



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 septembre 2022

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. VELTASSA (patiomer patiommer) (CT-19127) – Audition – Réévaluation SMR et ASMR

Pierre Cochat, Président.- On passe à une audition de VELTASSA. On fait rentrer tout le monde.

Madame Luzio, pour la HAS.- Madame Mallat ne peut assister à l'examen, mais elle est déjà déconnectée.

Pierre Cochat, Président.- OK. On fait rentrer les gens du laboratoire.

(Monsieur Rossignol, Monsieur Maillet et Madame Alfonsi rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour. Désolé du retard. On se voit pour l'audition concernant VELTASSA. Il y aura d'abord une présentation qui va être faite par notre chef de projet, ensuite vous aurez 15 minutes précises de temps de parole, ensuite on aura un temps d'échange.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour. Le laboratoire sollicite une audition suite à l'avis de la commission du 20 juillet 2022 concernant une deuxième demande d'inscription de la spécialité VELTASSA, qui est à base de patiommer en poudre pour suspension orale. Les revendications du laboratoire est un SMR important, limité aux patients adultes présentant une insuffisance rénale chronique non dialysée, associée à une insuffisance cardiaque ne pouvant pas recevoir de traitement par inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone, aux doses appropriées en raison d'une hyperkaliémie récurrente. Le laboratoire revendiquait une ASMR de niveau V dans la population revendiquée du SMR, et un SMR insuffisant dans les autres situations cliniques.

Pour rappel, la commission a examiné cette spécialité le 20 février 2019 et a octroyé un SMR important dans la globalité de l'AMM, c'est-à-dire le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte, et une 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. Le 20 juillet 2022, les conclusions étaient de maintenir les précédentes conclusions, faute essentiellement de nouvelles données assez robustes et comparatives qui pouvaient modifier l'appréciation précédente de la commission.

Voilà pour un résumé du dossier.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. C'est à vous.

Madame Alfonsi.- Bonjour. Je suis directrice de l'accès au marché dans les laboratoires Vifor France, et nous avons également autour de l'écran, pas autour de la table, le directeur médical, Serge Maillet, et le Professeur Rossignol. Professeur Rossignol, je vous laisse présenter.

Monsieur Rossignol.- Ma déclaration d'intérêt est liée au fait qu'en tant que spécialiste des essais cliniques dans le domaine cardiovasculaire et rénal, j'ai eu l'occasion, l'opportunité de

collaborer avec bon nombre des acteurs qui travaillent sur le spectre du continuum cardiovasculaire, dont Vifor. Sachant que pour le cas qui nous intéresse et celui du patiromer, j'ai activement participé à la recherche et développement sur cette molécule, étant d'une part investigateur, mais surtout ayant été membre de *Steering Committee* de deux essais cliniques avec le patiromer.

Madame Alfonsi. - Merci Professeur. Nous souhaitons, à travers les diapositives suivantes, citer les chapitres du projet d'avis sur lesquels nous souhaitons discuter avec vous. Puis nous aborderons dans un deuxième temps le besoin médical dans le traitement de l'hyperkaliémie. Nous reviendrons sur les données de tolérance de VELTASSA que nous avons versées dans le dossier. Enfin, nous synthétiserons les modifications que nous souhaitons voir apporter dans l'avis.

Nous avons demandé cette audition, car des éléments importants apportés dans le dossier de 2021 n'ont pas été retenus dans le projet d'avis. Ces éléments importants de tolérance sur lesquels nous allons revenir sont à placer dans le contexte du besoin médical et de la place de VELTASSA dans la stratégie thérapeutique.

En effet, et comme vous le voyez, on l'a repris au début de la diapositive, ces éléments importants de besoin médical sont apportés dans l'avis aujourd'hui. C'est clairement notifié qu'il y a un besoin à disposer de nouveaux médicaments efficaces et mieux tolérés dans le traitement de l'hyperkaliémie. Ce besoin a été aussi relayé par une association de patients, l'association France Reins, comme nous l'avons vu à travers la transcription.

