



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 mai 2025

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.

Examen – Inscription – VELTASSA 8,4 g et 16,8 g (hyperkaliémie) (patiromer) (CT-21026) - VIFOR FRANCE

M. Le Pr COCHAT, Président.- VELTASSA, avec une contribution de l'association France REIN et l'expertise de Patrick et Sylvie.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, Monsieur Facon et Madame Minard-Colin ne pouvant pas assister à l'examen de ce dossier, compte tenu de leurs liens.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous allez réévaluer une nouvelle demande d'inscription pour la spécialité VELTASSA, patiromer, qui est une résine échangeuse de cations en traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte et, plus récemment, chez les adolescents de 12 à 17 ans. Depuis l'AMM, en 2017, la Commission avait évalué cette spécialité et a voté à deux reprises un ASMR important pour traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte, une ASMR 5 et pas d'ISP. Depuis cette évaluation, la Commission a évalué LOKELMA dans la même indication en avril 2024 et a octroyé un ASMR IV. La Commission a sollicité une nouvelle évaluation de cette spécialité VELTASSA. Et le laboratoire, en même temps, a de nouvelles revendications, à savoir un ASMR important pour le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte, dans une indication restreinte de l'AMM, puisque nous n'avons pas les données, une ASMR 4 dans la stratégie thérapeutique au même titre que LOKELMA pas d'ISP. Ainsi qu'une réévaluation des CCP, à savoir uniquement les chélateurs potassiques par voie digestive.

Par rapport aux précédentes évaluations, pour rappel, en 2019, les données disponibles avaient démontré une efficacité sur la réduction et la normalisation de la kaliémie et sur la prévention des récives d'hyperkaliémie versus placebo, chez des patients à haut risque d'hyperkaliémie insuffisants rénaux chroniques, stade modéré à sévère, avec des comorbidités de type diabète, de type insuffisance cardiaque et/ou hypertension artérielle, et traités par inhibiteurs du système rénine-angiotensine aldostérone, inhibiteur d'ISRAA.

Les deux essais phase 2 et phase 3 avaient néanmoins des limites. Tous deux n'avaient pas de comparaison directe versus CCP, alors que c'était faisable. L'utilisation du VELTASSA était parfois hors AMM, en termes de posologie et de fréquence d'administration. Et il n'y avait pas de démonstration d'un impact sur la morbi-mortalité ni de démonstration d'une meilleure tolérance, notamment à long terme, et, surtout, d'une meilleure observance.

En 2022, le laboratoire a demandé une nouvelle évaluation d'une indication restreinte chez les patients à haut risque d'hyperkaliémie, insuffisants rénaux, insuffisants cardiaques et qui ne pouvaient pas recevoir de traitement inhibiteur d'ISRAA aux doses appropriées, qui, pourtant, sont recommandés à visées cardio et néphroprotectrices, en raison d'une hyperkaliémie récurrente. Et les données étaient peu robustes et il n'y avait pas de nouvelles données qui pouvaient modifier les conclusions de la Commission.

Parmi les autres médicaments évalués dans la même indication, nous avons les résines échangeuses de potassium traditionnelles, que sont le KAYEXALATE et les autres polystyrènes sulfonate de sodium, ainsi que le RESIKALI et, plus récemment, le LOKELMA. Toutes ont un SMR important, une ASMR V, sauf le LOKELMA qui a une ASMR IV, dans la stratégie

thérapeutique de prise en charge chez l'adulte. Le LOKELMA n'est actuellement pas commercialisé.

Concernant les données disponibles fournies par le laboratoire, nous avons deux essais d'efficacité, tous deux randomisés, encore une fois, versus placebo, sans comparaison versus CCP. Le premier est une étude de phase III, randomisée en groupes parallèles, double aveugle et multicentrique, chez 900 patients qui présentaient une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée et traités par inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone. Le critère de jugement principal portait sur la variation moyenne de la kaliémie entre les deux groupes, VELTASSA versus placebo. La différence était statistiquement significative, avec une différence de 0,10 mmol/L. Mais l'on peut s'interroger sur la quantité d'effets et la pertinence clinique de ce résultat.

Les critères de jugement secondaire étaient hiérarchisés et patiomer par VELTASSA était supérieur au placebo sur l'ensemble de ces critères. En particulier, le délai avant le premier épisode d'hyperkaliémie, le nombre d'épisodes d'hyperkaliémie, la sévérité, etc. Je laisserai le Professeur Sylvie Chevret repréciser les limites, en plus de cette quantité d'effets et de cette significativité clinique, notamment, sur le schéma d'études en retrait, des amendements multiples et une statistique retenue.

Une autre étude d'efficacité, l'étude AMBER, de phase II, a démontré la capacité du VELTASSA à poursuivre le traitement par spironolactone à douze semaines chez des patients adultes insuffisants rénaux chroniques qui présentaient une hypertension artérielle qui justifiait un traitement par spironolactone. Les critères de jugement secondaire étaient exploratoires. Encore une fois, on est versus placebo. La taille de l'effet pour le critère de jugement principal était discrètement inférieure à celle prévue pour le calcul de la taille de l'étude.

