



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 juillet 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.

Audition - Inscription - VELTASSA 8,4 g et 16,8 g (hyperkaliémie) - CT-21026

M. Le Pr COCHAT, Président.- On fait rentrer Vifor.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Juste avant de les faire rentrer, pour ce dossier, il y a le départ de Madame Minard-Collin.

(Aude Alfonsi, Serge Maillet, Pr Patrick Rossignol rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs dames de Vifor. Merci de nous rejoindre pour la réévaluation de VELTASSA qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes de présentation et 10 minutes d'échange avec la CT.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit de VELTASSA, patiromer, qui est une résine échangeuse de calcium qui a l'AMM dans le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte et les adolescents. Cette spécialité avait été évaluée à trois reprises par la commission avec des conclusions qui restaient stables inchangées, à savoir un SMR important uniquement chez l'adulte, la spécialité n'a pas encore été évaluée dans l'indication pédiatrique, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP. La préévaluation a eu lieu fin mai. Le laboratoire revendique une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique au même titre que LOKELMA, qui est un agent chélateur du potassium récent également qui a été évalué l'année passée par la commission.

Si l'on rappelle les dernières conclusions de la commission et notamment les arguments pour l'ASMR V, il a été conclu qu'une efficacité avait été démontrée sur la réduction et la normalisation de la kaliémie ainsi que sur la prévention des récurrences d'hyperkaliémie, mais versus placebo lors des premières études détaillées dans l'avis de CT de 2019. Le laboratoire a apporté de nouvelles données en faveur d'un effet de VELTASSA par rapport, toujours au placebo, sur le contrôle de la kaliémie chez des patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée, traités par inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone, néanmoins avec une quantité d'effets qui était modeste, et une pertinence clinique qui restait très discutable sur le critère de jugement principal de l'essai DIAMOND. Cet essai avait fait l'objet de discussions, notamment en regard d'un schéma d'études en retrait et de biais méthodologiques avec de multiples amendements au protocole.

Le laboratoire a présenté également des nouvelles données comparatives toujours versus placebo qui ont démontré la capacité de VELTASSA à faciliter la prise de spironolactone chez des patients avec hypertension artérielle résistante à 12 semaines de traitement. Nous avons des données de palatabilité qui, cette fois, étaient comparatives versus les résines traditionnelles KAYEXALATE et RESIKALI qui pouvaient suggérer l'hypothèse d'une meilleure adhérence au traitement sans toutefois démontrer clairement une observance. Les données de palatabilité conféraient un avantage au traitement.

L'absence de sodium dans la composition de VELTASSA est également un avantage en termes de tolérance sur le plan de la rétention hydrosodée, à mettre néanmoins en parallèle avec l'apport calcique de la spécialité. Je rappelle, comme noté dans l'avis, que 8,4 grammes de

VELTASSA apportent 1,6 gramme de calcium et donc une charge calcique qui n'est pas négligeable.

Enfin, nous n'avions pas de données comparatives robustes versus les traitements actuellement disponibles qui voulaient démontrer la supériorité de l'efficacité de VELTASSA ou du moins l'équivalence d'efficacité. Nous avons retrouvé une étude en *cross-over* qui comparait le VELTASSA au polystyrène du sodium, l'équivalent du KAYEXALATE. Elle montrait un bénéfice du VELTASSA en regard de contrôle de la kaliémie chez ces patients dialysés, avec toutefois une observance qui était meilleure avec le VELTASSA. Ces résultats sont néanmoins à discuter étant donné les posologies des chélateurs de potassium qui étaient fixes et des doses d'équivalent KAYEXALATE qui pouvaient être relativement élevées par rapport à ce qu'on peut faire en pratique clinique chez ces patients en hémodialyse chronique. Les patients recevaient jusqu'à trois cuillères mesures les jours sans dialyse dans cette étude.

Enfin, il y avait quelques incertitudes sur les données de tolérance à long terme, notamment en rapport avec la teneur en sorbitol de la spécialité, et pas de démonstration sur des critères durs de morbi-mortalité et de qualité de vie.