Ce besoin médical non couvert fait le lien avec le deuxième point que nous souhaitons aborder à travers cette audition. Ce point concerne la tolérance de VELTASSA. Le projet d'avis, dont on dispose aujourd'hui pour l'année 2022, mentionne, comme dans le précédent avis de 2019, une incertitude quant à la survenue des cas nécrose colique, parce qu'il y aurait un manque de recul de notre produit. Or, dans le dossier qu'on vous a versé là, en 2021, on vous a fourni des données de suivi de pharmacovigilance, avec un recul d'utilisation de sept ans. Ces données, comme on va les revoir, confirment le profil de tolérance acceptable de notre produit.

Par ailleurs, vous le verrez, le profil de tolérance acceptable de VELTASSA est aussi mentionné dans les recommandations de l'ESC, qui sont mentionnées dans l'avis, mais dans l'avis, il n'est pas précisé ce profil de tolérance de VELTASSA.

Enfin, nous souhaitons revenir aussi sur l'ASMR, dont les conclusions sont inchangées par rapport à l'avis de 2019. Nous ne souhaitons pas aujourd'hui revenir sur le niveau V de l'ASMR, mais nous souhaiterions que la conclusion soit nuancée afin de tenir compte du bénéfice de VELTASSA en termes de tolérance. C'est un sujet qui nous semble important, comme on l'a vu compte tenu du besoin médical en termes de tolérance.

Si l'on rentre dans le détail de chacun de ces chapitres. Concernant le besoin médical, le projet d'avis, on voit ici, souligne à plusieurs reprises qu'il existe un besoin médical de disposer de nouveaux médicaments mieux tolérés, que les résines actuelles, avec lesquels il y a notamment un risque avéré de nécrose intestinale. Ces cas sont potentiellement fatals.

Je vais laisser, pour la partie recommandation, la parole au Professeur.

Monsieur Rossignol.- Je vous remercie. De fait, la Société européenne de cardiologie, en 2021, a positionné dans ses recommandations de diagnostic et de traitement de l'insuffisance cardiaque les chélateurs du potassium dans l'arsenal thérapeutique permettant de traiter l'hyperkaliémie dans le contexte de la plurithérapie que nous connaissons, qui est capable de sauver des vies, mais dont nous savons qu'elle est associée à un risque d'hyperkaliémie.

L'ESC rappelle néanmoins que, je cite, « les nouveaux chélateurs sont bien mieux tolérés », rappelant que, je cite encore, « le SPS, le KAYEXALATE ne doit pas être utilisé à moyen ou à long terme, car il peut provoquer de graves effets secondaires gastro-intestinaux, notamment une nécrose intestinale. » Je cite encore l'ESC, « le patiomer ou le SZC sont efficaces pour normaliser les taux élevés de potassium, maintenir la normokaliémie dans le temps et prévenir la récurrence de l'hyperkaliémie, et peuvent être envisagés pour le traitement de l'hyperkaliémie. »

De mon point de vue de prescripteur, cette différenciation entre les anciens chélateurs et les nouveaux chélateurs m'apparaît pertinente et importante à mentionner, dès lors que l'on parle de stratégie thérapeutique, tout particulièrement, comme l'écrit à nouveau l'ESC « pour normaliser les taux élevés de potassium, maintenir la normokaliémie dans le temps et prévenir la récurrence de l'hyperkaliémie. »

Enfin, rappelons que la *Food and drug administration* a émis une *blackbox*, précisément à cause du risque de nécrose colique pour le KAYEXALATE.

Madame Alfonsi.- Merci Professeur. Nous allons aborder maintenant, suite à cette mention spécifique pour le KAYEXALATE, la tolérance de notre produit VELTASSA. On dispose aujourd'hui d'un projet d'avis dans lequel est mentionnée une incertitude quant à la survenue de nécrose du fait de la présence de sorbitol dans la formulation de VELTASSA, et du fait d'un manque de recul sur notre produit. Nous souhaitons revenir sur ces deux points.