Le laboratoire rapporte également des données d'utilisation, à savoir une étude de palatabilité, donc une étude randomisée comparative, cette fois, qui compare la palatabilité de VELTASSA versus LOKELMA, versus KAYXALATE et RESIKALI. Ce sont des limites à ces résines traditionnelles, KAYXALAT et RESIKALI, en termes de palatabilité et, vraisemblablement d'observance. Et les patients étaient randomisés pour recevoir l'une des six séquences possibles. L'étude était en cross-over, alternant entre les trois groupes de spécialité. Ils remplissaient un questionnaire qui notait quatre critères de palatabilité. A été défini un score composite global rationnel de palatabilité et ce score était supérieur pour le LOKELMA par rapport au cahier KAYXALATE et RESIKALI, avec une différence significative. En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre LOKELMA et VELTASSA. Nous sommes dans une étude de palatabilité, les traitements ont été goûtés, mais non ingurgités, donc nous n'avons pas de données sur la tolérance qui pourrait aussi favoriser l'observance de ces traitements.

Ensuite, nous avons une autre étude fournie par le laboratoire, qui a une méthodologie très discutable. Il s'agit d'une étude de cohortes en vie réelle, de tolérance et rétrospective, qui compare néanmoins 10 000 patients sous VELTASSA à près de 20 000 patients sous LOKELMA, appareillés selon un score de proportion qui incluait des comorbidités cardio-vasculaires et des traitements, en particulier, interférant avec les inhibiteurs d'ISRAA. Ils ont observé un risque augmenté d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'œdème majeur et de décès

chez des patients traités par LOKELMA. En précisant que le LOKELMA apporte 800 mg de sodium pour 10 g de LOKELMA, avec une posologie initiale à 10 grammes trois fois par jour pendant 24 à 72 heures, et une posologie d'entretien à 5 grammes par jour. Donc, le LOKELMA, comme le KAYXALATE apporte du sodium.

Cette étude est rétrospective, elle a un niveau de preuves méthodologiques qui est très discutable, avec de nombreux biais. En particulier, des biais de confusion résiduelle. On ne savait pas la sévérité de l'insuffisance cardiaque, la fraction d'éjection, le stade NYHA, etc., le stade modéré ou sévère de la maladie rénale chronique, la quantité de protéinurie, la sévérité de la kaliémie initiale etc. n'étaient pas prises en compte.

Enfin, parmi les données disponibles, il y a des données comparatives versus KAYXALATE qui n'ont pas été rapportées par le laboratoire, mais que l'on peut retrouver après une recherche bibliographique. C'est une étude randomisée en cross-over avec un washout de deux semaines multicentrique et en ouvert, qui compare le VELTASSA à 7,8 grammes par jour, 2 sachets par jour, versus le KAYXALATE une cuillère mesurée. C'était chez des patients hémodialysés, donc la prise se faisait les jours sans dialyse et les effectifs sont faibles à 50 patients en hémodialyse chronique. On observait la moyenne hebdomadaire de la kaliémie pré-dialytique. Elle était effectivement plus abaissée sous VELTASSA et KAYXALATE, mais avec une efficacité supérieure sous KAYXALATE versus VELTASSA. Et, parmi les critères secondaires, était observée l'observance et cette efficacité était plus importante, malgré le moins d'observance sous KAYXALATE en termes de doses non prises, de doses manquantes. Cette étude a, certes, ses limites en termes d'effectifs limités. Les doses, par ailleurs, de VELTASSA et de KAYXALATE étaient fixées. Les apports exogènes alimentaires n'étaient pas contrôlés, mais comme dans toutes les autres études qui ont été présentées par ailleurs.

Les points de discussion qui pourraient être abordés, on l'a évoqué, la quantité d'effets de VELTASSA, notamment dans l'étude BACHMOND, cette pertinence clinique sur ce critère de jugement principal, ces données d'efficacité qui sont versées par des comparateurs non actifs, sauf peut-être, la dernière présentée qui montre une efficacité en faveur du KAYXALATE, malgré une moindre observance. On a des données de palatabilité qui sont intéressantes, mais nous n'avons pas de démonstration d'un impact sur la morbi-mortalité, l'organisation des soins, ni la qualité de vie.

En termes de tolérance, il a été décrit, avec d'autres chélateurs potassiques, les résidus traditionnels qui sont associés à du sorbitol, en particulier des complications digestives graves qui pourraient être peut-être la nécrose gastro-intestinale, l'ischémie digestive, la perforation intestinale, mais des complications qui sont malgré tout rarissimes. Dans le pire, concernant VELTASSA, sur la dernière période, il y a quatre perforations intestinales qui sont suivies dans le PGR comme risque important potentiel, sans qu'il soit possible d'affirmer avec certitude un lien de causalité. Par ailleurs, dans les données cumulatives, nous avons deux cas spontanés, de nécrose gastro-intestinale et deux cas d'ischémie digestive, avec, après interrogation du laboratoire, une imputabilité qui est dite possible pour trois des cas, mais des données et des informations peu nombreuses.

À surveiller, également, le VELTASSA est une résine échangeuse d'ions de potassium contre calcium, donc surveillance du métabolisme phosphocalcique, surveillance des cas d'hypercalcémie. Et à noter, comme on l'a évoqué, l'absence de rétention hydrosodée par rapport au LOKELMA, qui peut être intéressante.

On souhaitait également discuter des comparateurs cliniquement pertinents. Le laboratoire au même titre que ce qu'il avait retenu pour l'évaluation de LOKELMA, souhaitait retenir uniquement les résines échangeuses de potassium et le LOKELMA. Donc, KAYEXALATE, RESIKALI, LOKELMA, ces trois résines. Néanmoins, on s'interrogeait sur les diurétiques hypokaliémisants, diurétiques de l'anse et diurétiques kaliémiques et le bicarbonate de sodium per-os, qui sont, par ailleurs, cités dans les recommandations internationales KDIGO 2024, dans la prise en charge de la maladie rénale chronique et l'hyperkaliémie. À savoir au même stade de la stratégie thérapeutique, une utilisation appropriée des diurétiques et le bicarbonate pour correction de l'acidose métabolique.

