

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

patiromer

VELTASSA 8,4 et 16,8 g

Poudre pour suspension orale

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 14 septembre 2022

1

- Troubles électrolytiques
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte.

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Pour le traitement chronique de l'hyperkaliémie ou dans les cas où la kaliémie peut être abaissée progressivement, le régime alimentaire pauvre en potassium, les diurétiques thiazidiques ou les diurétiques de l'anse, les résines échangeuses de potassium par voie digestive et/ou le cas échéant, la diminution ou l'arrêt des médicaments hyperkaliémisants (inhibiteurs du SRAA) sont recommandés. Un traitement chronique vise à prévenir les récurrences d'hyperkaliémie en corrigeant les causes sous-jacentes modifiables (telles que les sources d'apport en potassium ou l'acidose métabolique) et en contrôlant la concentration sérique de potassium.

Place de VELTASSA (patiromer) dans la stratégie thérapeutique :

Les nouvelles données présentées fondées principalement sur des analyses exploratoires et sur des études observationnelles ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de VELTASSA (patiromer) par la Commission (cf. avis de la CT du 20/02/2019).

VELTASSA (patiromer) est un traitement de première intention pour le traitement de l'hyperkaliémie, au même titre que les autres résines échangeuses de cation disponibles.

La Commission maintient son avis sur le fait que, bien que VELTASSA (patiromer) puisse avoir un goût différent des autres résines échangeuses de cations, aucune étude clinique comparative n'a été réalisée pour démontrer sa supériorité vis-à-vis de ces alternatives sur l'amélioration de l'observance ou de la qualité de vie. Par ailleurs, les spécialités VELTASSA (patiromer) contiennent du sorbitol dans le cadre du complexe contre-ion (4 g pour 8,4 g de patiromer). Il est à noter que les autres résines échangeuses de cations disponibles (KAYEXALATE et RESIKALI) ont fait l'objet de mises en garde et précautions d'emploi lors de leurs associations avec du sorbitol (pour éviter la constipation) en raison de rares survenues de nécroses intestinales. Aucun cas de nécrose colique n'a été rapporté dans les études cliniques avec VELTASSA (patiromer). La durée des études (au maximum de 52 semaines) et le nombre de patients inclus sont insuffisants pour exclure ce risque étant donné la rareté de cette complication, cependant les données de pharmacovigilance à l'international n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux à ce jour.

Motif de l'examen	Réévaluation à la demande du laboratoire du SMR et de l'ASMR.
Indication concernée	– Indication de l'AMM : VELTASSA (patiomer) est indiqué pour le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte. – Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation : La demande de réévaluation concerne uniquement les patients adultes présentant une insuffisance rénale chronique (non dialysés) associée à une insuffisance cardiaque, ne pouvant pas recevoir de traitement par inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone (iSRAA) aux doses appropriées en raison d'une hyperkaliémie récurrente.
SMR	Maintien du SMR IMPORTANT dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Il existe un besoin médical à disposer de nouvelles résines échangeuses de cations efficaces et mieux tolérées. Le profil de tolérance de VELTASSA (patiomer) rapporté dans les essais cliniques a été cohérent avec le suivi de pharmacovigilance international, disponible à ce jour. Cependant, les nouvelles données présentées fondées principalement sur des analyses exploratoires et sur des études observationnelles ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de VELTASSA (patiomer) par la Commission. Par conséquent, VELTASSA (patiomer) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hyperkaliémie de l'adulte, qui comprend les résines échangeuses de cation et les diurétiques.
ISP	Non.
Place dans la stratégie thérapeutique	Les nouvelles données présentées fondées principalement sur des analyses exploratoires et sur des études observationnelles ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de VELTASSA (patiomer) par la Commission (cf. avis de la CT du 20/02/2019). VELTASSA (patiomer) est un traitement de première intention pour le traitement de l'hyperkaliémie, au même titre que les autres résines échangeuses de cation disponibles. La Commission maintient son avis sur le fait que, bien que VELTASSA (patiomer) puisse avoir un goût différent des autres résines échangeuses de cations, aucune étude clinique comparative n'a été réalisée pour démontrer sa supériorité vis-à-vis de ces alternatives sur l'amélioration de l'observance ou de la qualité de vie. Par ailleurs, les spécialités VELTASSA (patiomer) contiennent du sorbitol dans le cadre du complexe contre-ion (4 g pour 8,4 g de patiomer). Il est à noter que les autres résines échangeuses de cations disponibles (KAYEXALATE et RESIKALI) ont fait l'objet de mises en garde et précautions d'emploi lors de leurs associations avec du sorbitol (pour éviter la constipation) en raison de rares survenues de nécroses intestinales. Aucun cas de nécrose colique n'a été rapporté dans les études cliniques avec VELTASSA (patiomer). La durée des études (au maximum de 52 semaines) et le nombre de patients inclus sont insuffisants pour exclure ce risque étant donné la rareté de cette complication, cependant les données de pharmacovigilance à l'international n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux à ce jour. La Commission rappelle que les résines échangeuses de cations n'ont pas de place dans le traitement d'urgence de l'hyperkaliémie en raison de leur délai d'action.

Population cible

Les nouvelles données fournies par le laboratoire ne sont pas de nature à modifier la population cible, à savoir environ 166 200 patients.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indication	6
3. Posologie	6
4. Besoin médical^{1,.....}	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	9
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	10
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	11
7. Rappel des précédentes évaluations	12
8. Analyse des données disponibles	13
8.1 Efficacité	14
8.2 Qualité de vie	18
8.3 Tolérance	18
8.4 Résumé & discussion	20
8.5 Programme d'études	22
9. Place dans la stratégie thérapeutique	22
10. Conclusions de la Commission	23
10.1 Service Médical Rendu	23
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	24
10.3 Population cible	24
11. Autres Recommandations de la Commission	25
12. Informations administratives et réglementaires	25

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Septembre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) des spécialités VELTASSA (patiromer) 8,4 et 16,8 g, poudre pour suspension orale, à la demande du laboratoire dans une indication restreinte de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Pour rappel, les spécialités VELTASSA (patiromer) 8,4 et 16,8 g, poudre pour suspension orale disposent d'une AMM pour le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte depuis juillet 2017. Il s'agit d'une résine échangeuse de cation non absorbée qui contient un complexe calcium-sorbitol comme contre-ion. En se liant au potassium libre dans le tractus gastro-intestinal, le patiromer augmente l'excrétion fécale du potassium et entraîne la réduction du taux de potassium sérique.

Dans son avis d'inscription du 20 février 2019¹, la Commission avait octroyé à VELTASSA (patiromer) un SMR important dans la globalité de l'indication de l'AMM et une absence d'ASMR (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. VELTASSA (patiromer) n'est pas destinée à être utilisée en tant que traitement d'urgence de l'hyperkaliémie menaçant le pronostic vital.

À ce jour, les spécialités VELTASSA (patiromer) ne sont pas inscrites sur les listes sécurité sociale et collectivités et ne sont pas commercialisées en France.

La présente demande concerne une réévaluation du SMR et de l'ASMR **avec une limitation du remboursement pour les patients adultes présentant une insuffisance rénale chronique (non dialysés) associée à une insuffisance cardiaque, ne pouvant pas recevoir de traitement par inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone (iSRAA) aux doses appropriées en raison d'une hyperkaliémie récurrente.** Dans les autres situations cliniques, le laboratoire revendique un SMR insuffisant.

2. Indication

« VELTASSA est indiqué pour le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte ».

3. Posologie

« La dose de départ recommandée est de 8,4 g de patiromer une fois par jour.