Tout d'abord, la présence de sorbitol, c'était important pour nous de vous rappeler que le rôle du sorbitol dans VELTASSA, c'est de stabiliser le complexe moléculaire de VELTASSA. De ce fait, le sorbitol n'est pas relargué du complexe, et il n'entre pas en contact de la muqueuse intestinale. De ce fait, l'irritation de la muqueuse est impossible. C'est à comparer avec les résines pour elles, le sorbitol est pris avec les résines pour un effet laxatif qui est recherché. Dans ce cas, on peut effectivement observer des irritations de la muqueuse qui peuvent entraîner des nécroses coliques. Il n'y a donc pas de risque d'événements indésirables liés à la présence de sorbitol dans la composition de VELTASSA, puisqu'il est encore une fois là pour stabiliser le complexe moléculaire, et il n'est pas relargué. Pour nous, le risque de survenir nécrose n'est pas fondé sur cette structure moléculaire. En plus, on verra que c'est confirmé en vraie vie, qu'il n'y a pas de cas de nécrose colique.

Pour faire suite à ce que je viens de dire, cette diapositive vous présente les données de résultats de tolérance, à la fois dans les études cliniques, mais aussi en vraie vie. Pour les données issues d'études cliniques, on les a vues dans le projet d'avis. Il y a bien des études cliniques avec 1 629 patients qui ont été traités. Ce qui est important pour nous, c'est de vous

montrer et de vous rappeler que dans ces données d'études cliniques, la majorité des événements indésirables, c'étaient des événements gastro-intestinaux, mais de nature légère à modéré. La survenue d'hypokaliémie était rare et aucun événement indésirable grave ou de décès n'a été attribué au cours de ces études cliniques.

Autre point, qui ne figure pas dans le projet d'avis, et qui est vraiment majeur pour nous, ce sont ces données de vraie vie. Il est cité le fait qu'on n'a pas de recul sur le produit. Je vous rappelle ce qui a été mis dans notre dossier de 2021, ce sont des données depuis la commercialisation de VELTASSA, depuis sept ans. Vous voyez que cela a été commercialisé en 2015. On a un recul avec une exposition sur plus de 68 000 patients/année. On voit avec ces reculs qu'il n'y a aucun événement, non seulement parmi les catégories qui ont été suivies à la demande du PRAC, mais aussi aucun cas de nécrose, et cela depuis sept ans. C'est important pour nous de revenir sur ce point, et de voir figurer ce point dans un avis qui mettrait à jour ces données de tolérance dont on dispose.

Professeure Rossignol, vous souhaitiez apporter des éléments complémentaires sur ces données de pharmacovigilance ?

Monsieur Rossignol.- Oui, un élément complémentaire. Là, vous faites état d'un suivi de pharmacovigilance sur 68 366 patients/année. De fait, j'ai été premier auteur d'un article publié en 2021 dans *Real World Outcomes* et qui justement mettait en parallèle les effets indésirables constatés dans les essais cliniques, et ceux déclarés dans la *database* de pharmacovigilance, en l'occurrence entre 2016 et 2019, qui représentait à l'époque 45 000 patients/année d'exposition. Nous avons montré dans cet article l'absence de nouveau signal de sécurité.

De mon point de vue de clinicien, c'est important de souligner la crainte des nécroses coliques avec le KAYEXALATE, mais cela n'a pas été observé dans l'essai clinique, ni dans la base de pharmacovigilance globale pour le patiomer.

Madame Alfonsi.- Merci, Professeur. Compte tenu des éléments que nous venons de vous exposer, nous souhaitons voir apporter les modifications suivantes dans l'avis de notre spécialité.

Notre première demande concerne le résumé de tolérance de VELTASSA. Aujourd'hui, le résumé dont on dispose dans le projet d'avis énonce trois choses : une fréquence de 58 % des événements indésirables, et nous ne retrouvons pas ce chiffre dans les études que nous vous avons soumises. Par ailleurs, il n'énonce pas l'intensité des effets indésirables. Enfin, nous n'avons pas dans ce projet d'avis le recul disponible dans la vie dont on dispose aujourd'hui, recul aujourd'hui de sept ans et qui correspond à plus de 68 000 patients/année, qui ont été traités. Notre demande, c'est de voir figurer ces éléments qui sont importants compte tenu du profil de tolérance des résines aujourd'hui disponibles sur le marché en France.