Le Professeur Patrick Niaudet abordera la question sur les modalités d'administration, qui sont notées dans le RCP. Enfin, on précise encore une fois que le VELTASSA est réservé dans les cas où la kaliémie peut être abaissée progressivement. Nous ne sommes pas dans le cas de traitement d'hyperkaliémie menaçante ou de traitement d'urgence, en raison de son délai d'action, qui est de quatre à six heures. Et je vais laisser la parole au professeur Patrick Niaudet et au professeur Sylvie Chevret, ainsi qu'à l'Association France Rein.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. On va commencer par l'association France Rein.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. - France Rein est une association agréée qui compte 11 000 adhérents, 600 bénévoles et 200 représentants des usagers. Voilà les financements des années précédentes consolidés. On va voir le détail pour 2024 dans la diapositive suivante. La nature de la contribution, c'est une contribution qui reprend une enquête datant de 2021, avec 33 questions. Il y a eu 354 réponses complètes, avec un profil de moyenne d'âge de 65 ans, des femmes à 43 %, hommes à 57 %, 146 patients dialysés, donc 41 %, et 208 patients non dialysés, 59 %.

La pathologie, décrivez l'impact de votre vie familiale et, en synthèse, c'est un impact sur le conjoint et l'entourage, l'inquiétude permanente, les contraintes alimentaires, la limite des visites à la famille, des douleurs, la perte d'emploi, des effets indésirables, des examens médicaux et de l'insomnie. Ensuite, il y a les comorbidités rapportées. Il y a de l'hypertension artérielle, du diabète, de l'insuffisance cardiaque et d'autres comorbidités. L'impact sur la vie quotidienne de la pathologie sur les aidants, ils sont inquiets parce qu'ils voient bien que la personne nécessite une prise en charge lourde. C'est l'alimentation et la fatigue. Et c'est la charge mentale des aidants en fonction, évidemment, du patient qui est à accompagner.

Les éléments de qualité de vie avec les comparateurs cliniquement pertinents. Selon vous, pourquoi avez-vous fait un épisode d'hyperkaliémie alors que vous étiez sous traitement ? 100 % des patients concernés mentionnaient que le dosage était insuffisant ou qu'ils ne prenaient pas le traitement en raison du goût. 86 % étaient sous KAYEXALATE, 80 % expriment des critiques envers le traitement actuel. Sur les 46 patients non dialysés, 85 % ont déclaré

être sous KAYEXALATE, 13 d'entre eux, soit 28 %, avaient fait une crise d'hyperkaliémie au cours des 12 derniers mois. Dont deux au moins quatre crises, un au moins trois crises, six au moins deux crises et quatre au moins une crise. Le patiromer présente l'avantage de ne pas contenir de sodium et évite donc d'induire une surcharge hydrosodée chez les patients insuffisants cardiaques ou rénaux. Des cas d'œdème sont fréquemment rapportés avec le LOKELMA. Et l'hyperkaliémie est un facteur de risque majeur de mortalité.

Les axes d'amélioration de la qualité de vie avec le nouveau traitement. En termes d'acceptabilité et d'observance du fait de l'absence de goût et de facilité de dosage, l'absence de sodium pour les malades ayant une tendance à la rétention hydrosodée, moins de risques d'œdème, moins de risques d'avoir à arrêter d'autres traitements, des effets indésirables rares ou supportables. Et, à efficacité comparable, il est indispensable de disposer de plusieurs médicaments sur le marché pour permettre de s'adapter aux caractéristiques du patient et aux différents profils.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup, Catherine. Patrick ?

M. Le Pr NIAUDET, membre de la CT. - Comme vous le savez, la kaliémie se situe entre 3,5 et 5 millimoles par litre et l'on parle d'hyperkaliémie lorsque le chiffre dépasse 5,5 millimoles par litre. Le risque vital apparaît pour des chiffres supérieurs à 6,5 millimoles par litre, avec des troubles du rythme cardiaque et, éventuellement, un arrêt cardiaque, donc mortel. Ce risque est plus important lorsque l'hyperkaliémie se développe de façon aiguë. Et c'est dans ces situations-là qu'il y a un réel danger vital immédiat. Par contre, lorsque l'hyperkaliémie apparaît de façon progressive, chronique, elle est mieux tolérée. Cette situation est particulièrement fréquente dans la maladie rénale chronique et en cas d'insuffisance cardiaque. Ce qui est un peu paradoxal, c'est que les drogues qui inhibent le système rénine angiotensine aldostérone et qui sont utilisées dans ces situations-là pour ralentir la progression entraînent elles-mêmes une augmentation de la kaliémie.

Ce qui nous intéresse ici, c'est lorsque la kaliémie peut être abaissée progressivement, c'est-à-dire qu'elle se situe entre 5,5 et 6,5 millimoles par litre. Ce ne sont pas les situations d'urgence où le traitement est différent. Lorsque la kaliémie peut être abaissée progressivement, on utilise un régime alimentaire pauvre en potassium. Éventuellement, le bicarbonate de sodium en cas d'acidose métabolique associée. Les diurétiques thiazidiques ou diurétiques de l'anse, en particulier, chez les patients en insuffisance cardiaque ou lorsque la fonction rénale le permet. Les résines échangeuses de potassium sur lesquelles on va revenir. Éventuellement, la diminution ou l'arrêt des inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone.