Je vais laisser la parole au laboratoire. Je vous remercie.

M^{me} ALFONSI.- Merci beaucoup. Bonjour, messieurs le Président et le vice-président ainsi que la cheffe de projet et les membres de la commission. Merci beaucoup de nous recevoir. C'est important pour nous. Je voudrais nous présenter rapidement avant de rentrer dans le détail de la présentation. Je suis directrice de l'accès au marché chez Vifor. Je suis accompagnée de mon collègue Serge Maillet.

M. MAILLET.- Bonjour à tous. Je suis directeur médical chez Vifor.

M^{me} ALFONSI.- Et du professeur Rossignol, qui est néphrologue et professeur de thérapeutique.

M. ROSSIGNOL.- Bonjour à tous.

M^{me} ALFONSI.- Le sujet a été rappelé précédemment par Madame la cheffe de projet, que je remercie. Nous sommes dans le cadre de l'inscription de VELTASSA. L'objet de l'audition, comme vous l'avez dit, c'est la revalorisation de l'ASMR, revalorisation au même niveau que LOKELMA. Nous voulons vous montrer que la valorisation mérite d'être au même niveau. Je reprends le dernier point que vous avez dit à propos de l'absence d'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie. On voit la même mention dans l'avis de LOKELMA. À cet effet, dans le cadre de notre audition, on voudrait vous apporter une perspective complémentaire au dossier. C'est à la fois sur le besoin médical, l'efficacité et la tolérance qui sont tout de même les trois éléments essentiels, notamment pour une bonne acceptabilité à long terme des traitements de l'hyperkaliémie.

Avant de passer la parole au Professeur Rossignol, c'est important pour nous de reprendre les éléments du projet relatif à VELTASSA, à la fois sur le profil d'efficacité et de tolérance. Comme vous l'avez dit, vous avez repris une étude versus KAYEXALATE dans le projet d'avis. Nous ne

l'avions pas versée parce que les doses étaient hors AMM, à la fois pour KAYEXALATE et à la fois pour VELTASSA. Pour nous, c'est du mésusage d'utiliser des produits hors AMM en termes de posologie, donc nous ne l'avons pas versée au dossier puisque cela ne répond pas aux doses de l'AMM de ces deux produits.

Nous avons par ailleurs versé des nouvelles données dans le dossier, à la fois chez les patients insuffisants cardiaques et les patients insuffisants rénaux. Ces données, comme le Professeur va présenter en détail, montrent vraiment l'intérêt d'exposer VELTASSA chez ces patients qui présentent des comorbidités puisqu'ils sont à la fois insuffisants rénaux et insuffisants cardiaques.

Dernier point important, comme vous l'avez souligné, c'est la palatabilité. KAYEXALATE, c'est du plâtre, vous avez étudié ce terme plusieurs fois et ce n'est pas un terme erroné. D'autres points importants pour le VELTASSA, c'est l'absence de sodium qui fait sa particularité dans la stratégie thérapeutique et qui sont pour nous deux éléments importants, notamment au niveau de l'amélioration du service médical rendu.

Je vais passer la parole au Professeur Rossignol pour aborder les détails des études et du problème de tolérance.

M. ROSSIGNOL.- Je vous remercie, chers collègues. Bonjour à tous. Les principaux facteurs de risque de développer une hyperkaliémie sont l'insuffisance rénale chronique, le diabète et l'insuffisance cardiaque, et le traitement par bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, que ce soit dans l'insuffisance rénale, dans l'hypertension, en particulier résistante, et l'insuffisance cardiaque.

Or, le programme de développement du patiromer a naturellement inclus ces patients atteints de ce qu'on appelle désormais le syndrome cardio-rénal métabolique, comme cette première table vous le présente. Il est désormais universellement reconnu par les recommandations internationales de néphrologie, de diabétologie et de cardiologie que tous ces patients doivent être traités par un IEC ou un sartan, c'est-à-dire des médicaments ayant un impact bénéfique sur la morbi-mortalité, et que l'arrêt ou la diminution de posologie de ces traitements devrait être considéré, et là je cite les recommandations, « comme le dernier recours dans le cas de l'hyperkaliémie ». Une caractéristique majeure du programme de développement du patiromer a été d'inclure des patients traités par IEC ou sartan dans près de 100% des cas, comme vous le voyez sur cette diapositive, ce qui en soi est une caractéristique remarquable et unique.