Le deuxième élément que l'on souhaite voir modifier concerne la place dans la stratégie thérapeutique. On a vu précédemment, présentées par le Professeur Rossignol les recommandations ESC. Elles sont aujourd'hui mentionnées dans l'avis, mais il n'est pas précisé que ces recommandations préconisent d'utiliser préférentiellement VELTASSA par rapport

aux autres résines. Ces recommandations précisent même que le patiromer est mieux toléré. Ce sont les recommandations qui le précisent. De plus, comme nous l'avons précédemment dit, nous avons ce recul de sept ans qui confirme l'absence de survenue de nécrose colite. Dans ce chapitre, nous souhaitons voir ajouter un paragraphe qui souligne l'intérêt de VELTASSA, mentionné dans ces recommandations de l'ESC 2021, et voir supprimer le paragraphe qui lie la présence du sorbitol à une incertitude de la survenue de nécrose colite.

Enfin, le dernier chapitre que nous souhaitons voir modifier, c'est l'ASMR. Nous demandons dans ce chapitre que la commission reconnaisse l'intérêt de VELTASSA en termes de tolérance. Cet intérêt permet de répondre en partie au besoin médical exposé dans la vie et disposer d'une molécule mieux tolérée.

Nous vous remercions pour votre écoute et bien sûr, nous sommes à votre disposition pour toute question sur cette audition et cette présentation.

Pierre Cochat, Président. - Bien, merci. On a d'ores et déjà une question de Hugues Blondon.

Hugues Blondon, membre de la CT. - Bonjour, j'interviens en tant que gastro-entérologue parce qu'en un peu plus de 30 ans de carrière, j'ai eu la chance de voir une fois une colite induite par le KAYEXALATE. J'avais eu, à l'occasion de cette colite, à revu un peu la littérature. Cela m'avait permis de constater que manifestement cette complication sur laquelle vous insistez beaucoup, est excessivement rare, qu'elle est rapportée sous forme de très courte série de cas, ou quelques cas cliniques, et que l'on a finalement assez peu de *data* sur son incidence, qui semble extrêmement faible.

La deuxième chose, c'est que si mes souvenirs sont bons, je parle de mémoire, les premiers cas ont dû être rapportés à la fin des années 90, alors que le KAYEXALATE était certainement utilisé depuis de nombreuses années auparavant. Effectivement, la question du recul dans le temps se pose pour un événement indéniable qui est extrêmement rare. Je voulais savoir ce que vous pensiez de ces points.

Madame Alfonsi. - Vous pensons que c'est important de signaler ces points, parce que la commission souligne à plusieurs reprises dans le projet d'avis qu'il y a un besoin médical en termes de tolérance, notamment du fait des rares cas, mais qui sont fatals, observés avec les autres résines. C'était important pour nous de revenir sur ce point parce que la commission, encore une fois, signale à plusieurs reprises, ce besoin médical en termes de tolérance. Professeur peut-être ?

Pierre Cochat, Président. - Vous dites « fatal ». Je ne sais pas s'il y a eu beaucoup de cas fatals.

Madame Alfonsi. - Il est cité « fatal » dans l'avis « parfois fatal ».

Hugues Blondon, membre de la CT. - Effectivement, tous les cas ne sont pas heureusement fatals.

Monsieur Rossignol. - Je peux rebondir sur les séries de cas qui ont été observés. Plus récemment, deux études issues d'une part des grandes *databases* de santé du Canada, et d'autre part suédoise, qui ont confirmé ce signal de *safety* à l'échelon populationnel. Par-delà

les premiers *case report* qui ont déclenché, j'imagine qui ont été à l'origine de la *Blackbox* émise par la FDA, des études populationnelles faites par des experts en épidémiologie, au Canada d'une part et en Suède d'autre part, ont confirmé ce signal de nécrose colique à travers les examens les codages de nécrose colique et des dispensations de médicaments dans ces systèmes de santé.

