliorer les commodités d'emploi de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique).

### 3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Dans l'indication évaluée

#### Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
STABILIZE-CKD (NCT05056727)	Etude de phase III, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée par placebo évaluant le cyclosilicate de zirconium sodique en complément d'un traitement par iSRAA (lisinopril ou valsartan) pour ralentir la progression de la maladie rénale chronique chez les participants atteints d'une maladie rénale chronique et d'hyperkaliémie ou présentant un risque d'hyperkaliémie.	2026
DIALIZE-Outcomes (NCT04847232)	Etude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo évaluant le cyclosilicate de zirconium sodique en prévention des risques d'événements liés à l'arythmie chez les participants en hémodialyse chronique souffrant d'hyperkaliémie récurrente.	2026

## 4. Discussion

Au total, la demande d'inscription de la spécialité LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) repose principalement sur les résultats de 4 études cliniques de phase III (ZS-003, ZS-004, ZS005 et DIALIZE) et d'une étude d'extension (ZS004E). Deux phases de prise en charge de l'hyperkaliémie ont été évaluées dans ces études, la phase de correction et la phase d'entretien.

**En phase de correction (sur 2 à 3 jours) :** l'efficacité de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) à la dose de 10 g 3 fois par jour (dose retenue par l'AMM pour la phase de correction) a été démontrée à partir des résultats suivants :

- dans l'étude **ZS-003**, randomisée, en double aveugle *versus* placebo : **différence significative du cyclosilicate de zirconium sodique à la dose de l'AMM (10 g 3 fois par jour) par rapport au placebo** sur le taux de patients présentant une kaliémie normalisée ([3,5 - 5mmol/L]) à 48 heures (respectivement 86 % *versus* 48 %,  $p < 0,001$ ) ;
- dans l'étude **ZS-004** (phase de correction non comparative) : les résultats ont rapporté que la kaliémie moyenne est passée de 5,6 mmol/L à 4,5 mmol/L 48 heures après la première dose de cyclosilicate de zirconium sodique 10 g 3 fois par jour (résultats exploratoires) ;
- dans l'étude **ZS-005 non comparative** : à la fin de la phase de correction, les résultats ont suggéré que le pourcentage de patients ayant une kaliémie normalisée ([3,5 - 5mmol/L]) a été de 78 % après 2 à 3 jours de traitement, après 2 à 3 jours de traitement par cyclosilicate de zirconium sodique à une dose de 10 g 3 fois par jour (résultats exploratoires).

**En phase d'entretien (jusqu'à 12 mois) :** un maintien de l'efficacité et de la prévention des récurrences d'hyperkaliémie aux doses de 5 g et 10 g de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) une fois par jour (doses retenues par l'AMM pour la phase d'entretien) a été démontrée à partir des résultats suivants :

- dans l'étude **ZS-003**, randomisée, en double aveugle *versus* placebo : **différence significative du cyclosilicate de zirconium sodique aux doses de l'AMM (10 g et 5 g une fois par jour)**

**par rapport au placebo** sur le nombre de jours passés en normokaliémie pendant les 12 jours de la phase d'entretien : 10,2 jours pour le groupe 10 g de ZS *versus* 8,2 jours pour le groupe placebo après ZS 10 g TID ( $p < 0,0001$ ) et 9 jours pour le groupe 5 g de ZS *versus* 6,0 jours pour le groupe placebo après ZS 5 g TID ( $p < 0,0001$ ) ;

- dans **l'étude ZS-004** avec phase d'entretien randomisée, en double aveugle *versus* placebo : **différence significative du cyclosilicate de zirconium sodique aux doses de l'AMM (10 g et 5 g une fois par jour) par rapport au placebo** sur :
  - la variation de la moyenne des moindres carrés de la kaliémie entre J8 et J29 :
    - 4,51 mmol/L avec 10 g par jour de ZS *versus* 5,06 mmol/L avec le placebo ( $p < 0,0001$ ) ;
    - 4,76 mmol/L avec 5 g par jour de ZS *versus* 5,06 mmol/L avec le placebo ( $p < 0,0001$ ).
  - le nombre de jours moyen de normokaliémie de J8 à J29 :
    - 13,9 jours avec 10 g par jour de ZS *versus* 7,4 jours avec le placebo ( $p < 0,0001$ ) ;
    - 13,4 jours avec 5 g par jour de ZS *versus* 7,4 jours avec le placebo ( $p < 0,0001$ ).
  - la proportion de patients normokaliémiques à J29 ou à la sortie d'étude :
    - 76,0 % avec 10 g par jour de ZS *versus* 47,6 % avec le placebo ( $p < 0,0001$ ) ;
    - 71,1 % avec 5 g par jour de ZS *versus* 47,6 % avec le placebo ( $p = 0,0018$ ).
- dans **l'étude ZS-004E** (extension de l'étude ZS-004 sur 11 mois), en ouvert, les résultats d'efficacité ont rapporté :
  - que la proportion de patients recevant du cyclosilicate de zirconium sodique et conservant une kaliémie moyenne inférieure à 5,1 mmol/L de J8 à J337 a été de 88,3 % ( $p < 0,0001$ ), sous l'hypothèse nulle qu'au maximum 50 % des patients étaient normokaliémiques ;
  - que la proportion de patients recevant du cyclosilicate de zirconium sodique et conservant une kaliémie moyenne inférieure à 5,5 mmol/L de J8 à J337 était de 100,0 % ( $p < 0,0001$ ), sous l'hypothèse nulle qu'au maximum 60 % des patients étaient normokaliémiques.
- dans **l'étude ZS-005** (jusqu'à 12 mois), en ouvert : du 3<sup>e</sup> au 12<sup>e</sup> mois de l'étude, le pourcentage de patients recevant du cyclosilicate de zirconium sodique avec une kaliémie moyenne inférieure à 5,1 mmol/L a été de 88,4 % (résultat exploratoire).