Cette diapositive rentre dans le détail des études qui vous ont été présentées et les différentes phases de développement. Le développement a été conduit bien sûr chez les patients en hyperkaliémie.

L'étude pivot OPAL-HK était une étude de phase III conduite chez les patients en hyperkaliémie et une insuffisance rénale chronique. Elle comportait deux phases, une phase en ouvert de normalisation de la kaliémie, puis une phase de retrait randomisée contre le placebo.

L'étude AMETHYST était une étude de phase II chez les patients en hyperkaliémie, en insuffisance rénale chronique et diabète de type 2 et hypertension. Elle a permis de montrer l'efficacité, la sécurité, la bonne observance et la bonne tolérance de long terme, un an d'étude, d'un traitement chronique de l'hyperkaliémie initiale. Elle a montré d'autre part, la récurrence de l'hyperkaliémie en quelques jours dès lors qu'on arrête le traitement par patiomer après un an de traitement comme prévu par l'étude. Une même cause produisant les mêmes effets, même cause : insuffisance rénale chronique, diabète de type 2 sous bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Post AMM, j'insisterai sur les données et les apports de deux études pour lesquelles j'ai eu l'honneur de servir au sein du *steering committee* : l'étude AMBER et l'étude DIAMOND.

L'étude AMBER était une étude de phase II sur l'introduction ou l'uptitration de la spironolactone sous patiomer versus placebo en évitant la survenue d'hyperkaliémie chez des patients en insuffisance rénale chronique avancée, un DFG inférieur à 45, et une hypertension résistante.

L'étude DIAMOND était une étude de phase III chez des patients avec FEVG réduite avec ou sans insuffisance rénale chronique avec introduction ou uptitration des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone en contexte d'hyperkaliémie ou d'antécédents d'hyperkaliémie sous bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Ici, c'est une table extraite d'une revue de la littérature que j'ai publiée avec des collègues dans *Heart Failure Reviews* en début d'année 2025 sur les données d'essais cliniques, sur les chélateurs du potassium dans l'insuffisance cardiaque. Vous voyez ici les études avec le patiomer, celles avec le LOKELMA. Toutes les études avec le patiomer, une seule pour le LOKELMA, l'étude REALIZE-K publiée en fin d'année dernière, ont permis de conclure à un effet bénéfique sur le maintien des bloqueurs du SRAA sous patiomer.

L'étude AMBER a été remarquable en ce sens, parce qu'il s'agissait d'une étude dont le critère de jugement principal était précisément le maintien de la spironolactone chez ces patients avec une insuffisance rénale chronique avancée, moins de 45 de DFG, et une hypertension artérielle résistante. On sait combien c'est difficile de traiter ces patients en leur rajoutant de la spironolactone à cause du risque d'hyperkaliémie. Là, patiomer y est parvenu.

D'ailleurs, AMBER est l'unique étude citée par les recommandations européennes cardiologiques de prévention cardiovasculaire dans le domaine de l'hypertension résistante, et d'autre part par les recommandations internationales KDIGO néphrologiques, c'est l'unique étude citée en support. Tandis que plus généralement, les recommandations européennes cardiologiques de traitement d'insuffisance cardiaque citent uniquement les essais thérapeutiques placebo contrôlé conduits avec le patiomer pour étayer la notion d'optimisation de bloqueurs du SRAA en surmontant l'hyperkaliémie. Seuls le patiomer et ses études sont cités.