La molécule qui nous intéresse ici est le patiromer, qui est un polymère organique qui échange du calcium contre le potassium dans le colon. Le patiromer contient du sorbitol comme agent stabilisant, 4 grammes de sorbitol pour 8,4 grammes de patiromer. Ce qu'il est important de noter, c'est que c'est un délai d'action de 4 à 7 heures après la prise. Et que ce n'est donc pas un traitement de l'hyperkaliémie aiguë menaçante.

Comme l'a dit Anne-Laure, les comparateurs cliniquement pertinents, ce sont les diurétiques thiazidiques ou les diurétiques de l'anse, sauf en cas d'insuffisance rénale sévère. Les autres résines, KAYEXALATE, RESIKALI, LOKELMA, éventuellement le bicarbonate de sodium en cas d'acidose associée.

Rapidement, les données disponibles. La première étude, OPAL-HK, est une étude en simple aveugle sur 4 semaines, chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique de degré 3 ou 4 et chez lesquels une hyperkaliémie est apparue sous inhibiteur du système rénine angiotensine. La baisse de la kaliémie a été en moyenne de 1,23 mEq/l pour ceux ayant une kaliémie entre 5,5 et 6,5 mEq/l. Et, dans la phase suivante, après arrêt du patiromer, remplacé par le placebo, on observe une augmentation de la kaliémie de 0,72 mEq/l.

Une autre étude, AMETHYST-DN, est une étude sur 52 semaines d'efficacité et de tolérance chez des patients diabétiques de type 2, hypertendus et insuffisants rénaux chroniques, sous inhibiteur du système rénine angiotensine et chez lesquels la kaliémie était supérieure à 5 mEq/l. La baisse de la kaliémie a été significative de 0,35 mEq/l lorsque la kaliémie était entre 5 et 5,5. Et la baisse est plus importante, de 0,92 mEq/l, pour les patients ayant une kaliémie entre 5,5 et 5,9 mEq/l. Il est intéressant de noter que, lorsque la kaliémie est peu élevée, la baisse sous patiromer est plus basse que lorsque la kaliémie est plus importante.

L'étude DIAMOND est une étude multicentrique en double aveugle versus placebo qui a évalué l'effet du patiromer sur la kaliémie chez les patients en insuffisance cardiaque qui présentaient ou avaient présenté une hyperkaliémie supérieure à 5 mEq/l. Et la différence de variation moyenne de la kaliémie entre les deux groupes n'a été que de 0,10 mEq/l, ce qui est significatif, mais dont on peut se poser la question sur la pertinence clinique. Ce qui est assez surprenant, c'est que, dans cette étude, la kaliémie moyenne dans les deux groupes était de 4,6 mEq/l à l'inclusion et que 60 % des patients environ dans les deux groupes avaient des kaliémies normales. Et quand on sait que la baisse de la kaliémie est d'autant plus importante que la kaliémie au départ est plus élevée, il n'est pas très surprenant de voir ces résultats. Sylvie reviendra sur la méthodologie et la pertinence de cette étude.

L'étude AMBER est une étude randomisée versus placebo chez des patients qui ont une insuffisance rénale entre 25 et 45 ml/min de clearance et atteints d'hypertension artérielle résistante, traitée par spironolactone. Et l'on voit qu'après trois mois, 66 % du groupe placebo, contre 86 % des patients du groupe recevant le patiromer, étaient maintenus sous spironolactone. Ceci est significatif.

Un des gros problèmes des résines échangées de potassium, ce sont le goût et la palatabilité. Cette étude APPETIZE est une étude en simple aveugle randomisée en crossover qui a évalué la préférence du patiromer par rapport aux LOKELMA, KAYEXALATE ou RESIKALI. En bleu on a le LOKELMA, en beige le patiromer et en vert, soit RESIKALI, soit KAYEXALATE. Et l'on voit que la palatabilité est bien meilleure avec patiromer et LOKELMA.

Quand on compare le patiromer versus KAYEXALATE chez les patients en hémodialyse, on voit que la baisse de la kaliémie est plus importante sous KAYEXALATE, 4,5 plus ou moins 0,75, versus 5, plus ou moins 0,54, sous patiromer. Alors que sans aucune résine, la kaliémie était

de 5,17. Par contre, la compliance, l'observance du traitement est bien meilleure sous patiromer, alors que sous KAYEXALATE, 10,8 % des doses n'étaient pas prises, versus 2,4 % des doses sous patiromer. Donc, le KAYEXALATE est plus efficace en termes de baisse de la kaliémie, mais la tolérance est moindre et la compliance est moindre qu'avec le patiromer. Et ceci se voit également sur une autre étude qui étudie la baisse de la kaliémie sous KAYEXALATE avec les deux doses de 15 et de 30 grammes versus le patiromer 8,6 et 16,8. Et l'on voit que la réduction de la kaliémie est nettement plus importante sous KAYEXALATE que sous patiromer.

Du point de vue de la tolérance, ce sont surtout des troubles digestifs, diarrhées, constipation, nausées, une hypomagnésémie chez 5,3 % des patients, mais qui n'est jamais sévère, et quatre cas d'hypercalcémies qui ont été rapportés, ce qui invite à surveiller la calcémie, surtout lorsque la dose de patiromer est élevée. Enfin, le patiromer contient du sorbitol comme agent stabilisant, comme on l'a dit précédemment. Il y a un risque de perforation intestinale chez les patients ayant ou ayant eu des troubles gastro-intestinaux sévères. Quatre cas ont été rapportés. Mais, dans ces observations, le lien de causalité reste discutable.