La dose de départ peut être ajustée à des intervalles d'une semaine ou plus, en fonction du taux de potassium sérique et de la plage cible souhaitée. La dose quotidienne peut être augmentée ou diminuée de 8,4 g, comme il convient pour atteindre la plage cible souhaitée, jusqu'à une dose maximale de 25,2 g par jour. Si le potassium sérique chute sous la plage souhaitée, la dose doit être réduite ou le traitement doit être arrêté.

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible le même jour. La dose oubliée ne doit pas être prise avec la dose suivante.

L'administration de VELTASSA doit être éloignée de 3 heures de la prise d'autres médicaments par voie orale (voir rubrique 4.5 du RCP).

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à VELTASSA (patiromer) en date du 20 février 2019

Le délai d'action de VELTASSA est de 4 à 7 heures après l'administration. Il ne doit pas remplacer le traitement d'urgence d'une hyperkaliémie mettant en jeu le pronostic vital.

Patients dialysés

Les données sur l'utilisation de VELTASSA chez des patients dialysés sont limitées. Aucune directive particulière de dose ou d'administration n'a été appliquée à ces patients lors des études cliniques.

Population âgée (≥ 65 ans)

Aucune directive particulière de dose ou d'administration n'est recommandée pour cette population.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VELTASSA chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

4. Besoin médical^{1,2,3,4,5,6,7,8}

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

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

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

Pour le traitement chronique de l'hyperkaliémie, le régime alimentaire pauvre en potassium, les diurétiques thiazidiques ou les diurétiques de l'anse, les résines échangeuses de potassium par voie digestive⁹ et/ou le cas échéant, la diminution ou l'arrêt des médicaments hyperkaliémisants comme les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone sont recommandés.

² Chapitre Dyskaliémie. Item 265. Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres hydro-électrolytiques. I Hypokaliémies. SIDES - Référentiel du Collège National des Enseignants de Réanimation. Dernière modification: 01/12/2015. Disponible sur : <http://wiki.side-sante.fr/doku.php?id=sides:ref:reanimation:dyskaliemie>

³ O. Breton, A. Harrois, J. Duranteau, et al. Comment traiter une hyperkaliémie ? Métabolique. MAPAR 2013.

⁴ J. Ashurst, S.R. Sergeant. Evidence-Based Management Of Potassium Disorders In The Emergency Department. Emerg Med Pract. 2016.

⁵ Kovesdy C.P. Management of Hyperkalemia: An Update for the Internist. Am J Med. 2015.

⁶ HAS. Guide Parcours de Soins – Maladie Rénale Chronique de l'adulte. Février 2012.

⁷ NICE Clinical Guideline. Chronic kidney disease (partial update) - Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. Clinical Guideline 182. July 2014. Disponible sur :

⁸ NHS. Guideline for the Management of Acute Hyperkalaemia in Adults. April 2016. Disponible sur : <https://www.nuh.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jjm4n690.pdf&ver=786>

⁹ Deux résines échangeuses de cations sont actuellement disponibles pour le traitement de l'hyperkaliémie : le polystyrène sulfonate de sodium (KAYEXALATE) et le polystyrène sulfonate de calcium (RESILAKI) mais elles sont associées à des problèmes de tolérance (cas rare de nécrose intestinale) et d'adhérence en raison du goût et de leur texture désagréable.

En pratique, le goût et la texture désagréables des résines échangeuses est responsable d'une moins bonne adhérence chez certains patients. Il est important de noter que de rares cas de nécrose colique ont été rapportés avec le polystyrène sulfonate de calcium et le polystyrène de sodium, en particulier lorsqu'ils sont associés au sorbitol dont le but est d'éviter la constipation.

Le contrôle de la kaliémie est d'autant plus important chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque traités par des médicaments hyperkaliémiants, ce d'autant, s'ils sont atteints d'insuffisance rénale qui entraîne une diminution de l'élimination rénale du potassium.

D'après les recommandations européennes et internationales en cardiologie^{10,11} actualisées en 2021, la prise en charge des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique (stade NYHA II à IV) avec une FEVG réduite (<40%), repose, en complément des mesures hygiéno-diététiques et du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires, sur un traitement standard optimisé qui comprend :

- un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ;
- ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) en cas d'intolérance ou de contre-indications aux IEC ;
- ou pour les patients naïfs de traitement par IEC, l'association fixe sacubitril/valsartan est à considérer, en cas d'intolérance ou de contre-indications ;
- un bêtabloquant uniquement chez les patients cliniquement stables¹² ;
- un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM : spironolactone ou éplérénone) chez les patients restant symptomatiques avec une FEVG ≤ 35%, malgré un traitement optimal par IEC (ou ARA II) / bêtabloquant ;
- un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) (empagliflozine ou dapagliflozine), en l'absence de contre-indication, quel que soit le statut diabétique ;
- ± un diurétique de l'anse en cas de symptômes et de signes de congestion.

Désormais, les recommandations européennes de 2021¹⁰ précisent les traitements à utiliser en cas de comorbidités non cardiovasculaires tels **que l'hyperkaliémie chronique ou récurrente**. En cas de kaliémie < 5,0 mEq/L, un traitement sous inhibiteurs du SRAA doit être optimisé. Cependant, en cas de kaliémie > 6,5 mEq/L sous un traitement d'inhibiteurs du SRAA à doses maximales tolérées, il est recommandé de diminuer ou d'arrêter l'inhibiteur du SRAA. Chez les patients atteints d'hyperkaliémie chronique ou récurrente sous traitement par des inhibiteurs du SRAA à dose tolérée optimale ou non, un chélateur de potassium peut être instauré en cas de taux de potassium sérique > 5,0 mEq/L confirmé. La kaliémie doit être étroitement surveillée et le traitement doit être maintenu si aucune cause potentiellement curable est identifiée.

Il persiste donc un besoin médical à disposer de nouveaux médicaments efficaces et mieux tolérés pour le traitement de l'hyperkaliémie aiguë et chronique notamment chez des **patients adultes à haut risque d'hyperkaliémie récurrente car combinant une insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale chronique et ne pouvant pas recevoir de traitement par inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone aux doses appropriées, et ce, en complément de la correction des causes sous-jacentes modifiables.**

¹⁰ McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.

¹¹ Heidenreich PA et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2022; 79: e263-e421

¹² Un patient peut être considéré comme stabilisé par son traitement lorsque les symptômes et les signes cliniques de l'insuffisance cardiaque sont inchangés depuis plus d'un mois.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

5.1 Médicaments

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les comparateurs de VELTASSA (patiomer) sont les autres résines échangeuses de cations indiquées dans le traitement de l'hyperkaliémie non menaçante de l'adulte.

NOM Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non/ en cours
KAYEXALATE , poudre pour suspension orale et rectale (polystyrène sulfonate de sodium) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Oui	Hyperkaliémie	05/10/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
RESIKALI , poudre pour suspension orale/rectale (polystyrène sulfonate de calcium) <i>Fresenius Medical Care France</i>	Oui	Traitement de l'hyperkaliémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique ou aiguë, y compris les patients sous dialyse.	08/07/2009 (inscription)	Important	ASMR V, par rapport aux autres spécialités à base de résines échangeuses d'ions disponibles	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

- LOKELMA, poudre pour suspension buvable (cyclosilicate de zirconium sodique) dispose d'une AMM dans la même situation clinique que VELTASSA (patiomer) mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement (dans cette indication) par le laboratoire AstraZeneca. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.
- Les diurétiques de l'anse ou thiazidiques disponibles par voie orale peuvent être utilisés au même stade de la stratégie thérapeutique de l'hyperkaliémie que les résines échangeuses de cations, sans toutefois être indiqués (hors-AMM) (traitement de courte durée) :

- Le furosémide : LASILIX (SANOFI AVENTIS FRANCE) et ses génériques ;
- La bumétanide : BURINEX (LABORATOIRES LEO) ;
- La pirétanide : EURELIX (SANOFI AVENTIS FRANCE) ;
- L'hydrochlorothiazide : ESIDREX (LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS) ;
- La cyclétanine : TENSTATEN (IPSEN PHARMA) et ses génériques ;
- L'indapamide : FLUDEX (LES LABORATOIRES SERVIER) et ses génériques.