Plus généralement, au sein du syndrome cardio-rénal métabolique, le SmPC européen du patiomer souligne cette caractéristique uniquement démontrée pour le patiomer, parmi les

chélateurs du potassium, sur le maintien des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone. Comme le dit le SmPC, cette propriété a été démontrée au sein de l'essai pivot OPAL-HK, en insuffisance rénale chronique ; au sein de l'essai AMBER, en insuffisance rénale chronique avancée et hypertension artérielle résistante ; et au sein de l'essai PEARL-HF, en insuffisance cardiaque avec ou sans insuffisance rénale chronique.

J'en viens maintenant à l'étude DIAMOND. Cette étude a inclus naturellement des patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée. Ils pouvaient être soit en hyperkaliémie lors de l'inclusion, soit avec antécédent d'hyperkaliémie ayant conduit à l'arrêt des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone. La première phase en ouvert visait à permettre l'optimisation des bloqueurs du SRAA, dont la majoration des doses IEC-sartan jusqu'aux doses cibles et la dose cible de spironolactone, tout en normalisant la kaliémie chez les patients qui étaient en hyperkaliémie, ou en maintenant la kaliémie à un niveau normal chez les patients qui étaient rentrés en normokaliémie, mais avec un antécédent d'hyperkaliémie sous bloqueurs du SRAA. Dans ce contexte, il n'aurait bien entendu pas été possible de ne pas traiter les patients en hyperkaliémie pendant cette phase de *run-in*. C'est pourquoi tous ont reçu pendant la phase de *run-in* du patiomer. Le résultat a été probant, puisque 84 % des patients traités ainsi ont eu la normalisation et l'uptitration des bloqueurs du SRAA jusqu'aux doses cibles et ont ainsi pu être randomisés.

La phase suivante était une phase de randomisation contre placebo et elle visait initialement à étudier l'impact de cette stratégie thérapeutique sur la morbi-mortalité. Malheureusement, l'étude a été lancée juste avant le début de la pandémie et il a été décidé, juste après la première vague, c'est-à-dire au printemps 2020 et dans le contexte incertain que nous connaissons, il n'y avait pas encore de vaccin à cette époque, d'arrêter le recrutement. Ce recrutement, bien sûr, nécessitait une surveillance étroite des patients pendant la phase de *run-in* où on traitait les patients contre l'hyperkaliémie et où on augmentait les doses de bloqueurs du SRAA. Il a été décidé de convertir l'étude, c'est-à-dire de conserver les patients dans l'étude chez ceux qu'on avait inclus, mais d'arrêter le recrutement et de convertir le critère de jugement principal en une différence sur le potassium. Les critères exploratoires incluaient la survenue d'hyperkaliémie et la down-titration de la spironolactone.

Ici, ce sont des analyses que nous avons publiées l'an dernier. Les résultats ont été, à mon sens, positifs de manière éclatante, par-delà le critère principal sur la kaliémie. Patiomer versus placebo s'est avéré avec cette stratégie d'autant plus efficace que l'insuffisance rénale chronique était plus avancée. Je m'explique. Le nombre de sujets nécessaires pour éviter une hyperkaliémie supérieure à 5,5 n'était que de 10 chez les patients qui avaient un DFG inférieur à 45. Il n'était que de 5 chez les patients qui avaient un DFG inférieur à 30. Par ailleurs, pour ce qui est du nombre de sujets nécessaires pour éviter la réduction de posologie de la spironolactone, il était uniquement de 4 chez les patients qui avaient un DFG inférieur à 45.

Ce sera ma dernière diapositive sur la tolérance, puisque je vous ai parlé jusque-là des données d'efficacité. La tolérance acceptable reconnue par les autorités de santé lors de son approbation a été confirmée par les données de vraie vie. J'ai eu l'occasion moi-même de rapporter les résultats de tolérance portant sur 45 000 patients/année environ, après quatre ans d'autorisation, dans un article que j'ai publié avec des co-auteurs en 2021. On soulignait

l'absence de nouveau signal en mettant en regard les événements indésirables déclarés pendant les essais cliniques et ceux déclarés en base de pharmacovigilance globale. Les données de pharmacovigilance actualisées ne montrent pas de nouveau signal, en particulier digestif.