En conclusion, il est indiscutable que le patiromer est efficace dans le traitement de l'hyperkaliémie modérée, en comparaison au placebo. Moindre efficacité que le KAYEXALATE, mais une bonne tolérance et une palatabilité acceptables, peu différentes de celles de LOKELMA et meilleures que celles du KAYEXALATE.

J'aimerais discuter le RCP, qui propose les liquides ou aliments mous possibles en termes de compatibilité pour remplacer l'eau. Si l'on regarde la liste de ces liquides et aliments proposés, leur teneur en potassium varie entre 77 et 245 mg pour 100 g de ce liquide ou aliment, ce qui est quand même assez paradoxal quand on l'utilise pour baisser la kaliémie.

En conclusion, étant donné ces résultats et, en particulier, en termes de palatabilité comparable à celles de LOKELMA, je pense qu'un alignement pour l'ASMR me paraît justifier. Voilà mes conclusions.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci, Patrick. Sylvie ?

M^{me} Le Pr CHEVRET. - Je vais simplement parler de l'essai DIAMOND, qui a été conduit chez les insuffisants cardiaques qui recevaient un traitement inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone. C'est un essai multicentrique qui était très ambitieux. Mais je vais, d'abord, parler de quelque chose dont vous n'avez pas parlé et qui me pose quand même question, qui est qu'il s'agit d'un schéma de retrait. C'est-à-dire que le patiromer est donné à tout le monde au départ, puis l'on compare, ensuite, la poursuite du patiromer à son arrêt. Et je considère que ce n'est pas du tout la même chose que d'avoir pris des malades naïfs et d'avoir comparé l'efficacité du patiromer versus le placebo. Notamment, vous le voyez, parmi les 1 195 patients qui sont rentrés dans la phase de run-in, qui ont reçu le patiromer, il y en a 26 %, plus de 26 %, qui ont été exclus. Et, notamment, pour la plupart, c'est parce qu'ils ont eu un échec du traitement. Et je pense que vous semblez l'oublier. Cela me semble à garder en tête. Ce que l'on mesure, c'est ce qu'il se passe quand on arrête et non ce qu'il se passe quand on le prend. Premier point.

Deuxième point, c'était un essai, au départ, très ambitieux, qui avait choisi comme critère de jugement le délai survenu d'une mortalité de cause cardio-vasculaire ou d'une hospitalisation de cause cardio-vasculaire. Donc, un critère composite, qui nécessitait l'inclusion de 2 388 sujets pour espérer observer 844 événements. Les inclusions ont eu lieu dès avril 2019. Et, en juin 2021, le 23 juin très exactement, il y a eu un amendement qui a été lié, soi-disant, à un défaut de recrutement, puisque vous voyez qu'en deux ans, ils n'ont inclus que 878 des 2 388 sujets qu'ils espéraient obtenir. Et c'est devenu une variation moyenne de la kaliémie.

Donc, le critère que l'on vous présente est un critère qui a été modifié une fois que tous les malades étaient inclus. En réalité, ce qui n'est pas clair dans le dossier, c'est qu'ils ont arrêté les inclusions le lendemain, le 24 juin. Et ils disent qu'ils ont tronqué les données après cette date, soi-disant parce que les centres avaient une levée d'aveugle. Ce n'est pas très clair du tout s'il y avait une levée d'aveugle, puisque je pensais qu'il n'y avait pas d'analyse réalisée. Toujours est-il que les données sont tronquées après le mois de juin. Et donc, on dispose d'une analyse sur les 878 randomisés, qui est basée sur un critère de jugement principal qui a été modifié la veille de l'arrêt des inclusions.

Ils ont postulé une différence sur la variation moyenne de la kaliémie, à la semaine 54, de 0,116, ce qui nécessitait deux groupes de 410 sujets, donc un peu en dessous de l'effectif effectivement d'ores et déjà inclus. Donc, je me suis demandé si ce n'était pas plutôt un calcul de puissance qu'ils avaient fait. Ils ont fait un modèle linéaire à effet mixte qui est ajusté sur la région, c'est le facteur de stratification du brage au soir. Et ils ajustent sur le potassium à l'inclusion, cela peut se comprendre, puisque c'est la variation moyenne que l'on veut estimer. Mais pourquoi ajuste-t-on aussi sur le statut T2DM et sur la clearance, cela n'est pas explicité dans le dossier.

Il y avait cinq critères de seconde hiérarchisés, c'est aussi pour cela que l'on m'a interrogée, je pense, et pas pour les changements de protocole, même si c'est ce qui m'a vraiment ennuyée. C'est parce qu'il y en a deux qui utilisaient comme statistiques un win ratio. Pour ceux que cela intéresse, pour faire vite, on m'a déconseillé de vous l'expliquer aujourd'hui, vous verrez le détail dans mon rapport. La seule chose que je vais retenir, ce sont les limites de ces méthodes.

Comme il y a une hiérarchie et que l'on quantifie le bénéfice sur les critères qui sont hiérarchisés, mais uniquement sur ceux que l'on n'arrive pas à utiliser pour départager les deux groupes de traitement, il s'avère que la plupart du poids de l'effet qui est mesuré sur ces critères hiérarchisés quantifiés par un win ratio porte sur les deux dernières composantes, qui sont a priori les moins stringentes. C'est-à-dire le nombre d'épisodes d'hyperkaliémie supérieurs à six ou à cinq. Et pareil sur le score RAASI.