#### **En phase d'entretien chez les patients hémodialysés :**

- dans **l'étude DIALIZE**, randomisée, en double aveugle *versus* placebo : **différence significative du cyclosilicate de zirconium sodique par rapport au placebo** sur la proportion de patients répondeurs qui ont maintenu une kaliémie pré-dialytique entre 4,0 et 5,0 mmol/L lors de 3 des 4 intervalles inter-dialytiques (respectivement 41,2 % *versus* 1,0 %,  $p < 0,001$ ).

**En termes de tolérance**, le profil de sécurité de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) a été évalué dans l'ensemble des études de phase III. Il s'agit d'un traitement avec un profil de tolérance acceptable, principalement marqué par des problématiques d'hypokaliémie (4,1 % des patients dans l'ensemble des études avaient une valeur de la kaliémie inférieure à 3,5 mmol/L, qui a été résolue par un ajustement de la dose ou l'arrêt de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique)) et des événements liés à des œdèmes ou œdèmes périphériques (environ 10 % des patients dans l'ensemble des études). Sur le plan digestif et électrolytique, le profil de tolérance de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) semble acceptable.

#### **La portée de ces résultats est néanmoins limitée par les points suivants :**

- l'absence de comparaison directe par rapport aux autres résines échangeuses de cations, alors que cette comparaison était réalisable, qui ne permet pas d'évaluer de façon robuste l'apport de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) dans la stratégie thérapeutique de l'hyperkaliémie chez l'adulte. Il est toutefois à noter que, selon le laboratoire, l'intérêt d'un essai *versus* KAYEXALATE (polystyrène sulfonate de sodium) avait été discutée avec les autorités

d'enregistrement européennes mais cet essai n'a pas été réalisé en raison du mauvais profil de tolérance du KAYEXALATE (polystyrène sulfonate de sodium), notamment au niveau cardiaque, observé lors de la phase préliminaire de cet essai qui comparait le KAYEXALATE (polystyrène sulfonate de sodium) au placebo. Par ailleurs, aucune donnée comparative *versus* VELTASSA (patiromer) n'a été fournie compte tenu d'un développement concomitant ;

- l'absence de données sur des critères de jugement cliniquement pertinents de morbi-mortalité ;
- la sélection d'une majorité de patients inclus dans les études cliniques avec une kaliémie comprise entre 5,1 et 5,5 mmol/L ;
- l'absence de démonstration d'une meilleure tolérance, observance ou qualité de vie par rapport aux résines échangeuses de cations disponibles. La Commission a néanmoins mis en évidence la rapidité d'action de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) dès la 1<sup>ère</sup> heure suivant l'administration pour régulariser la kaliémie mais la portée de ce résultat est limitée par l'absence d'une démonstration statistique de cet effet. La Commission a également souligné que LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique), sous forme de poudre inodore, a l'avantage d'être insipide lorsqu'il est mélangé avec de l'eau et pourrait faciliter la prise de traitement par les patients, toutefois, aucune étude évaluant l'amélioration de l'observance sous LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) par rapport aux résines échangeuses disponibles n'a été effectuée.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) sur la réduction et la normalisation de la kaliémie chez les sujets adultes ayant une hyperkaliémie chronique ou dans les cas où la kaliémie peut être abaissée progressivement, c'est à dire hors traitement d'urgence de l'hyperkaliémie menaçant le pronostic vital. Néanmoins, l'impact supplémentaire de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie reste à démontrer.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) est un traitement de première intention pour le traitement de l'hyperkaliémie. Comme mentionné dans le RCP, lorsque la normokaliémie est obtenue en phase de correction, la prescription de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) peut être maintenue en phase d'entretien à la dose minimale efficace afin de prévenir la récurrence de l'hyperkaliémie.