Je souhaiterais conclure en soulignant, de mon point de vue de clinicien, le caractère cliniquement pertinent de l'absence d'apport de sodium avec le patiomer, ce qui permet d'éviter tous risques liés à une rétention hydrosodée additionnelle pour ces patients avec un syndrome cardio-rénal et métabolique. Chez eux, il est universellement reconnu que la rétention hydrosodée est un facteur pronostic délétère, quand bien même l'utilisation de doses accrues de diurétiques permettrait d'en soulager les symptômes. On fait que plus on utilise des doses importantes de diurétiques, plus le pronostic est sombre, et d'autre part, plus on active le système rénine-angiotensine-aldostérone. Or on veut exactement faire l'inverse avec cette stratégie de bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Je vous remercie.

M^{me} ALFONSI.- Merci beaucoup, Professeur. En conclusion, les données que nous vous avons présentées étaient une demande de revalorisation du niveau d'ASMR vers un niveau IV. L'efficacité démontrée dans la normalisation durable de la kaliémie, associée à une tolérance acceptable et son caractère insipide font de VELTASSA un traitement d'importance pour les patients souffrant d'hyperkaliémie, notamment chez les patients insuffisants cardiaques ou insuffisants rénaux qui peuvent, comme vous l'avez dit, professeur, poursuivre leur traitement d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Nous sommes convaincus que ces éléments méritent d'être considérés à travers l'attribution d'une ASMR IV au même titre que LOKELMIN, qui n'est pas disponible encore à ce jour sur le marché français.

Nous avons terminé notre présentation et nous sommes à votre disposition pour toute question. Merci beaucoup.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci et bravo pour avoir tenu le temps, sans problème. Y a-t-il des questions ou des commentaires de la part de la CT ? J'ai une question qui est un peu annexe. La cheffe de projet a fait allusion au fait que certes il n'y avait pas de rétention sodée, mais il y avait un apport un peu artificiel de calcium. Je ne considère pas que ce soit forcément un inconvénient en situation d'insuffisance rénale, au contraire, mais est-ce un élément dont vous avez tenu compte dans les études dont vous avez parlé, monsieur Rossignol ? Que faites-vous de cet élément qui est annexe par rapport à la réévaluation ?

M. ROSSIGNOL.- Merci de cette question. C'est une question qui a été abordée au cours de tous les essais cliniques, mais également au cours du regard qu'on a pu porter sur la base de pharmacovigilance. Il n'y a pas d'hypercalcémie qui a été induite dans les essais cliniques ni de signal lié à la surcharge en calcium dans la base de pharmacovigilance. Une des études qui a été conduite et qui a regardé particulièrement cet aspect, c'était l'essai TOURMALINE. Bien sûr ce sont des critères secondaires. L'essai TOURMALINE était un essai qui permettait de

répondre à la question : cela a-t-il un impact de prendre le patiromer avec ou sans nourriture ? Deux groupes étaient randomisés pour prendre du patiromer. L'effet sur la kaliémie était similaire qu'ils le prennent pendant le repas ou en dehors du repas. Dans cette étude a été spécifiquement regardée la calciurie. La calciurie n'a pas varié pendant cette étude sous patiromer.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. J'ai envie d'aller plus loin. Iriez-vous jusqu'à recommander de tenir compte de cet apport calcique indirect dans les apports calciques journaliers recommandés en situation d'insuffisance rénale ?

M. ROSSIGNOL.- Non, parce que, comme vous le soulignez, on est plutôt confronté au problème de l'hypocalcémie chez nos patients. Le fait qu'on n'ait pas pu déceler d'impact décelable métabolique. Pour autant, justement, on est contraint par les conditions d'insuffisance rénale chronique de nos patients, de leur interdire de rajouter du sel, ne faites pas ci, ne faites pas ça. En gros, ils ne peuvent plus rien faire et c'est un des éléments majeurs de ce traitement. C'est qu'il permet d'avoir un meilleur contrôle de la kaliémie, mais sans avoir de contraintes additionnelles liées au calcium.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Dominique Trégoures.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Bonjour et merci. Je voulais savoir des conditions de conservation. Il me semble qu'il faut conserver ce médicament au frais. Pouvez-vous me le confirmer ?