Le point positif est qu'il s'agit d'un essai en double aveugle, avec un bénéfice qui est démontré sur son critère principal et les cinq critères de jugement secondaire. Les points négatifs, selon moi, sont de ne pas oublier qu'il s'agit d'un schéma de retrait. Et que l'on n'a donc qu'une vision partielle de l'efficacité du produit, puisque l'on a exclu 26 % de sujets qui étaient en échec. On a juste une mesure de l'effet à l'arrêt du médicament chez des malades qui répondaient initialement. On a un amendement extrêmement tardif, dont il faut supposer

qu'il n'a pas été construit uniquement sur la base des résultats qui avaient été recueillis sur les 878 malades d'ores et déjà inclus. Un effet qui est démontré, uniquement, préférentiellement sur des critères biologiques. Le délai de décès cardio-vasculaire compte très peu dans la démonstration. Et, enfin, sur ce critère de réduction de la kaliémie, la taille de l'effet est quand même modeste. Je vous rappelle que le calcul d'effectif escomptait une moyenne de différence de 0,116. C'est 0,097. Donc, c'est plus petit que ce qui était escompté. Voilà pour cet essai.

On a trouvé un autre essai sur le patiromer versus le KAYEXALATE, qui n'est pas présenté dans le dossier, qui était un essai en croisé, donc un vrai essai en cross-over. Que veut dire le mot cross-over ? Cela veut dire que l'on croise, que l'on randomise ces traitements A puis traitement B ou traitement B puis traitement A. Mais avec l'objectif de comparer B à A. Et pour tirer profit de cet essai croisé, on mélange les deux périodes, sous réserve, bien sûr, du respect de deux hypothèses qui ne sont pas évaluées dans le dossier. C'est la limite du papier qui a publié cet essai. D'une part, il faut que l'état des patients soit exactement le même au début de la période 1 et 2. D'autre part, il ne faut pas d'effet rémanent de la première prise A ou B en période 1 sur la période 2. Ceci est géré par un « washout » de deux semaines, à savoir une période où les patients ne reçoivent rien en espérant, d'une part, qu'ils vont retrouver leur état initial avant la période 1 et, d'autre part, qu'il n'y a pas d'effet rémanent (« carryover effect »). Ces deux hypothèses pourraient être testées mais ne le sont pas. Si on croit au respect de ces deux hypothèses de ce schéma et de la situation de ces malades hémodialysés, il y a un bénéfice du KAYEXALATE sur le patiromer.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci Sylvie. Clara ?

M^{me} le Docteur LOCHER, membre de la CT. - Je voudrais revenir sur un amendement tardif car c'est extrêmement embêtant. D'une part, on passe d'un critère clinique à un critère biologique et, d'autre part, on a un calcul d'effectif qui – je ne sais pas sur quelle hypothèse il repose – comme « par hasard » fait qu'on a besoin quasi exactement de patients disponibles au moment du changement de critère de jugement. Donc ma question est, y a-t-il des hypothèses qui sont étayées par des données externes ? Ou n'est-ce pas du tout justifié ? Et si tel est le cas, il devient très difficile de considérer que c'est un essai confirmatoire. On passe complètement sur des données qui sont exploratoires et qui ne permettent pas d'interpréter avec certitude la taille d'effet que l'on observe.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Je n'ai pas d'éléments de réponse pour ta deuxième question. Pour la première, quand même, je précise que le critère biologique est complètement reconnu. Parce que le critère clinique serait l'arrêt cardiaque. Donc, on préfère agir en amont et agir sur la kaliémie, dont on sait qu'elle est assez bien corrélée et que c'est l'une des principales causes de mortalité. Donc, en l'occurrence, je crois qu'il y a vraiment un consensus parmi les néphrologues et, probablement, les réanimateurs, pour considérer que l'on traite la kaliémie, effectivement.

M^{me} le Docteur LOCHER, membre de la CT. - Oui, le critère est pertinent. Par contre, la taille d'effet qui leur a permis d'estimer qu'il fallait certains patients...

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

M^{me} le Docteur LOCHER, membre de la CT.- D'où sort-elle ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas.

M^{me} le Docteur LOCHER, membre de la CT.- Je n'ai pas accès au protocole. Et, pour une raison que je ne comprends pas, je n'ai pas non plus accès à l'ESAP sur le site de l'EMA.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sylvie ou Patrick ont-ils un élément de réponse à la deuxième question de Clara ?

M^{me} Le Pr CHEVRET.- Dans le protocole, ils disent de regarder l'ESAP. Dans l'ESAP, ils donnent ce que j'ai recopié, les hypothèses. Mais on ne sait pas d'où cela vient, ce n'est pas écrit. Ils disent que cela a été basé sur telles hypothèses.

M^{me} le Docteur LOCHER, membre de la CT.- Ils donnent les hypothèses quantitatives, mais sans dire à partir de quels éléments elles ont été retenues.

M^{me} Le Pr CHEVRET.- Je trouve que cela ressemble à un calcul de puissance à l'envers, en réalité. C'est la démonstration, avec les données qu'ils avaient, d'un effet sur la kaliémie.

M^{me} le Docteur LOCHER, membre de la CT.- C'est ce que l'on appelle du harking.

M. Le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Sur la taille de l'effet, mon hypothèse est que la majorité des patients, 60 % des patients, avaient une kaliémie normale.

M^{me} Le Pr CHEVRET.- En plus, oui.