La Commission souligne que, bien que LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) puisse avoir un goût insipide différent des autres résines échangeuses de cations et un conditionnement en sachet pouvant faciliter la prise pour les patients, aucune étude clinique comparative n'a été réalisée pour démontrer sa supériorité vis-à-vis des alternatives disponibles sur l'amélioration de l'observance ou de la qualité de vie. Il est à noter que LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) ne contient pas de sorbitol.

La Commission rappelle que LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique), au même titre que les résines échangeuses de cations, n'ont pas de place dans le traitement d'urgence de l'hyperkaliémie en raison de leur délai d'action.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les résines échangeuses de cations (KAYEXALATE, RESIKALI et VELTASSA).

## 5.3 Service Médical Rendu

- L'hyperkaliémie peut être responsable de troubles cardiaques qui engagent le pronostic vital du patient.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative de l'hyperkaliémie (limité à 72 heures) et à visée préventive des récurrences d'hyperkaliémie en traitement d'entretien au long cours.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans l'indication de l'AMM.
- Il s'agit d'un traitement de 1<sup>re</sup> intention de l'hyperkaliémie chez l'adulte, hors traitement d'urgence de l'hyperkaliémie menaçant le pronostic vital.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la sévérité des hyperkaliémies pouvant être responsables de troubles cardiaques graves ;
- de la fréquence des hyperkaliémies, notamment chez les patients insuffisants rénaux et insuffisants cardiaques ;
- du besoin médical partiellement couvert par les résines échangeuses de cations actuellement disponibles ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
  - de l'impact supplémentaire démontré sur la réduction et la normalisation de la kaliémie chez les sujets adultes ayant une hyperkaliémie chronique ou dans les cas où la kaliémie peut être abaissée progressivement ;
  - mais de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie ;

LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) 5 g et 10 g, poudre pour suspension buvable, est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) 5 g et 10 g, poudre pour suspension buvable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.**

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**



## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de l'efficacité de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) 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 ;
- d'un profil de tolérance jugé acceptable malgré la survenue fréquente d'événements indésirables liés à des œdèmes ;
- du goût insipide de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) et de l'absence de sorbitol dans sa composition qui, selon avis d'expert, pourraient favoriser respectivement l'observance et la tolérance chez les patients traités ;
- d'un besoin médical partiellement couvert ;

mais au regard :

- de l'absence de comparaison directe par rapport aux résines échangeuses de cations ;
- de l'absence de données sur des critères de jugement cliniquement pertinents de morbi-mortalité ;
- de la sélection d'une majorité de patients inclus dans les études cliniques avec une kaliémie comprise entre 5,1 et 5,5 mmol/L ;

**la Commission considère que LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) 5 g et 10 g, poudre pour suspension buvable, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hyperkaliémie chez l'adulte.**

## 5.5 Population cible

La population cible de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) correspond aux patients adultes présentant une hyperkaliémie chronique ou pouvant être abaissée progressivement.

En l'absence de données épidémiologiques disponibles dans cette indication, la population cible peut être approchée par le nombre de nouveaux patients adultes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de KAYEXALATE (polystyrène sulfonate de sodium) ou de RESIKALI (polystyrène sulfonate de calcium) en 2021, d'après une extraction réalisée sur les bases de données de l'Assurance Maladie (DCIRs). Cette approche se base sur l'hypothèse que les patients éligibles à ces autres résines échangeuses de cations aient un profil similaire à ceux éligibles à LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique). Elle sous-estime toutefois la population cible car elle ne prend pas en compte :

- le nombre de patients présentant une hyperkaliémie en milieu hospitalier et nécessitant un traitement par résine échangeuse de cation au cours du séjour hospitalier.

Ainsi d'après la base Open Medic, constituée des données issues des prescriptions délivrées en officines de l'Assurance Maladie en 2021, respectivement 178 299 et 19 004 personnes ont eu des délivrances de KAYEXALATE (polystyrène sulfonate de sodium) et RESIKALI (polystyrène sulfonate de calcium).

**La population cible de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) est estimée à 197 000 patients. Il s'agit d'une sous-estimation dans la mesure où la part des patients traités par**

**résines échangeuses de cation en milieu hospitalier au cours de leur séjour, ne peut être estimée.**

## **5.6 Demande de données**

Sans objet.

## **5.7 Autres recommandations de la Commission**

### **→ Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.