À noter que d'autres médicaments sous forme injectable peuvent être utilisés pour le traitement de l'hyperkaliémie : calcium, insuline, beta2-mimétique, bicarbonate de sodium. Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique (traitement d'urgence), ils ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

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

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

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de VELTASSA (patiomer) dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission qui est l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus ainsi que les diurétiques thiazidiques ou de l'anse (hors-AMM).

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux États-Unis

Selon les informations transmises par le laboratoire, la spécialité VELTASSA (patiomer) dispose d'une AMM aux États-Unis avec un libellé superposable, obtenu le 21 octobre 2015.

VELTASSA (patiomer) est indiqué dans le traitement de l'hyperkaliémie.

Restriction : VELTASSA (patiomer) ne doit pas être utilisé comme traitement d'urgence pour la prise en charge en phase aiguë de l'hyperkaliémie en raison du délai d'action retardé.

→ Prise en charge dans l'Union européenne

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

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Traitement de l'hyperkaliémie chez les adultes uniquement si utilisé : – en cas de soins d'urgence pour une hyperkaliémie aiguë mettant la vie en danger, parallèlement aux soins standard ou – pour les personnes souffrant d'hyperkaliémie persistante et de maladies rénales chroniques de stade 3b à 5 ou d'insuffisance cardiaque, si elles : – ont un taux de potassium sérique confirmé d'au moins 6,0 mmol/L et – ne prennent pas, ou prennent une dose réduite d'un iSRAA en raison d'une hyperkaliémie et – ne sont pas sous dialyse.
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Patients insuffisants rénaux chroniques de stade 3-4 (DFG 15 - 59 ml/min/1,73 m ²) avec hyperkaliémie chronique et traités par iSRAA
Belgique & Luxembourg	Oui	Patients atteints de diabète sucré et/ou insuffisance cardiaque chronique et/ou de protéinurie >1g/24h ayant besoin d'un traitement iSRAA et de l'un des éléments suivants : – Ne pouvant pas recevoir les iSRAA aux doses appropriées en raison d'une hyperkaliémie récurrente – Patients atteints d'insuffisance rénale chronique de stade 3-4 (DFG 15 - 60 mL/min/1,73 m ²) – Patients sous iSRAA avec hyperkaliémie >5,1 mEq/L récurrente malgré un régime alimentaire pauvre en K ⁺ et un contrôle de l'acidose métabolique – Effet insuffisant des diurétiques – Il n'y a pas d'antécédents d'obstruction intestinale ou de chirurgie gastro-intestinale majeure, de maladie gastro-intestinale grave ou de troubles de la déglutition. – Le niveau de potassium sérique ne dépasse pas 6,5 mEq/L au début du traitement. – Le taux de magnésium sérique sera surveillé pendant au moins un mois après le début du traitement. – Formulaire de demande rempli et signé par un médecin spécialiste en médecine interne ayant le titre professionnel de néphrologue. Nombre de forfaits remboursables en tenant compte d'une posologie maximale de 16,8g/j pour une période de traitement de 6 mois maximum, extension possible pour de nouvelles périodes jusqu'à 12 mois.
Espagne	Oui	Première prescription par des spécialistes en néphrologie, cardiologie et médecine interne, aux patients atteints d'insuffisance rénale chronique avancée, d'insuffisance cardiaque de niveau III-IV et d'hyperkaliémie légère à modérée (5,5-6,4 mmol/L), en traitement avec des iSRAA et pour lesquels la poursuite du traitement est jugée essentielle, et en cas d'échec ou d'intolérance aux résines échangeuses d'ions.

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Autriche	Oui	Pour les patients adultes atteints de néphropathie chronique à partir du stade 3 (DFG <60 mL/min/1,73 m ²), de récurrences chroniques et de mesures répétées de d'hyperkaliémie (>5,5 mmol/L), qui n'ont pas pu être contrôlées par un régime alimentaire et un traitement avec des diurétiques de l'anse et/ou du bicarbonate de sodium. Patiromer ne doit pas être utilisé chez les patients sous traitement de dialyse. L'utilisation du Patiromer ne peut être poursuivie que si, après 4 semaines de traitement, un niveau de potassium sérique ≤ de 5,1 mmol/L ou une diminution d'au moins 0,5 mmol/L a été atteint. Contrôles fréquents du taux de potassium sérique au cours des 4 premières semaines de traitement. Contrôle de premier ordre et de thérapie par un spécialiste en médecine interne.
Portugal	Oui	Traitement de l'hyperkaliémie chez les adultes atteints d'insuffisance rénale de stade 3-4, sous traitement par iSRAA
Finlande	Oui	Traitement de l'hyperkaliémie chez les patients adultes atteints d'une maladie rénale chronique (de stade 3 ou 4), au début du traitement, qui utilisent l'ACEi ou l'ARB, qui ne sont pas sous dialyse et pour lesquels le traitement par polystyrène sulfonate de sodium n'est pas adapté.
Suède	Oui	Traitement de l'hyperkaliémie chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale de stade 3-5 pour qui le polystyrène sulfonate de sodium n'est pas adapté.
Norvège	Oui	Traitement de l'hyperkaliémie chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale et traités par iSRAA.
Danemark	Oui	Traitement de l'hyperkaliémie chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale (stade 4-5) à l'hôpital.
Italie	Oui	Patients en échec de traitement avec les résines ou lorsque les résines sont contre-indiquées, et présentant une hyperkaliémie persistante > 5,5 mmol/L et au moins un des critères suivants : insuffisance rénale chronique de stade 3b-5 (à l'exclusion des patients en dialyse) ou insuffisance cardiaque (FEVG≤40%) avec traitement par inhibiteurs aux SRAA à une dose non optimale.

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis	20 février 2019 (Inscription)
Indication	VELTASSA est indiqué pour le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte
SMR	Important
ASMR	Prenant en compte : - la démonstration de l'efficacité de VELTASSA sur la réduction et la normalisation de la kaliémie ainsi que sur la prévention des récurrences d'hyperkaliémie par rapport au placebo, - la pertinence clinique de l'effet observé sur la réduction de la kaliémie dans 2 études comparatives versus comparateur non actif, - l'absence de données sur des critères de jugement cliniquement pertinents de morbi-mortalité, - l'absence de comparaison directe par rapport aux autres résines échangeuses de cations ou aux diurétiques thiazidiques et de l'anse, alors que cette comparaison était réalisable, - l'absence de démonstration d'une meilleure tolérance, observance ou qualité de vie par rapport aux autres résines échangeuses de cation disponibles, - les incertitudes sur la tolérance à long terme, en l'absence de données > 1 an, la Commission considère que VELTASSA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hyperkaliémie de l'adulte, qui comprend les résines échangeuses de cation et les diurétiques mentionnés dans le Chapitre 06 de l'avis.

Place dans la stratégie thérapeutique

VELTASSA est un traitement de première intention pour le traitement de l'hyperkaliémie, au même titre que les autres résines échangeuses de cation disponibles.

La Commission souligne que, bien que VELTASSA puisse avoir un goût différent des autres résines échangeuses de cations, aucune étude clinique comparative d'amélioration de l'observance ou de la qualité de vie n'a été réalisée pour confirmer sa supériorité vis-à-vis de ces alternatives.