M. Le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Et que la baisse de la kaliémie est moins importante chez un patient qui a une kaliémie normale que lorsqu'il a une véritable hyperkaliémie. Donc, je ne suis pas étonné de la taille de l'effet qui est assez faible, dans la mesure où ils ont inclus des patients qui n'avaient pas d'hyperkaliémie. Ce qui est un peu surprenant comme essai.

M^{me} Le Pr CHEVRET.- Je me suis, justement, demandé pourquoi ils n'avaient pas plutôt choisi un nombre d'épisodes d'hyperkaliémie, puisqu'ils l'ont mis dans les critères secondaires.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je pense que leur critère de sélection des patients, c'était plus la filtration glomérulaire que la kaliémie. Cela explique que l'on ait des patients qui aient des filtrations glomérulaires dans la fourchette souhaitée, mais avec des kaliémies trop normales.

M^{me} Le Pr CHEVRET.- Oui, mais pourquoi n'ont-ils pas choisi... Ce traitement vise, quand même, à éviter d'avoir des hyperkaliémies, non ? Ou n'ai-je pas compris ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais cet effet, ils ne l'ont pas démontré. Le fait d'éviter de voir apparaître d'hyperkaliémies, non, je ne crois pas.

M^{me} Le Pr CHEVRET.- Si, c'est le premier critère secondaire hiérarchisé, c'est le délai d'hyperkaliémie supérieur à 5,5.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, exact. Tu as raison.

M^{me} Le Pr CHEVRET.- Et le nombre d'hyperkaliémies sont, dans le win-ratio, sur le quatrième critère secondaire hiérarchisé. Mais, comme il est noyé en fonction des seuils 5-6, 6-6,5, j'ai eu l'impression que ce n'étaient pas les épisodes les plus graves, c'est-à-dire supérieurs à 6,5, qui contribuaient à montrer une différence. Je ne sais pas si une hyperkaliémie supérieure à 5,5 est satisfaisante pour vous. C'était un peu le sens de ma question, aussi.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'aurais envie de dire que oui, mais je ne sais pas ce qu'en pense Patrick.

M^{me} Le Pr CHEVRET.- Vous n'avez pas tellement discuté ce que je vous ai dit sur le schéma de retrait. Selon moi, on a vu cela dans les maladies chroniques de l'intestin, je pense, ce n'est quand même pas la même chose, en termes de niveau de démonstration. On est en train de voir ce qu'il se passe quand on l'arrête, non ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord avec toi.

M^{me} Le Pr CHEVRET.- C'est peut-être pour cela qu'ils avaient une kaliémie normale au début aussi.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne me rappelle pas si l'on avait déjà cela avec LOKELMA. Je ne sais pas si quelqu'un s'en souvient, mais je ne me le rappelle pas.

M. Le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Je ne crois pas.

M^{me} Le Pr CHEVRET.- Moi non plus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne crois pas non plus. Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je me demandais comment valoriser un traitement qui apparaît quand même inférieur, finalement, au traitement de référence. Notamment, cette étude en cross-over versus KAYEXALATE, il est vrai que c'est interpellant.

M^{me} Le Pr CHEVRET.- D'autant qu'elle n'est pas dans le dossier.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu as complètement raison.

M. Le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Cette étude n'est pas le dossier. C'est une première chose. D'autre part, ce qu'il faut savoir, c'est que c'est surtout le problème de la palatabilité qui est majeur. Parce que, d'expérience, les oublis ou les arrêts de traitement de KAYEXALATE, c'est majeur chez les patients insuffisants rénaux. Si l'on a des traitements où il n'y a que 2,2 % de prises oubliées, par rapport à 20 %, cela évite des épisodes d'hyperkaliémie importants.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce n'est pas ce qui est montré, Patrick. Parce qu'avec une prise moins importante et une moins bonne observance, il y a une meilleure efficacité globale. Donc, c'est un peu paradoxal.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, d'accord. Mais je suis d'accord avec ce qu'a dit Patrick, ce qui compte, ce sont les abandons de traitement. Et il y a un nombre considérable d'abandons de traitements sous KAYEXALATE. On le dit tous, il n'y a pas plus efficace que le KAYEXALATE. Globalement, il est vrai que c'est un médicament extrêmement efficace, mais absolument immangeable. Les enfants ne sont pas inclus, mais si tu savais le calvaire que c'est pour le faire manger aux enfants, c'est terrible. Pour nous, le fait que l'on ait une efficacité même moindre l'emporte sur la palatabilité.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je comprends l'idée, d'accord.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est majeur. C'est du plâtre. Le KAYEXALATE, c'est du plâtre qui a mauvais goût, pour résumer.

M^{me} Le Pr CHEVRET.- Pourquoi ne l'ont-ils pas mis dans les critères de jugement hiérarchisés ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord.

M^{me} le Docteur LOCHER, membre de la CT.- Et inversement, ce n'est pas la question qui est posée par l'essai, en réalité.

M^{me} Le Pr CHEVRET.- Ils ne l'ont pas comparé au KAYEXALATE. Ils auraient pu faire un essai comparatif au KAYEXALATE, pour savoir s'il y avait moins d'arrêts. Ce n'est pas la question posée par l'essai.

M. Le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Mais il n'y a pas eu non plus d'étude versus KAYEXALATE avec LOKELMA. Et LOKELMA, pour les problèmes d'observance, on a donné une ASMR 4. C'est donc un peu logique que le laboratoire revienne vers nous en demandant l'alignement.