M^{me} ALFONSI.- Oui, c'est ce qu'on a dans le RCP.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Cela peut poser un problème pour les personnes qui sont en voyage, qui se déplacent. Cela peut-il être tout de même conservé pendant un petit moment ?

M^{me} ALFONSI.- Oui, ça a une durée, il me semble, mais je n'ai pas le RCP sous les yeux. Il y a un moment pendant lequel, effectivement, on peut conserver à température ambiante.

M. MAILLET.- La question du frais, c'est surtout pour les pharmacies. Une fois que c'est délivré à la pharmacie ou auprès du patient, il y a six mois. Il peut être conservé six mois à température ambiante. C'est sous forme de sachet. Cela ne pose pas plus de problèmes pour une boîte. Une boîte, c'est pour un mois environ, la posologie du RCP.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- D'accord. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Patrick Niaudet.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Pour revenir à la question de Pierre, j'avais noté en analysant mon rapport qu'il y a eu 4 cas d'hypercalcémie qui avaient été rapportés dans la littérature, surtout lorsque les doses de patiromer étaient élevées, ce qui justifie, dans ces situations, de surveiller la calcémie, à mon avis.

M. ROSSIGNOL.- Bien évidemment, dans ces cas d'hypercalcémie, de toute façon, ces patients vont faire l'objet d'une surveillance de la calcémie, cliniquement rendue nécessaire par cette condition, qu'ils reçoivent ou pas du patiromer. Bien évidemment, on serait vigilants.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ce n'est pas ce que je voulais dire : 4 cas ont été rapportés, survenus sous patiromer. Ce ne sont pas 4 cas d'hypercalcémie traités par patiromer. C'est simplement lorsque les doses sont élevées qu'il peut y avoir un risque.

M. MAILLET.- Vous avez raison. Après, il n'y a pas eu de lien direct par rapport à la prise du médicament. Il faut savoir que chez ces patients, il y a de très nombreuses sources de supplémentation à base de calcium, que ce soit l'utilisation de chélateurs du phosphate à base de calcium. Chez les patients dialysés, il peut y avoir un apport de calcium par le bain. Il y a une supplémentation assez importante aussi en vitamine D. Il y a une supplémentation classique per os. L'ensemble de ces sources de calcium doit être évidemment analysé de près. Chez les patients les plus à risque, il y a beaucoup de possibilités d'apport de calcium qu'il faut monitorer de près.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est un sujet qui est intéressant. Je n'ai pas de conseil à vous donner, mais vous auriez pu en faire un point fort pour ce médicament. En tenant compte de cet apport de calcium, vous auriez par exemple pu montrer s'il était régulé, contrôlé, par exemple que les patients sous VELTASSA avaient des meilleures parathormones que ceux qui étaient sous une autre résine. Cela aurait pu être un point intéressant. Ce n'est pas fondamental, on est d'accord.

M. MAILLET.- La seule étude qui montre un peu de lien entre le métabolisme minéral et l'apport calcique, c'est l'étude TROUBLEMALINE, qui n'était pas faite pour cela. C'est un critère secondaire. Mais c'est vrai que les designs de l'étude étaient plutôt basés sur l'optimisation des bloqueurs et le contrôle de la kaliémie plutôt que sur l'intérêt de l'apport calcique. Sinon, on utilise d'autres moyens pour la supplémentation en calcium.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On est d'accord.

M. MAILLET.- Mais c'est vrai que chez les patients insuffisants rénaux, c'est un avantage, parce qu'ils ont plutôt tendance à souffrir d'hypocalcémie et/ou d'hyperparathyroïdie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sylvie Chevret.

M. Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur le schéma de l'étude et le niveau de preuve apportée par cette étude par rapport à celle de LOKELMA, puisque vous insistez beaucoup là-dessus.