Par ailleurs, les spécialités VELTASSA contiennent du sorbitol dans le cadre du complexe contre-ion (4 g pour 8,4 g de patiomer). Il est à noter que les autres résines échangeuses de cations disponibles (KAYEXALATE et RESIKALI) ont fait l'objet de mises en garde et précautions d'emploi lors de leurs associations avec du sorbitol (pour éviter la constipation) en raison de rares survenues de nécroses intestinales. Aucun cas de nécrose colique n'a été rapporté dans les études cliniques avec VELTASSA. La durée des études (au maximum de 52 semaines) et le nombre de patients inclus sont insuffisants pour exclure ce risque étant donné la rareté de cette complication, cependant les données de pharmacovigilance à l'international n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux.

La Commission rappelle que les résines échangeuses de cations n'ont pas de place dans le traitement d'urgence de l'hyperkaliémie en raison de leur délai d'action.

8. Analyse des données disponibles

L'examen initial de la spécialité VELTASSA (patiomer) dans le traitement de l'hyperkaliémie avait principalement reposé sur deux études cliniques réalisées chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique ayant développé une hyperkaliémie en raison d'un traitement par inhibiteurs du SRAA (patients à risque d'hyperkaliémie chronique) :

- **Une étude de phase II (AMETHYST-DN)¹³**, randomisée, ouverte, multicentrique, dont l'objectif principal était de déterminer la dose initiale optimale du patiomer et les objectifs secondaires d'évaluer l'effet du traitement pendant une durée de 52 semaines chez des **patients hypertendus atteints d'une néphropathie diabétique et traités par inhibiteurs du SRAA** ($\pm$ spironolactone).
- **Une étude de phase III (OPAL-HK)¹⁴**, réalisée en deux parties successives, en simple aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer le traitement par patiomer chez **des patients atteints d'insuffisance rénale chronique et traités par des doses stables d'inhibiteur du SRAA**.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- **Une sous analyse¹⁵ de l'étude de phase II AMETHYST-DN** chez les patients avec une insuffisance cardiaque à l'inclusion (représentant 35% des patients de l'étude) ; ces données ne seront pas détaillées du fait de la faiblesse de la méthodologie (aucune gestion de l'inflation du risque alpha n'a été appliquée pour les comparaisons multiples) et de la population incluse ne correspondant pas à la population de cette réévaluation ;
- **Une analyse post-hoc^{16,17} de l'étude de phase III OPAL-HK**, rétrospective comparant l'efficacité du patiomer chez les **patients insuffisants rénaux chroniques et insuffisants**

¹³ Bakris G.L., Pitt B., Weir M.R. et al. Effect of Patiomer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. JAMA 2015;314.

¹⁴ Weir M.R., Bakris G.L., Bushinsky D.A., et al. Patiomer in Patients with Kidney Disease and Hyperkalemia Receiving RAAS Inhibitors. N Engl J Med 2015;372

¹⁵ Pitt B, Bakris GL, Weir MR, et al. Long-term effects of patiomer for hyperkalaemia treatment in patients with mild heart failure and diabetic nephropathy on angiotensin-converting enzymes/angiotensin receptor blockers: results from AMETHYST-DN. ESC Heart Fail. 2018; 5(4):592-602.

¹⁶ Weir MR, Mayo MR, Garza D, et al. Effectiveness of Patiomer in the Treatment of Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease Patients With Hypertension on Diuretics. J Hypertens. 2017; 35 Suppl 1:S57-S63.

¹⁷ Weir MR, Bushinsky DA, Benton WW, et al. Effect of Patiomer on Hyperkalemia Recurrence in Older Chronic Kidney Disease Patients Taking RAAS Inhibitors. Am J Med. 2018 May; 131(5):555-564.e3.

cardiaques recevant ou non des diurétiques (42% des patients inclus dans l'étude) et en particulier chez les personnes âgées ; les résultats ont été cohérents avec l'analyse principale mais ces données ne seront pas détaillées étant donné le faible niveau de preuve de leur méthodologie ; En raison de son caractère *post-hoc*, aucune conclusion robuste ne peut être retenue.

- **L'étude PEARL-HF¹⁸**, prospective, randomisée, en double aveugle, qui a évalué l'efficacité et la tolérance à 4 semaines de VELTASSA (patiomer) chez des patients insuffisants cardiaques traités par spironolactone et à risque de présenter une hyperkaliémie ;
- **Des études observationnelles rétrospectives**, les résultats, non détaillés dans cet avis du fait de leurs faibles niveaux de preuve, sont à interpréter avec prudence et ne permettent pas de conclure sur la quantité d'effet du patiommer dans le traitement de l'hyperkaliémie spécifiquement dans le périmètre restreint d'évaluation demandé par le laboratoire à savoir les patients adultes présentant une insuffisance rénale chronique associée à une insuffisance cardiaque ;
 - une cohorte descriptive décrivant en conditions réelles aux États-Unis¹⁹, l'utilisation de VELTASSA (patiomer) chez des patients atteints d'insuffisance rénale, cardiaques ou diabétiques de type 2, traités par iSRAA et débutant un traitement par patiommer ; Les résultats concernant l'ensemble des patients, il n'est pas possible de conclure quant à l'efficacité du patiommer dans la population restreinte des patients en insuffisance rénale chronique et en insuffisance cardiaque ;
 - une analyse descriptive, non publiée, des données françaises de l'étude PROKALE²⁰, qui a évalué la prise en charge de l'hyperkaliémie dans cinq pays européens chez des patients adultes non dialysés ayant présenté au moins deux épisodes d'hyperkaliémie $\geq 5,5$ mEq/L sur une période de 12 mois ;
 - une cohorte descriptive, non publiée, CKD-REIN²¹ dont l'objectif était de décrire la prévalence de l'hyperkaliémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

8.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 20 février 2019)

La demande d'inscription de VELTASSA (patiomer) dans le traitement de l'hyperkaliémie a reposé sur deux études cliniques réalisées chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique ayant développé une hyperkaliémie en raison d'un traitement par inhibiteurs du SRAA (patients à risque d'hyperkaliémie chronique) :

« **L'étude de phase II AMETHYST-DN¹³**, de recherche de dose, non comparative, randomisée, ouverte, a évalué l'effet hypokaliémiant du patiommer pendant une durée de 52 semaines chez 306 patients **hypertendus atteints d'une néphropathie diabétique et traités par inhibiteurs du SRAA** ($\pm$ spironolactone).

¹⁸ Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *European Heart Journal* (2011) 32, 820–828.

¹⁹ Kovesdy CP, Gosmanova EO, Woods SD, Fogli JJ, Rowan CG, et al. Real-world management of hyperkalemia with patiommer among United States Veterans. *Postgrad Med.* 2020; 132 (2):176-183.

²⁰ Rossignol P. Recurrent hyperkalaemia management and use of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors: analysis of French data from the PROKALE, non publiée

²¹ Rapport d'étude CKD-REIN. Prevalence of hyperkalaemia in patients with chronic kidney disease and association between cation exchange resins, recurrence of hyperkalaemia and treatment modifications.

L'étude comportait deux phases de traitement par patiomer : une période d'instauration de 8 semaines suivie d'une période d'entretien de 44 semaines supplémentaires. Les patients éligibles hyperkaliémiques ont été stratifiés en fonction de leur taux de potassium sérique initial (strate 1 : kaliémie > 5,0 à ≤ 5,5 mEq/L [n=222] ou strate 2 : kaliémie > 5,5 à < 6,0 mEq/L [n=84]) puis randomisés dans chaque strate pour recevoir l'une des 3 doses initiales de patiomer, allant de 8,4 g/jour à 33,6 g/jour (hors-AMM) en deux prises par jour. Les doses de patiomer ont été ajustées pour atteindre et maintenir les taux de potassium sérique entre 4,0 et 5,0 mEq/L durant la période d'instauration et entre 3,8 et 5,0 mEq/L durant la période d'entretien.