M^{me} Le Pr CHEVRET.- Mais dans l'essai croisé, ils montrent que le KAYEXALATE fait mieux.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On est d'accord. Mais quand tu le fais en connaissance de cause, tu ajustes ton traitement en fonction de cela. On sait que c'est moins efficace, donc on l'adopte.

M. Le Pr NIAUDET, membre de la CT.- On en donne un peu plus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- C'est repris par l'association. Même sous KAYEXALATE, il y a des crises. Sur les 46 patients non dialysés, 85% ont déclaré être sous KAYEXALATE et ils ont des crises d'hyperkaliémie au cours des 12 derniers mois, avec un goût qui est insupportable. Donc, effectivement, s'ils ne doivent pas prendre le traitement, ça ne sera pas

efficace. Même s'il est plus efficace sur le papier au niveau de l'essai, dans la vraie vie ce ne sera pas le cas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est cela : quand il est pris, il est plus efficace.

M^{me} Le Pr CHEVRET.- Il y a une mesure de la tolérabilité dans l'essai en cross-over contre le KAYEXALATE qui montre en moyenne 6,9 versus 6 pour le KAYEXALATE, ce qui n'a pas l'air d'être démesurément mieux au niveau des données dont on dispose. La seule différence que je vois dans les données, ce n'est pas sur les effets secondaires digestifs, ni sur la tolérabilité sur laquelle vous insistez beaucoup, c'est – il s'agit peut-être d'un effet indirect – sur le nombre de prises manquées. Mais, comme cela n'a pas l'air d'avoir de répercussions sur la kaliémie, puisque, de toute façon, le KAYEXALATE fait mieux, cela m'intéresse un peu. Je trouve dommage de se baser sur quelque chose qui n'est pas démontré dans les données.

M. Le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Le problème, c'est dans la vraie vie. Dans la vraie vie, le KAYEXALATE est très mal pris. On s'est occupé, Pierre et moi, de patients qui arrivent en dialyse avec des kaliémies qui nous font une peur pas possible, parce que le traitement est mal pris. Si l'on a un traitement correctement suivi, on n'aura pas ces épisodes d'hyperkaliémie menaçante.

M^{me} Le Pr CHEVRET.- Il faut espérer que le critère d'efficacité ne conduise pas à plus d'hyperkaliémie.

M. Le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Mais cela ne se voit pas dans les essais.

M^{me} Le Pr CHEVRET.- C'est un essai de retrait. Donc, on a exclu les malades qui ne répondaient pas. Je le répète. J'ai l'impression que vous ne voyez pas ce que je veux dire.

M. Le Pr COCHAT, Président. Si, on a compris.

M^{me} Le Pr CHEVRET. Cela veut donc dire qu'il y a un flou, quand même, sur l'efficacité de ce produit.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Pour aller dans le sens de Sylvie, on a l'impression que vous, cliniciens qui maniez les traitements et qui entendez les difficultés de certains patients, j'insiste sur certains, vous challengez les résultats, puisque c'est l'étude de retrait. Donc, cela évalue plutôt la dépendance du traitement ou l'absence de persistance de l'effet au retrait. Ce sont des études en croisé qui, malgré l'observance difficile, mais qui est incluse dans la mesure de l'effet traitement, montrent que cela fait moins bien que le challengeur. Donc, c'est embêtant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, je vais être obligé d'arrêter la discussion. Je suis d'accord avec ce qui vient d'être dit. Désolé pour Hugues et Albert, mais il est déjà 13 heures et l'on reprend 13 heures 30. Je propose que l'on passe au vote. Le bureau était favorable à un alignement sur LOKELMA, qui était important IV. Mais je vous laisse à vos choix.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Il y a 19 voix pour pas d'ISP. Concernant le SMR, il y a 16 voix pour un portant, 2 voix pour insuffisant, 1 voix pour modéré. Et concernant l'ASMR, il y a 9 voix pour V et 8 voix pour IV.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Donc, pas d'ISP et important V.

Un chef de projet pour la HAS.- Pierre, dans le projet d'avis, souhaitez-vous que nous mettions dans les CCP les diurétiques de l'anse ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, je crois que nous les avons écartées pour LOKELMA. Il faut que nous soyons alignés de la même façon pour les CCP, pour vraiment avoir la même chose que pour LOKELMA.

Un chef de projet pour la HAS.- OK.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Pierre, je ne suis pas vraiment d'accord, parce que les diurétiques sont des comparateurs. Je n'étais pas d'accord, déjà, avec LOKELMA. Mais, dans l'insuffisance cardiaque, ce sont des comparateurs. Et c'est uniquement lorsque la fonction rénale est très altérée. Et, dans toutes les recommandations, les diurétiques sont considérés.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais je ne les placerais pas comme comparateurs. Je trouve que ce sont des lignes qui sont un peu différentes. De plus, ce ne sont pas des comparateurs. Si l'on admet que ce sont des comparateurs, ils ne s'adaptent pas à toutes les indications de l'hyperkaliémie dont on parle. Je suis d'accord avec toi. Mais je trouve que cela ne couvre pas tout le champ des hyperkaliémies que l'on traite. Pour l'insuffisant rénal pur et dur, comme ceux que l'on voit en pédiatrie, le diurétique n'est pas un comparateur. C'est pour cela, ce n'était pas homogène. Ce n'est un comparateur que dans certaines sous-populations, dont on ne parle pas dans l'évaluation. Donc, globalement, je n'étais pas favorable au fait de le retenir comme comparateur, comme pour LOKELMA.