D'abord, une différence principale que je vois, c'est sur votre sélection de malades. C'est un schéma de retrait pour lequel vous l'avez rappelé, vous avez exclu 15 % de malades qui, de fait, n'ont pas contribué à la mesure de l'efficacité de VELTASSA. C'est juste l'efficacité chez des gens qui déjà ont répondu. Vous en avez exclu énormément par rapport à LOKELMA.

La deuxième chose, c'est le fait que votre critère de jugement a été modifié tout de même. Il y a des raisons sûrement externes, il n'en demeure pas moins que vous êtes passé d'un critère clinique à un critère purement biologique, avec un calcul d'effectifs qui a été modifié, etc. On peut aussi s'interroger dans quelle mesure ces changements n'ont pas été aussi drivés par les données. Cela limite aussi la qualité de la démonstration.

M. ROSSIGNOL.- Je peux vous répondre en tant que membre du *steering committee*, mais d'abord en tant que clinicien. Sur la première partie de l'étude, le fait de pouvoir traiter l'hyperkaliémie en optimisant les bloqueurs du SRAA, c'est un élément qui me paraît un point fort. Vous le soulignez, 16 % des patients n'ont pas pu être randomisés, c'est-à-dire que la stratégie n'a pas permis, mais ça veut dire que 84 % ont pu l'être. Dans toutes les études observationnelles qui font référence dans la littérature, la survenue d'une hyperkaliémie chez les patients signe l'arrêt de mort de la stratégie des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, c'est-à-dire que les patients ne sont plus jamais réintroduits dans les médicaments. D'ailleurs, une partie des patients avait été incluse dans l'étude en normokaliémie avec un antécédent d'hyperkaliémie sous bloqueurs du SRAA. On leur a rendu service en réintroduisant des bloqueurs du SRAA. Habituellement, en l'absence de patiomer, ils auraient été privés le plus probablement à vie de bloqueurs du SRAA parce que toutes les études d'épidémie d'observation le rapportent. Lorsque vous avez eu une hyperkaliémie un jour et qu'on vous a arrêté les bloqueurs du SRAA dans l'année suivante, on ne vous les réintroduit pas. Là, 84 % des patients ont pu rester et même optimiser les doses.

Quant à la deuxième partie de votre question...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le résultat que vous avez exclu tout de même 15 % des malades qui ont été maintenus dans les autres études. La mesure de l'efficacité, on ne peut pas oublier qu'on a exclu.

M. ROSSIGNOL.- Bien sûr.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas rapporté à la même population. C'est juste ce que je voulais souligner.

M. ROSSIGNOL.- Tout à fait.

Pour la deuxième partie, j'ai été le témoin impuissant, comme je pense nous tous, étant moi-même à la fois membres du *steering committee* de DIAMOND et d'autres essais cliniques en cours pendant cette période de pandémie où il a fallu s'assurer en premier lieu de la sécurité des patients, au milieu de ce cataclysme planétaire dans lequel les patients ne pouvaient même plus aller chercher les médicaments à l'hôpital, ne pouvaient pas aller se faire faire la prise de sang à l'hôpital pour surveiller. Le premier critère a donc été la sécurité des patients.

Le deuxième critère qui a été pris en compte, c'est de ne pas perdre, y compris d'un point de vue éthique, l'effort qui avait été accompli par les 800 patients qui avaient déjà été inclus dans le monde entier, et de transformer ce qui aurait été un gâchis scientifique et humain monumental, de dire on arrête tout et on analyse le critère de jugement comme si de rien

n'était, alors qu'on sait qu'on n'aura jamais la puissance sur une étude qui aura duré que quelques mois, en une étude informative. Informative elle l'a été, puisque certes ce sont des critères exploratoires, mais la quantité d'effet, telle que je vous l'ai montrée, pour éviter une hyperkaliémie dans ce contexte où on a pu traiter l'hyperkaliémie, optimiser SRAA, on a un nombre de sujets à traiter vraiment très faible pour éviter la récurrence de l'hyperkaliémie, et éviter le retour en arrière sur l'uptitration des bloqueurs du système rénine-angiotensine aldostérone. Certes, c'est exploratoire, j'en conviens.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sur une population sélectionnée, c'est tout, le nombre de patients à traiter, c'est une fois qu'on les a tout de même sélectionnés, c'était ça le sens de mon intervention. Ce n'était pas tout venant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va s'en tenir là, je suis désolé, on doit s'en tenir au temps pour respecter l'équité entre les industriels. Notre temps est terminé ensemble. Merci de votre présentation. Bonne journée.