Pierre Cochat, Président.- Une autre question de Jean-Claude Daubert.

Claude Daubert, membre de la CT.- J'ai deux questions. La première s'adresse au laboratoire. Nous avons été très gênés dans toutes nos évaluations de VELTASSA par l'absence d'études comparatives entre VELTASSA et les comparateurs, en particulier le comparateur historique, le SPS. Cela nous gêne beaucoup pour évaluer réellement l'efficacité et la tolérance de votre produit. Qu'en est-il exactement ? Y a-t-il des études qui sont passées inaperçues, que nous n'avons pas vues, ou des études en cours ?

M. MAILLET.- Peut-être Patrick, peux-tu expliquer les points méthodologiques qui sont soulignés par rapport aux études comparatives et non comparatives.

Monsieur Rossignol.- Oui, bien sûr. Lorsque le programme de recherche et développement du VELTASSA a été conçu, ce sont des études qui ont été conçues contre placebo et il y a eu des études en ouvert, mais. Il y a eu des études contre placebo pour démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi dans le contexte d'un traitement prolongé des patients qui sont exposés au risque d'hyperkaliémies récurrentes, et pour lequel on ne dispose pas de comparateurs qui ont été évalués, testés dans cette prise en charge d'hyperkaliémie persistante récurrente.

Si on se rappelle par exemple le libellé de l'AMM du KAYEXALATE, il nous est dit que dès que le potassium est inférieur à 5, on doit l'arrêter. Là, dans les études du KAYEXALATE, des études avec le VELTASSA, on a comparé d'une part, en ouvert pour normaliser la kaliémie après, c'était des placebo *withdrawal* que la kaliémie était maintenue normalisée contre un placebo, et ce pendant quelques semaines dans certaines études, et la tolérance en ouvert sur des études de longue durée de 52 semaines.

En l'occurrence, il n'y avait pas, à mon sens, de comparateurs pertinents pharmacologiques, puisque dans la plupart des pays, le KAYEXALATE est utilisé de façon ponctuelle, en *on-off*, dès lors que le potassium est élevé et qu'on le donne. C'est ce qui explique, à mon sens, l'absence d'études comparatives, parce qu'il s'agissait de montrer qu'il s'agissait d'un produit sûr et d'un produit efficace.

Claude Daubert, membre de la CT.- C'est plus un commentaire qui s'adresse à Patrick Rossignol qui nous a montré tout à l'heure les commentaires qui étaient dans la marge des recommandations ESC sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Effectivement, ces commentaires sont très favorables au patiomer et à l'autre nouvel agent, en citant leur tolérance bien meilleure. Ceci dit, quand on regarde les recommandations elles-mêmes, et les médecins cliniciens ne regardent pas obligatoirement les commentaires, ils regardent surtout les recommandations qui sont bien encadrées dans les publications. Ces recommandations ont fait l'objet de discussions en comité de rédaction et d'une approbation par vote.

Ce que l'on voit là, c'est que dans les différentes indications aux situations cliniques qui sont évoquées, les *guidelines* parlent d'*approved potassium low* (*inaudible 2.28.28*) sans aucune précision. Les *guidelines* américaines qui ont été publiées cette année disent à peu près la même chose. Comment interprétez-vous faire ces recommandations qui sont finalement très conservatrices ?

Monsieur Rossignol.- Oui, d'une manière générale, je n'ai pas fait partie de ces comités de recommandations, et de vous à moi, j'en suis heureux, parce qu'ayant été très impliqué dans la recherche et développement, cela n'aurait pas été judicieux que je sois impliqué de quelque façon que ce soit. Il n'en reste pas moins que je participe à d'autres comités de recommandations pour d'autres molécules, pour lesquelles je ne participe pas à la recherche et au développement. Je sais que bien évidemment, les *guideliners* sont soucieux de prendre en compte la disponibilité des molécules dans tous les pays. On sait bien que le KAYEXALATE est disponible partout dans le monde.