La dose quotidienne moyenne de patiomer a été de 19,4 g/jour dans la strate 1 et de 27,2 g/jour dans la strate 2, avec une durée moyenne d'exposition de 9 mois. À noter qu'un nombre non négligeable de patients (31%) a arrêté prématurément l'étude ; Les principaux motifs de sortie ont été la survenue d'un événement indésirable, un décès, une hyperkaliémie, une hypokaliémie, une non-conformité au traitement et un retrait du consentement.

L'âge moyen des patients était de 66 ans (60% âgés ≥ 65 ans et 20% âgés ≥ 75 ans). **Près de 35% des patients avaient une insuffisance cardiaque (classe NYHA I à II), et l'insuffisance rénale chronique était pour la majorité modérée (65%) à sévère (22%).** Le taux moyen de potassium sérique était de 5,1 mEq/L (3,1 à 6,7) en laboratoire central avant l'instauration du patiomer.

Après 4 semaines de traitement (ou jusqu'à de la 1ère titration de la dose si elle est survenue avant la semaine 4) (critère de jugement principal), une réduction significative du taux de potassium sérique a été observée dans chaque groupe de dose initiale quel que soit la strate, allant de -0,35 mEq/L pour les patients recevant la dose la plus faible à -0,92 mEq/L pour les patients recevant la dose la plus élevée (p<0,001). La variation moyenne a été de -0,47 mEq/L dans la strate 1 et de -0,92 mEq/L dans la strate 2. Les diminutions du potassium sérique se sont maintenues sur 1 an de traitement (critère exploratoire).

A la 52ème semaine de traitement, la majorité des patients ont atteint le taux de potassium sérique cible de 3,8 à 5,0 mEq/L (86% dans la strate 1 et 90% dans la strate 2).

L'étude de phase III OPAL-HK¹⁴, randomisée, en simple aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance du patiomer chez des patients hyperkaliémiques (potassium sérique entre 5,1 et 6,5 mEq/L) atteints d'insuffisance rénale chronique et traités par doses stables d'inhibiteurs du SRAA.

L'étude comportait deux parties successives : la partie A en simple bras de 4 semaines dont l'objectif était d'évaluer l'effet du patiomer chez des patients hyperkaliémiques ; la partie B randomisée de 8 semaines, comparative versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer l'effet du retrait du patiomer sur le contrôle du potassium sérique, l'efficacité d'un traitement chronique par patiomer sur la prévention des récurrences d'hyperkaliémie et la tolérance versus placebo.

Pour être éligibles à la partie B, les patients devaient avoir présenté un taux de potassium sérique ≥ 5,5 mEq/L à l'inclusion dans la partie A, avoir eu un contrôle du taux de potassium sérique (3,8 à < 5,1 mEq/L) après 4 semaines de traitement et recevoir encore un traitement par inhibiteur du SRAA à la fin de la partie A.

Dans la partie A (S0 à S4), 243 patients hyperkaliémiques ont été traités selon leur potassium sérique (5,1 à < 5,5 mEq/L ou 5,5 à < 6,5 mEq/L) à une dose initiale de 8,4 g/j (n=92) ou 16,8 g/j (n=151) de patiomer en deux prises par jour pendant 4 semaines. La dose initiale pouvait être ajustée, selon le besoin, d'après le taux de potassium sérique dans le but de maintenir le potassium sérique entre 3,8 et < 5,1 mEq/L.

Les doses moyennes de patiomer ont été de 13 g/jour et de 21 g/jour chez les patients présentant respectivement un potassium sérique entre 5,1 et < 5,5 mEq/L et entre 5,5 et < 6,5 mEq/L. Près de 90% des patients ont complété les 4 semaines de traitement de patiomer. L'âge moyen des patients était de 64 ans (54 % âgés ≥ 65 ans et 17 % âgés ≥ 75 ans) et environ 97% des patients présentaient

une hypertension, 57% un diabète de type 2 et 42% une insuffisance cardiaque. L'insuffisance rénale était majoritairement modérée (46%) ou sévère (39%). Le taux de potassium sérique moyen à l'inclusion était de $5,6 \pm 0,5$ mEq/L.

Après 4 semaines de traitement, la réduction moyenne du potassium sérique a été de $-1,01$ mEq/L (IC95% $[-1,07 ; -0,95]$; $p < 0,001$), avec une variation de $-0,65$ mEq/L dans la strate 1 (potassium sérique initial entre $5,1$ et $< 5,5$ mEq/L) et de $-1,23$ mEq/L dans la strate 2 (potassium sérique initial entre $5,5$ et $< 6,5$ mEq/L).

Pour le critère secondaire d'efficacité, analysé à titre exploratoire, 76% des patients ont présenté un taux contrôlé de potassium sérique ($3,8$ à $< 5,1$ mEq/L) après 4 semaines.

Dans la partie B, les 107 patients éligibles, c'est-à-dire les patients ayant une hyperkaliémie $\geq 5,5$ mEq/L à l'inclusion et répondeurs au traitement durant la partie A, ont été randomisés pour poursuivre leur traitement par patiomer ou recevoir un placebo pendant 8 semaines supplémentaires. Dans le groupe traité par patiomer, la dose moyenne a été de 21 g/j.

À noter qu'un nombre plus important de patients sous placebo est sorti prématurément de la partie B par rapport aux patients sous patiomer (42% contre 18%), du fait notamment de la survenue d'hyperkaliémie satisfaisant les critères de retrait prédéfinis de l'étude.

La variation médiane du potassium sérique au cours des 4 premières semaines de la partie B (ou jusqu'à la 1ère visite de la partie B au cours de laquelle le potassium sérique est en dehors de la fourchette cible) a été significativement plus importante dans le groupe traité par placebo que dans le groupe ayant poursuivi le traitement par patiomer : $+0,72$ mEq/L versus $0,0$ mEq/L, soit une différence absolue de $0,72$ mEq/L (IC95% $[0,46 ; 0,99]$; $p < 0,001$).

D'après l'EPAR, en raison de la conception du critère (les mesures n'étant pas disponibles après que le potassium sérique ait dépassé la plage cible de $3,8$ à $< 5,5$ mEq/L), les estimations de l'effet doivent être interprétées avec prudence.

Les pourcentages de patients ayant présenté un taux de potassium sérique récidivant $\geq 5,1$ mEq/L et $\geq 5,5$ mEq/L au cours de la partie B ont été significativement plus élevés sous placebo (91% et 60%) que sous patiomer (43% et 15%), avec des différences absolues respectives de 48% et 45% ($p < 0,001$).

À titre exploratoire, 44% des patients sous placebo et 94% des patients sous patiomer ont continué à recevoir un traitement par inhibiteur de SRAA à la fin de la partie B ».

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité à l'appui de cette réévaluation

8.1.2.1 Étude PEARL-HF²²

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase II, prospective, randomisée, en double aveugle, multicentrique, versus placebo, réalisée en 2009 dans 7 pays ne comprenant la France, ayant évalué l'efficacité et la tolérance à 4 semaines de VELTASSA (patiomer) 30 g par jour chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Pour être éligibles à l'inclusion dans l'étude, les patients devaient être **atteints d'insuffisants cardiaques** chroniques, être traités par spironolactone (instauré à 25 mg/jour, augmentée à 50 mg/jour à

²² Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. European Heart Journal (2011) 32, 820–828.

J15 si le potassium sérique était ≤ 5.1 mEq/L), avoir une concentration sérique de potassium comprise entre 4,3-5,1 mEq/L et être soit :

- **atteints d'insuffisance rénale** chronique (Débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min) et recevoir un ou plusieurs traitements pour l'insuffisance cardiaque (IEC, ARA II, bêta-bloquants) ;
- **ou avoir des antécédents documentés d'hyperkaliémie** ayant conduit à l'arrêt du traitement par iSRAA ou bêta-bloquant dans les 6 mois précédant la visite d'inclusion.

