

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

VELTASSA (patiromer), résine échangeuse de cations



Intérêt clinique important dans la prise en charge de l'hyperkaliémie de l'adulte mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique

L'essentiel

- ▶ Veltassa a l'AMM dans le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte.
- ▶ Son efficacité a été démontrée sur la réduction et la normalisation de la kaliémie ainsi que sur la prévention des récurrences d'hyperkaliémie par rapport au placebo.
- ▶ Il n'existe aucune donnée sur des critères de jugement cliniquement pertinents de morbi-mortalité.
- ▶ Aucune comparaison directe n'a été réalisée par rapport aux autres résines échangeuses de cations ou aux diurétiques thiazidiques et de l'anse.
- ▶ Des incertitudes persistent sur la tolérance à plus d'un an.

Stratégie thérapeutique

- 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.
- Pour le traitement chronique de l'hyperkaliémie ou dans les cas où la kaliémie peut être abaissée progressivement, le régime alimentaire pauvre en potassium, les diurétiques thiazidiques ou les diurétiques de l'anse, les résines échangeuses de potassium par voie digestive et/ou le cas échéant, la diminution ou l'arrêt des médicaments hyperkaliémisants (inhibiteurs du SRAA) sont recommandés. Un traitement chronique vise à prévenir les récurrences d'hyperkaliémie en corrigeant les causes sous-jacentes modifiables (telles que les sources d'apport en potassium ou l'acidose métabolique) et en contrôlant la concentration sérique de potassium.
- Deux résines échangeuses de cations sont actuellement disponibles pour le traitement de l'hyperkaliémie : le polystyrène sulfonate de sodium (KAYEXALATE) et le polystyrène sulfonate de calcium (RESILAKI). Leur utilisation doit être interrompue si la kaliémie est < 5 mEq/L. Néanmoins, selon les experts, cette valeur seuil ne semble pas cliniquement adaptée dans la mesure où il s'agit de la valeur cible souhaitée. D'après l'avis d'experts, ces deux résines sont actuellement utilisées au long cours pour le traitement de l'hyperkaliémie.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
VELTASSA est un traitement de 1^{ère} intention pour le traitement de l'hyperkaliémie, au même titre que les autres résines échangeuses de cation disponibles. Veltassa contient du sorbitol dans le cadre du complexe contre-ion. KAYEXALATE et RESIKALI ont fait l'objet de mises en garde et précautions d'emploi lors de leurs associations avec du sorbitol (pour éviter la constipation) en raison de rares survenues de nécroses intestinales. Aucun cas de nécrose colique n'a été rapporté dans les études cliniques avec Veltassa. Néanmoins, 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.
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.

Données cliniques

- L'évaluation de Veltassa dans le traitement de l'hyperkaliémie repose sur les résultats de 2 études réalisées chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique modérée à sévère traités par inhibiteurs du SRAA (patients à risque d'hyperkaliémie chronique) et présentant une hyperkaliémie.