Ce n'est pas encore le cas, et je parle de la France, du VELTASSA et du SZC en France. Cela l'est dans un certain nombre de pays d'Europe. Cela ne l'est pas partout. Les *guideliners* dans ma compréhension sont soucieux de dire : OK, utilisez les chélateurs du potassium, mais ils font preuve de pragmatisme et disent : dans un certain nombre de pays, pour telle ou telle raison, on sait bien que vous n'aurez pas accès dans l'immédiat, ou peut-être que vous n'aurez jamais accès au VELTASSA ou au SZC. Mais ils expliquent bien que pour eux, la préférence pour le NPS, c'est dans des situations très précises. Ils mettent en exergue les nécroses colites.

Mais de vous à moi, il y avait également la question de la surcharge hydrosodée apportée par la charge en sel. Ils font preuve de pragmatisme, ils disent dans : certains pays. D'ailleurs, si on parle de la France actuellement, on n'a pas accès au VELTASSA ni au SZC. Alors que fait-on ? Mais il n'en reste pas moins que des essais cliniques conduits dans les plus hauts niveaux de qualité, ce que l'on attend de façon contemporaine, y compris contre placebo, ont montré la sécurité et l'efficacité. Je pense que si j'avais été évaluateur de *guidelines*, ce qui est très différent de celui d'une agence réglementaire, j'aurais mis en exergue cette différence de paramètres, même si n'y a pas d'étude comparative, à l'instant présent.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Serge Kouzan.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- J'aimerais poser une question.

Pierre Cochat, Président.- Après, il n'y aura pas de temps, Patrick. Je suis désolé, ou l'un des deux, mais il reste 24 secondes.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- J'ai levé la main depuis le début et je n'ai pas accès au tchat.

Pierre Cochat, Président.- Alors, vas-y, Patrick. Tant pis pour Serge, désolé. Mais vas-y Patrick, comme tu étais expert.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je voulais revenir sur les comparateurs cliniquement pertinents. On a parlé du KAYEXALATE. Je suis un peu étonné d'entendre que le KAYEXALATE

est arrêté, bien que ce soit dans les RCP quand c'est inférieur à 5, parce que la pratique des néphrologues n'est pas du tout celle-là. Il y a beaucoup de patients insuffisants rénaux qui sont sous KAYEXALATE, ce qui permet de maintenir la kaliémie dans des zones tolérables. Le fait qu'il y ait cette erreur dans le RCP, cela devrait être changé.

D'autre part, il y a aussi le RESIKALI. Cela aurait pu être un comparateur. Cela évite d'avoir une surcharge sodée et cela aurait pu être comparé. D'autre part, on avait insisté sur un autre comparateur possible, c'était les diurétiques, les diurétiques de l'anse. Il n'y a pas eu d'étude comparative utilisant cela.

Une autre remarque, c'est qu'il y a du sorbitol. Je veux bien que cela fasse partie de la structure, mais dire que le sorbitol, même si cela fait partie de la structure, n'entre pas en contact avec la muqueuse intestinale, si cela fait partie de la structure, le sorbitol doit bien entrer en contact. Maintenant, je ne suis pas totalement convaincu de cet argument pour dire qu'il n'y a strictement aucun risque.

Le dernier point sur lequel je voulais insister, c'est qu'on a dans le dossier très peu de données sur la patabilité du patiomer en comparaison avec les autres résines. En termes de qualité de vie, d'observance de traitement, on n'a pas tellement de données sur ce point qui est finalement un point sur lequel les associations de patients insistent à juste titre.

Pierre Cochat, Président. - Une réponse très rapide, s'il vous plaît.

Monsieur Rossignol. - Je peux peut-être juste répondre à la question sur la tolérance et l'observance. Il y a des données qui sont dans l'étude AMETHYST sur 52 semaines de suivi qui montrent que plus de 90 % des patients ont pris le traitement pendant un an. Je suis certain que ce ne serait pas le cas si l'on prenait du KAYEXALATE tous les jours pendant un an, dans ma propre expérience.