Les patients éligibles étaient randomisés selon un ratio 1: 1 dans deux groupes de traitement.

Le critère principal était la variation moyenne du taux de potassium sérique entre l'inclusion et la fin de l'étude à 28 jours.

Les critères secondaires non-hiérarchisés, sans correction du risque alpha pour multiplicité des analyses et donc à titre exploratoire étaient principalement la proportion de patients :

- à S4 avec hyperkaliémie > 5.5 mmol/L,
- ayant arrêté le traitement étudié suite à une augmentation de la kaliémie,
- dont la dose de spironolactone a été diminuée.

Des analyses en sous-groupe non pré-spécifiées au protocole ont été réalisées en fonction du taux DFG $<$ et ≥ 60 mL/min/1,73m².

Résultats

Au total, 120 patients ont été randomisés, 105 patients ont été inclus dont 56 patients dans le groupe patiromer et 49 patients dans le groupe placebo. L'âge moyen était de 68 ans, la majorité des patients inclus était des hommes (60%). Les caractéristiques des patients étaient globalement similaires entre les deux groupes de traitement. Les patients étaient atteints d'insuffisance cardiaque depuis en moyenne 4,2 ans, avec une fraction d'éjection d'environ 40%, soit de classe NYHA II (54,8%) soit III (42,3%). Le DFG moyen était de 81,3 et 33,7% des patients avaient des antécédents de diabète. Le taux de potassium sérique moyen à l'inclusion était de 4,69 mEq/L dans le groupe patiromer et 4,65 mEq/L dans le groupe placebo. Tous les patients (sauf 2 patients dans le groupe placebo) recevaient au moins un inhibiteur du SRAA ou un bêtabloquant ; les patients étaient majoritairement traités par IEC et bêta bloquant (60% dans le groupe patiromer et 53% dans le groupe placebo). L'utilisation de diurétiques non inhibiteurs du SRAA a été rapportée chez 74% des patients (15% un diurétique thiazidique et 57% un diurétique de l'anse).

Parmi ces patients, 88 patients ont terminé l'étude et 17 ont arrêté prématurément. Les principales raisons d'arrêt de participation à l'étude étaient liés à des événements indésirables (4 sous patiromer et 3 sous placebo) et une augmentation de kaliémie $> 5,5$ mEq/L (3 patients sous placebo) ou $\leq 3,5$ mEq/L (2 patients sous patiromer).

Après 4 semaines de traitement par patiromer, le taux moyen de potassium sérique a significativement diminué de $-0,45 \pm 0,09$ mEq/L par rapport à l'inclusion (IC95% $[-0,63 ; -0,27]$; $p < 0,001$). La variation moyenne du taux de potassium sérique a été de $-0,21$ mEq/L dans le groupe patiromer et $+0,23$ mEq/L dans le groupe placebo.

À titre exploratoire, des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en sous-groupes exploratoires. Dans le sous-groupe des patients qui présentaient un DFG < 60 mL/min (15 patients traités par patiromer et 13 par placebo), la variation moyenne du potassium sérique entre l'inclusion et la fin de l'étude était de $-0,14$ mEq/L dans le groupe patiromer contre $+0,38$ mEq/L dans le groupe placebo. À titre exploratoire, la proportion de patients avec hyperkaliémie à 28 jours était de 7,3% dans le groupe patiromer vs 24,5% dans le groupe placebo.

8.2 Qualité de vie

Aucune donnée de qualité de vie n'a été fournie par le laboratoire.

8.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission (avis du 20 février 2019)

8.3.1.1 Étude AMETHYST-DN

« Parmi les 304 patients randomisés ayant reçu au moins une dose de patiomer (population de tolérance), 211 (69%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) durant les 52 semaines de traitement. La majorité de ces **EI a été d'intensité légère (29%) à modérée (28%)** ; 13% des patients ont présenté un EI d'intensité sévère. Les EI les plus fréquents ($\geq 3\%$ des patients) ont été : aggravation de l'insuffisance rénale chronique (9%), hypomagnésémie (9%), hypertension (8%), constipation (6%), diarrhée (6%), extrasystole ventriculaire (4%), anémie (4%), grippe (3%) et hypoglycémie (3%). Les EI ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe traité à une dose initiale de 33,6 g/jour de patiomer que dans les autres groupes de dose, exceptés pour les diarrhées qui ont été rapportées moins fréquemment à cette dose. Près de 20% des patients ont rapporté un EI considéré comme liés au patiomer ; les plus fréquents ($\geq 2\%$ des patients) ont été : hypomagnésémie (7%), hypokaliémie (2%), constipation (5%) et diarrhée (3%). Au total, 28 patients (9%) ont arrêté prématurément l'étude en raison de la survenue d'un événement indésirable ; pour 11 de ces patients, l'EI a été considéré comme lié au patiomer. Les principaux EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (≥ 2 patients) ont été : aggravation de l'insuffisance rénale chronique (8 patients ; 3%), hypokaliémie (5 patients ; 2%), constipation (2 patients ; 1%). Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 44 patients (14,5%) ; aucun n'a été considéré comme lié au patiomer. Les EI graves les plus fréquents ($\geq 2\%$ des patients) ont été la mort subite (3% ; incluant l'origine cardiaque) et l'aggravation de l'insuffisance rénale chronique (2%). Quinze patients (5%) sont décédés au cours des 52 semaines de traitement ; 11 de ces 15 décès ont été liés à des causes cardiovasculaires (mort cardiaque subite chez 7 patients, infarctus aigu du myocarde chez 4 patients). Les 4 décès restant ont été liés à une infection (atteinte vasculaire diabétique), une cause neurologique (mort cérébrale probablement due à un traumatisme), à une cause gastro-intestinale (thrombose de l'artère mésentérique) et à un AVC. Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement ou à une hypo- ou hyper-kaliémie. Une hypokaliémie $< 3,5$ mEq/L en laboratoire central est survenue chez 17 patients (6%) et un événement hypokaliémique chez 7 patients (2%). Treize patients (4%) ont présenté une hypomagnésémie ».

8.3.1.2 Étude OPAL-HK

« Partie A (incluant la phase de suivi de la partie A)

Parmi les 243 patients de la population de tolérance, 114 (47%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) durant la partie A. Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$ des patients) ont été : constipation (11%), diarrhée (3%), nausées (3%), hypomagnésémie (3%), anémie (3%), aggravation de l'insuffisance rénale chronique (3%), hyperkaliémies (2%), hypertrophie ventriculaire gauche (2%), premier bloc auriculoventriculaire (2%), hypertension (2%), diminution du DFG (2%), fatigue (2%), flatulence (2%), dyslipidémie (2%) et hyperglycémie (2%). Près de 22% des patients ont rapporté un EI considéré comme lié au patiomer ; il s'agissait principalement de : constipation (10%), diarrhée (3%), hypomagnésémie (3%). Au total, 21 patients (9%) ont rapporté un événement indésirable ayant conduit à une modification de la dose de patiomer et à l'arrêt du traitement pour 14 de ces patients (6%). Les EI ayant conduit à une modification de la dose ont été principalement d'origine gastro-intestinale (6%).

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 3 patients (1%) : une aggravation de l'insuffisance rénale chronique par un patient traité à la dose initiale de 8,4 g/jour, une fibrillation atriale par un patient traité à la dose initiale de 16,8 g/jour et l'association d'une dose de traitement anticoagulant inférieure à la dose thérapeutique, une endocardite à entérocoques, une bactériémie à *Escherichia* et une infection des voies urinaires par un patient traité à la dose initiale de 16,8 g/jour. Aucun n'a été considéré comme liés au patiromer. Aucun décès n'est survenu durant cette phase de l'étude. Une hypokaliémie < 3,5 mEq/L est survenue chez 7 patients (3%) et 3 patients (1%) ont présenté un événement hypokaliémique ayant tous conduit à une réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement par patiromer. Tous ces événements ont été non graves et considérés comme liés au patiromer. De plus, 6 patients (2%) ont présenté un événement hyperkaliémique, tous considérés comme non liés au traitement. Deux patients ont présenté des modifications de l'ECG liées à une hyperkaliémie. Huit patients (3%) ont présenté une hypomagnésémie ».