- Une étude de phase II, de recherche de dose, non comparative, randomisée, ouverte, a évalué l'effet hypokaliémiant du patiromer pendant une durée de 52 semaines chez 306 patients hypertendus atteints d'une néphropathie diabétique et traités par inhibiteurs du SRAA ($\pm$ spironolactone). Les patients éligibles hyperkaliémiques ont été stratifiés en fonction de leur taux de potassium sérique initial (kaliémie $> 5,0$ à $< 6,0$ mEq/L) puis randomisés dans chaque strate pour recevoir l'une des 3 doses initiales de patiromer en deux prises par jour. Les doses de patiromer ont été ajustées pour atteindre et maintenir les taux de potassium sérique comprises entre les valeurs cibles. Après 4 semaines de traitement, ou jusqu'à de la 1^{ère} titration de la dose si elle est survenue avant la semaine 4, une réduction significative du taux de potassium sérique (critère de jugement principal) a été observée dans chaque groupe de dose initiale quel que soit la strate, allant de $-0,35$ mEq/L pour les patients recevant la dose la plus faible à $-0,92$ mEq/L pour les patients recevant la dose la plus élevée ($p < 0,001$). Les diminutions du potassium sérique se sont maintenues pendant un an de traitement (critère secondaire analysé à titre exploratoire). A la 52^{ème} semaine de traitement, la majorité des patients ont atteint le taux de potassium sérique cible de $3,8$ à $5,0$ mEq/L.
- Une étude de phase III randomisée en simple aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance du patiromer chez des patients hyperkaliémiques (potassium sérique entre $5,1$ et $6,5$ mEq/L) atteints d'insuffisance rénale chronique et traités par doses stables d'inhibiteurs du SRAA. L'étude comportait deux parties successives : la partie A en simple bras de 4 semaines dont l'objectif était d'évaluer l'effet du patiromer chez des patients hyperkaliémiques ($n=243$) ; la partie B randomisée de 8 semaines, comparative versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer l'effet du retrait du patiromer sur le contrôle du potassium sérique, l'efficacité d'un traitement chronique par patiromer sur la prévention des récides d'hyperkaliémie et la tolérance versus placebo ($n=107$).
 Dans la partie A, la dose initiale de patiromer pouvait être ajustée dans le but de maintenir le potassium sérique entre $3,8$ et $< 5,1$ mEq/L. Après 4 semaines de traitement, la réduction moyenne du potassium sérique a été de $-1,01$ mEq/L (IC95% $[-1,07 ; -0,95]$; $p < 0,001$), avec une variation de $-0,65$ mEq/L dans la strate 1 (potassium sérique initial entre $5,1$ et $< 5,5$ mEq/L) et de $-1,23$ mEq/L dans la strate 2 (potassium sérique initial entre $5,5$ et $< 6,5$ mEq/L). Pour le critère secondaire d'efficacité, analysé à titre exploratoire, 76% des patients ont présenté un taux contrôlé de potassium sérique ($3,8$ à $< 5,1$ mEq/L) après 4 semaines.
 Dans la partie B, un nombre plus important de patients sous placebo est sorti prématurément de l'étude par rapport aux patients sous patiromer (42% contre 18%), du fait notamment de la survenue d'hyperkaliémie satisfaisant les critères de retrait prédéfinis de l'étude. La variation médiane du potassium sérique au cours des 4 premières semaines de la partie B (ou jusqu'à la 1^{ère} visite de la partie B au cours de laquelle le potassium sérique est en dehors de la fourchette cible) a été significativement plus importante dans le groupe traité par placebo que dans le groupe ayant poursuivi le traitement par patiromer : $+0,72$ mEq/L versus $0,0$ mEq/L, (IC95% $[0,46 ; 0,99]$; $p < 0,001$). Les mesures n'étant pas disponibles après que le potassium sérique a dépassé la plage cible de $3,8$ à $< 5,5$ mEq/L, les estimations de l'effet doivent être interprétées avec prudence. Les pourcentages de patients ayant présenté un taux de potassium sérique récidivant $\geq 5,1$ mEq/L et $\geq 5,5$ mEq/L au cours de la partie B ont été significativement plus élevés sous placebo (91% et 60%) que sous patiromer (43% et 15%), avec des différences absolues respectives de 48% et 45% ($p < 0,001$). Parmi les critères exploratoires, 44% des patients sous placebo et 94% des patients sous patiromer ont continué à recevoir un traitement par inhibiteur de SRAA à la fin de la partie B.
- Les données disponibles ont démontré l'efficacité de VELTASSA sur la réduction et le contrôle de la kaliémie après normalisation ainsi que sur la prévention des récides chez des patients hyperkaliémiques ($5,1$ à $< 6,5$ mEq/L) atteints d'une insuffisance rénale chronique, traités par inhibiteurs du SRAA et présentant plusieurs comorbidités, telle qu'un diabète de type 2 (57% à 100%), une insuffisance cardiaque (35% à 42%) et une hypertension (97% à 100%).
- Le profil de tolérance apparaît marqué par une fréquence importante d'événements indésirables (58%) et particulièrement par des événements gastro-intestinaux (constipation, nausées, diarrhée), une hypomagnésémie et une hypokaliémie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par VELTASSA est important.
- VELTASSA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hyperkaliémie de l'adulte, qui comprend les résines échangeuses de cation et les diurétiques.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 février 2019 (CT-16890)
 disponible sur www.has-sante.fr

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

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