En l'occurrence, c'est celle d'un essai clinique. Ils ont pu s'assurer d'un maintien dans plus de 90 % des cas, de la prise de patiomer pendant un an chez des patients qui étaient ceux du profil recherché.

Patrick Niaudet, membre de la CT. - Etait-ce en une seule ou plusieurs prises ?

Monsieur Rossignol. - Cela variait selon les moments. De mémoire, dans AMETHYST, c'était en deux prises par jour à cette époque. Dans un deuxième temps, on est passé à une seule prise par jour au cours d'un programme de recherche et développement.

Madame Alfonsi. - Si je peux compléter à propos des données au long cours avec les résines. J'ai relu la transcription de l'audition d'il y a deux ans à laquelle avait participé, il me semble, un membre de l'ANSM qui avait précisé qu'il n'y avait pas de données qui documentent l'utilisation chronique des résines et que tant qu'il n'y aurait pas ces données, leur RCP ne serait pas revu. Il ne me semble pas que le RCP des résines a été revu avec des nouvelles données disponibles qui pourraient confirmer qu'il y a des données qui documentent l'utilisation chronique des résines.

Monsieur Rossignol.- Je fais écho à cela. À ma connaissance, la dernière fois que je m'étais renseigné sur l'évolution du RCP du KAYEXALATE, c'était suite à quelques cas en pédiatrie. À ma connaissance, il n'y a pas d'étude, quelle qu'elle soit qui montrent que le KAYEXALATE permet de maintenir le potassium normal. Il y a un usage et tous en tant que néphrologues, cela nous arrive de le prescrire et, mais en l'occurrence, personne n'a montré et rapporté que la prescription de KAYEXALATE permettait de maintenir la kaliémie.

À titre personnel, j'ai rapporté une étude parue dans NDT il y a deux ans, dans laquelle, en reprenant des données de registres, en l'occurrence, c'était en hémodialyse, 70 % de nos patients étaient traités par résine chélatrice du potassium, prescrite parce qu'ils étaient en hyperkaliémie. C'était ce qui a été prescrit. En prenant trois mois de suivi de ces patients, on avait beau augmenter les doses de résine, on avait beau baisser la teneur en potassium du bain et ils restaient tout de même hyperkaliémiques. NDT, j'ai été premier auteur de cet article paru, je crois, il y a quatre ans, maintenant.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. On va mettre un terme à la discussion. Merci de votre présentation et de vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

(Monsieur Rossignol, Monsieur Maillet et Madame Alfonso quittent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Patrick, je suis entièrement d'accord avec ce que tu as dit.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est sûrement mieux toléré, probablement mieux toléré, mais ils ne démontrent pas.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Il n'a pas la patalogie dont tu as parlé. Ils ne s'en servent pas non plus, alors que c'était un créneau à mon avis. Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voulais poser une question de méthodo-pharmaco-épidémiologique, parce que quand un évènement secondaire est rare, il faut un certain nombre de patients pour que le premier apparaisse. J'ai déjà vu cela dans ma vie antérieure avec des médicaments super bien développés, et qui ont eu des hépatites après les 100 000 ou 200 premières prescriptions.

En fait, la question que je voulais poser, c'est : quelle est la fréquence des nécroses sous KAYEXALATE ? Et si l'on connaît cette fréquence, combien faut-il d'exposition de ce médicament du VELTASSA pour affirmer de manière relativement confortable qu'il n'y a pas d'évènements rares ?

Pierre Cochat, Président.- J'avoue que je me suis posé la même question. Je n'ai pas la réponse. Les nécroses sous KAYEXALATE, c'est tout de même quelque chose de rarissime. Au début, il l'a présenté comme un problème bien connu qui limitait l'utilisation du KAYEXALATE. En 35 ans de néphrologie, je n'en ai pas vu une seule. Patrick, je ne sais pas si tu en as vu non plus. On ne représente pas tout, je suis d'accord, mais on avait eu tout de même eu beaucoup de malades sous KAYEXALATE.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ce n'est pas faute d'en avoir prescrit.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est clair.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Pendant la discussion, j'ai lu un papier dans la littérature canadien, qui disait qu'il y avait en 2012, mais 85 cas dans la littérature.