M^{me} ALFONSI.- Je vous confirme l'événement du RCP sur la conservation pendant six mois à 25 degrés.

M. MAILLET.- À température ambiante.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, au revoir.

(Aude Alfonsi, Serge Maillet, Pr Patrick Rossignol quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires ou des questions ? Je voudrais juste dire qu'au niveau du bureau, on était d'avis de ne pas modifier. Mon sentiment est que d'une part, l'expert a été très bon et que c'est quelqu'un de terrain, manifestement. D'autre part, je pense tout de même que même si la quantité d'effets entre les deux produits, LOKELMA et VELTASSA, bien qu'elle n'ait pas été comparative, n'est pas la même, la population de malades traités n'était pas la même du tout. Notamment, on n'a pas suffisamment d'informations comparatives, à la fois dans le niveau d'insuffisance rénale, dans les traitements IEC et ARA II associés. L'ASMR IV de LOKELMA était un peu limite, mais personnellement, je vais plutôt opter pour une ASMR IV aussi limite que LOKELMA avec des arguments différents.

En sachant aussi que ces deux résines échangeuses, au même titre que le KAYEXALATE, pour résumer, avec le KAYEXALATE c'est contre du sodium, le LOKELMA c'était contre des ions hydrogènes, avec un risque d'acidose qui a été observé chez certains patients qui n'est pas non plus souhaitables, et ici avec un risque calcique que personnellement, comme je l'ai dit, je considérerais plutôt comme un avantage potentiel s'il est bien géré. Les insuffisants rénaux sont tous en déficit calcique. Voilà, je donne mon sentiment.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais insister, la qualité de la démonstration n'est tout de même pas la même que celle pour LOKELMA. Et là ils ont exclu tout de même 15 % de malades.

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

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est important parce que ça veut dire que tu sélectionnes une population qui va mieux répondre forcément, puisque tu as exclu tous ceux qui ne répondaient pas, pour lesquels il restait une hyperkaliémie. La qualité de la démonstration est moindre tout de même.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais on n'a pas les mêmes populations, ni le même niveau d'insuffisance rénale dans les deux groupes. C'est un élément aussi important que la comparaison de la quantité d'effet, vraiment. Encore une fois, je parle en tant que néphrologue, mais je préfère de beaucoup utiliser une résine autre que le KA EXALATE qui apporte du calcium plutôt qu'un OH⁺.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Tu avais dit le contraire hier.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, je n'ai sûrement pas dit le contraire au bureau, l'apport de calcium ne peut être qu'un avantage dans l'insuffisance rénale, il n'y a absolument aucun doute.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'avais commis le contraire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non. Patrick.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Par rapport à ce que dit Sylvie, c'est sur un des essais de patiomer, les autres essais étaient tout à fait concluants. Sur un essai qui n'a pas eu d'équivalent avec LOKELMA, on dit que l'ASMR, je ne comprends pas bien. Surtout que l'expert a bien montré que cet essai avait été conduit à une période où il y a eu des grandes difficultés à cause de la pandémie. Je ne comprends pas très bien pourquoi on ne donne pas la même valorisation à VELTASSA que pour LOKELMA.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote. Plutôt que de dire maintien ou pas, c'est plus simple comme il y a des volontés de changement, pour mémoire, c'était un V, on ne vote que sur l'ASMR. Je vous laisse re-voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Ça donne : 1 abstention, 3 voix pour l'ASMR V et 14 voix pour l'ASMR IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Très bien. Merci.

INDEX

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

OH+, 13

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