« Partie B (incluant la phase de suivi de la partie B) Parmi les 107 patients inclus dans la partie B, 32 (30%) ont rapporté au moins un événement indésirable, dont la grande majorité était d'intensité légère à modérée ; seul un patient du groupe placebo a rapporté un EI d'intensité sévère. Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 2 patients ; 4%) sous patiromer que sous placebo ont été : constipation (4% versus 0%), diarrhée (4% versus 0%), nausées (4% versus 0%), extrasystoles supraventriculaires (4% versus 2%). De plus les troubles gastro-intestinaux ont plus fréquemment été rapportés sous patiromer que sous placebo (13% versus 6%). A l'inverse, les hyperkaliémies (2% versus 4%), les hypomagnésémies (2% versus 4%), les hypercholestérolémies (0% versus 4%), la grippe (2% versus 6%), une augmentation des enzymes hépatiques (2% versus 4%), les céphalées (4% versus 8%) et l'hypertension (0% versus 6%) ont été moins fréquemment rapportés sous patiromer que sous placebo. Six patients ont rapporté un EI considéré comme lié au traitement : 4 patients (7%) dans le groupe patiromer et 2 patients (4%) dans le groupe placebo dans le groupe patiromer. Les principaux événements liés au patiromer ont été : constipation (2 patients), gêne abdominale (1 patient) et hypomagnésémie (1 patient). Un événement indésirable grave a été rapporté chez 1 patient du groupe placebo ; il s'agissait d'une thrombose sévère de l'artère mésentérique qui n'a pas été considérée comme liée au traitement et qui a conduit au décès du patient. Un arrêt du traitement suite à la survenue d'un événement indésirable a été signalé chez un patient du groupe patiromer (aggravation de l'insuffisance rénale chronique) et un patient du groupe placebo (thrombose mésentérique). Aucun de ces événements n'a été considéré comme lié au traitement.

Aucun patient n'a présenté de taux de potassium sérique < 3,5 mEq/L et aucun événement hypokaliémique n'a été rapporté durant la partie B. Au total, 8 patients (7%) ont présenté une hyperkaliémie $\geq 6,0$ mEq/L (7 patients sous placebo et 1 patient sous patiromer) et 3 patients (1%) ont présenté un événement hyperkaliémique (1 patient sous patiromer et 2 patients sous placebo). Un patient du groupe patiromer a présenté des modifications de l'ECG liées à une hyperkaliémie. Aucun patient n'a présenté une valeur de magnésium sérique < 1,4 mg/dl au cours de la partie B. Une anomalie du magnésium sérique a été signalée comme événement indésirable chez 4 patients (3 patients sous placebo et un patient sous patiromer) : une hypomagnésémie pour 3 patients et une réduction du taux de magnésium sérique pour un patient. Aucun de ces événements n'a été grave ».

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de VELTASSA (patiromer) en vigueur est la version de mai 2017. Pour rappel, le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Hypomagnésémie / faible teneur en magnésium,
Risques importants potentiels	– Augmentation du risque de perforation intestinale chez les patients atteints ou ayant des antécédents de troubles gastro-intestinaux sévères, – Augmentation du risque chez les patients atteints ou ayant des antécédents d'hypercalcémie.
Informations manquantes	– Chez la femme enceinte et allaitante, – Chez les patients < 18 ans.

L'utilisation chez les patients atteints de troubles gastro-intestinaux sévères est considérée comme risque potentiel important en raison de l'effet de classe possible observé avec d'autres liants potassiques.

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance des PSUR de la spécialité VELTASSA (patiromer) couvrant la période du 21 octobre 2019 au 20 octobre 2020.

Les conclusions ont été qu'aucun événement indésirable parmi les catégories particulièrement suivies (infarctus aigu du myocarde, insuffisance cardiaque, mort cardiaque soudaine/mort subite, insuffisance rénale, événements vasculaires cérébraux, manque d'efficacité/hyperkaliémie, hypokaliémie et décès) attribués au patiromer n'ont été rapportés durant cette période.

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

La majorité des événements indésirables (EI) signalées dans les essais étaient des affections gastro-intestinales, les EI les plus fréquemment signalés étant la constipation (6,2 %), la diarrhée (3 %), la douleur abdominale (2,9 %), la flatulence (1,8 %) et l'hypomagnésémie (5,3 %). Les affections gastro-intestinales étaient généralement de nature légère ou modérée, ne semblaient pas dépendre de la dose, se résorbaient généralement spontanément ou avec un traitement, et aucune n'a été signalée comme étant grave. L'**hypomagnésémie** était légère à modérée, et aucun patient n'a développé un taux de magnésium sérique < 1 mg/dL (0,4 mmol/L) ».

8.4 Résumé & discussion

La spécialité VELTASSA (patiromer) est indiquée pour le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte qui est une indication large autorisée par l'AMM. L'évaluation initiale de la Commission en février 2019, qui a octroyé un SMR important dans l'AMM, s'est basée sur deux études cliniques : l'étude AMETHYST-DN de phase II et l'étude OPAL-HK de phase III. Aucun essai par rapport aux autres résines échangeuses de cations ou aux diurétiques thiazidiques et de l'anse, qui étaient les comparateurs cliniquement pertinents n'avait été fourni. Les données disponibles ont démontré l'efficacité de VELTASSA (patiromer) versus placebo sur la réduction et le contrôle de la kaliémie après normalisation ainsi que sur la prévention des récives chez des patients hyperkaliémiques (5,1 à < 6,5 mEq/L)

atteints d'une insuffisance rénale chronique modérée à sévère, traités par inhibiteurs du SRAA et présentant plusieurs comorbidités, telle qu'un diabète de type 2 (57% à 100%), une insuffisance cardiaque (35% à 42%) et une hypertension (97% à 100%), sans distinction de ces critères de comorbidités.

Dans le cadre de cette nouvelle évaluation à la demande du laboratoire dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir uniquement **chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale chronique (non dialysés) associée à une insuffisance cardiaque, ne pouvant pas recevoir de traitement par inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone (iSRAA) aux doses appropriées en raison d'une hyperkaliémie récurrente**, le laboratoire n'a fourni aucune étude clinique comparative versus traitement actif.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Les nouvelles données fournies reposent essentiellement sur des analyses complémentaires *post hoc* ou en sous-groupe des études déjà examinées par la Commission. Leurs résultats restent cohérents avec les analyses principales. **Le niveau de preuve de ces études est cependant faible dans la population de la réévaluation étudiée et des conclusions ne peuvent être retenues.**

L'étude PEARL-HF, prospective, randomisée, en double aveugle, qui a évalué l'efficacité et la tolérance à 4 semaines de VELTASSA (patiromer) a été réalisée en 2009 chez des patients insuffisants cardiaques traités par spironolactone et à risque de présenter une hyperkaliémie, sont présentées pour cette réévaluation. Après 4 semaines de traitement par patiromer, le taux moyen de potassium sérique a significativement diminué de $-0,45 \pm 0,09$ mEq/L par rapport à l'inclusion (IC95% [-0,63 ; -0,27] ; $p < 0,001$). La variation moyenne du taux de potassium sérique a été de $-0,21$ mEq/L dans le groupe patiromer et $+0,23$ mEq/L dans le groupe placebo. Cependant, **cette étude ne concerne pas directement la population cible, à savoir les patients insuffisants rénaux chroniques, d'où un problème de transposabilité des résultats.** Des analyses en sous-groupe chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique non pré-spécifiées au protocole ont été réalisées en fonction du taux DFG $<$ et ≥ 60 mL/min/1,73m². À titre exploratoire, des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en sous-groupes exploratoires.