Pierre Cochat, Président.- 85 ? C'est pas mal tout de même.

Francis Bonnet, membre de la CT.- C'était un papier qui datait de 2012.

Pierre Cochat, Président.- C'est sûr que c'est le facteur limitant du KAYEXALATE. Il n'y a pas de discussion. Mais ce n'est pas non plus extrêmement fréquent. Je ne sais pas ce que vous pensez de cet échange. J'ai trouvé qu'il n'a pas non plus apporté beaucoup à la discussion. Je ne le trouve pas. Notre avis était de maintenir l'avis initial de la CT.

Michel Clanet, Vice-Président.- N'y a-t-il pas peut-être un ou deux points à mettre à jour sur la pharmacovigilance de façon factuelle ?

Claude Daubert, membre de la CT.- Sur les premières pages de revendications, il y avait des demandes qui semblaient acceptables.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Tout à fait, cela n'oblige pas à changer l'ASMR.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je parlais du SMR et de l'ASMR, les remarques on peut en rediscuter. Je suis d'accord avec Michel pour la pharmacovigilance.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ils n'ont pas demandé de modification de l'ASMR.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Si.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ils ont demandé que dans l'ASMR, on modifie le texte concernant la tolérance, mais ils n'ont pas demandé que l'on passe d'une ASMR V à une ASMR IV. Ils ont dit : on accepte l'ASMR V.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est vrai.

Clémence Basse, membre de la CT.- C'était surtout le mot « cas fatal ». C'était du lexique, c'était le vocabulaire qui les dérangeait.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est pour utiliser ensuite, les textes dans leur publicité pour le produit.

Pierre Cochat, Président.- On ne va peut-être pas reprendre toutes les formulations. Peut-être que la nouvelle rédaction que l'on peut proposer sera soumise à Jean-Claude et Patrick qui avaient été experts. Qu'en pensez-vous ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- OK.

Clémence Basse, membre de la CT.- Mettre qu'il y a « des cas sévères, dont fatal », mais pas tous fatals, ou quelque chose comme cela.

Pierre Cochat, Président.- Oui. On reprendra la formulation.

Un chef de projet pour la HAS.- Je vous propose effectivement d'un peu plus nuancer et apporter un peu plus les conclusions du PSUR, mais qui sont d'attester qu'il n'y a pas de signaux pendant une certaine période. Rappeler aussi que c'est un produit qui n'était pas disponible en France. Ce sont des données qui sont issues des autres pays. On nous propose effectivement de nuancer un peu à la tolérance.

Pierre Cochat, Président.- Tu as quelque chose à nous montrer ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, notamment vu qu'ils veulent modifier tout de même le libellé de l'ASMR, je veux tout de même que vous ayez connaissance. Au moins ce libellé qui concerne l'ASMR. Là, ils ne veulent pas, comme le disait Monsieur Claret, modifier l'ASMR, mais rajouter : « Il existe un besoin médical à disposer de nouvelles formes échangeuses de cations efficaces et mieux tolérées. » Mais c'est ce qui est écrit dans le besoin. « Le profil de tolérance acceptable de VELTASSA démontré dans les essais cliniques et a été confirmé dans le suivi de pharmacovigilance à l'international. » Si vous êtes d'accord pour rajouter cela.

Pierre Cochat, Président.- Ou cela me paraît adapté.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Il y a un problème qui m'avait tout de même un peu choqué, c'est que dans les essais cliniques, on passe d'une à deux administrations par jour, et dans le RCP, c'est une administration par jour. J'ai tout de même un peu de mal à comprendre comment une seule administration par jour maintient une normokaliémie.

Pierre Cochat, Président.- Oui, parce que cela agit sur le contenu digestif. Malheureusement, on ne peut pas agir sur le RCP.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour les autres observations, comme convenu, je les ferai lire rapidement à Monsieur Niaudet et Professeur Daubert. Merci.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Très bien. Merci.