Le laboratoire a par ailleurs fourni des études observationnelles, rétrospectives dont les résultats ne sont pas de nature à apporter des éléments permettant de modifier les conclusions précédentes de la Commission sur l'efficacité du patiromer.

→ Tolérance

La majorité des événements indésirables observés dans les études cliniques étaient d'intensité faible à modérée et étaient principalement des événements gastro-intestinaux (constipations, nausées, diarrhées). Aucun événement indésirable grave d'hypokaliémie ou de nécrose intestinale n'a été rapporté au cours des études cliniques. Le profil de tolérance de VELTASSA (patiromer) avec un risque connu d'hypomagnésémie et une hypokaliémie n'est pas modifié au vu des nouvelles données disponibles.

→ Discussion

Il n'y a pas de nouvelles données ou informations susceptibles de modifier l'appréciation précédente de la Commission de VELTASSA (patiromer) (cf. avis de la CT du 20/02/2019).

Dans la population de la réévaluation demandée par le laboratoire, le niveau de preuve des données reste limité chez les patients atteints d'insuffisance rénale associée à une insuffisance cardiaque. Aussi, aucune étude de comparaison directe de VELTASSA (patiromer) versus les autres résines échangeuses de cations ou les diurétiques (thiazidiques ou de l'anse) n'a été réalisée dans cette population, alors que la comparaison directe était réalisable.

Compte tenu de ces éléments, VELTASSA (patiomer) a un impact sur la réduction et le contrôle de la kaliémie après normalisation ainsi que sur la prévention des récurrences d'hyperkaliémie chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale chronique toutes comorbidités confondues. Cependant, aucune démonstration d'un impact sur la morbi-mortalité, la qualité de vie et sur l'organisation des soins (réduction du nombre d'hospitalisation pour hyperkaliémie) par rapport aux alternatives n'est disponible. En conséquence, VELTASSA (patiomer) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé médical identifié, faute de données comparatives par rapport aux autres résines échangeuses de cations disponibles.

En conséquence, VELTASSA n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé médical identifié, faute de données comparatives par rapport aux autres résines échangeuses de cations disponibles.

8.5 Programme d'études

- L'étude EMERALD dont l'objectif est d'évaluer l'évolution de la kaliémie entre le début du traitement et le 14^{ème} jour, chez des enfants âgés de 2 à 18 ans atteints d'une maladie rénale chronique et d'hyperkaliémie (en cours).
- L'étude PLATINUM, en cours d'inclusion (300 patients prévus), qui est une étude de phase multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, évaluant l'efficacité et tolérance de VELTASSA (patiomer), en association avec un traitement standard, dans la prise en charge de l'hyperkaliémie dans les situations d'urgences.

9. Place dans la stratégie thérapeutique

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

Pour rappel, le traitement d'urgence de l'hyperkaliémie repose sur la mise en œuvre de diverses interventions, qui peuvent comprendre : l'administration intraveineuse de calcium (en cas de signes cliniques), d'insuline avec du glucose intraveineux, de β 2-mimétiques (intraveineux ou inhalés), de bicarbonate de sodium (en cas d'acidose métabolique sévère) et éventuellement la dialyse.

Pour le traitement chronique de l'hyperkaliémie ou dans les cas où la kaliémie peut être abaissée progressivement, le régime alimentaire pauvre en potassium, les diurétiques thiazidiques ou les diurétiques de l'anse, les résines échangeuses de potassium par voie digestive et/ou le cas échéant, la diminution ou l'arrêt des médicaments hyperkaliémisants (inhibiteurs du SRAA) sont recommandés. Un traitement chronique vise à prévenir les récurrences d'hyperkaliémie en corrigeant les causes sous-jacentes modifiables (telles que les sources d'apport en potassium ou l'acidose métabolique) et en contrôlant la concentration sérique de potassium.

Deux résines échangeuses de cations sont actuellement disponibles pour le traitement de l'hyperkaliémie : le polystyrène sulfonate de sodium (KAYEXALATE) et le polystyrène sulfonate de calcium (RESILAKI). Ces deux résines sont associées à des problèmes de tolérabilité en raison du goût et de leur texture désagréable, ce qui peut limiter l'adhérence du patient au traitement. De rares cas, potentiellement fatals, de nécrose intestinale ont été rapportés avec ces résines en particulier lorsqu'elles étaient associées au sorbitol pour éviter la constipation. De plus, le KAYEXALATE est associé à une potentielle augmentation de la charge sodique, de sorte qu'il doit être administré avec prudence chez les patients ne pouvant tolérer de légère augmentation des charges de sodium. En conséquence, les problématiques de tolérance et de tolérabilité associées aux résines échangeuses de cations

disponibles peuvent limiter leur utilisation au long cours. De plus, les RCP de ces deux résines indiquent que leur prescription doit être interrompue si la kaliémie baisse en dessous de 5 mEq/L. La Commission considère que la valeur seuil de 5 mEq/L en dessous de laquelle la prescription doit être interrompue ne semble pas cliniquement adaptée dans la mesure où les valeurs normales de kaliémie se situent entre 3,5 et 5 mEq/L.

Place de VELTASSA (patiomer) dans la stratégie thérapeutique :

Les nouvelles données présentées fondées principalement sur des analyses exploratoires et sur des études observationnelles ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de VELTASSA (patiomer) par la Commission (cf. avis de la CT du 20/02/2019). VELTASSA (patiomer) est un traitement de première intention pour le traitement de l'hyperkaliémie, au même titre que les autres résines échangeuses de cation disponibles.

La Commission maintient son avis sur le fait que, bien que VELTASSA (patiomer) puisse avoir un goût différent des autres résines échangeuses de cations, aucune étude clinique comparative n'a été réalisée pour démontrer sa supériorité vis-à-vis de ces alternatives sur l'amélioration de l'observance ou de la qualité de vie. Par ailleurs, les spécialités VELTASSA (patiomer) contiennent du sorbitol dans le cadre du complexe contre-ion (4 g pour 8,4 g de patiomer). Il est à noter que les autres résines échangeuses de cations disponibles (KAYEXALATE et RESIKALI) ont fait l'objet de mises en garde et précautions d'emploi lors de leurs associations avec du sorbitol (pour éviter la constipation) en raison de rares survenues de nécroses intestinales. Aucun cas de nécrose colique n'a été rapporté dans les études cliniques avec VELTASSA (patiomer). La durée des études (au maximum de 52 semaines) et le nombre de patients inclus sont insuffisants pour exclure ce risque étant donné la rareté de cette complication, cependant les données de pharmacovigilance à l'international n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux à ce jour.

La Commission rappelle que les résines échangeuses de cations n'ont pas de place dans le traitement d'urgence de l'hyperkaliémie en raison de leur délai d'action ».

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

10. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

10.1 Service Médical Rendu

- ➔ L'hyperkaliémie peut être responsable de troubles cardiaques qui engagent le pronostic vital du patient, en particulier chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale chronique (non dialysés) associée à une insuffisance cardiaque.
- ➔ La spécialité VELTASSA (patiomer) reste un traitement curatif de l'hyperkaliémie.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables reste important dans l'indication de l'AMM, sans distinction des critères de comorbidités.
- ➔ Il existe des alternatives médicamenteuses, notamment les autres résines échangeuses de cations (KAYEXALATE et RESIKALI).
- ➔ La spécialité VELTASSA (patiomer) reste un médicament de première intention.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la sévérité des hyperkaliémies pouvant être responsables de troubles cardiaques graves, en particulier chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale chronique associée à une insuffisance cardiaque ne pouvant pas être traités par inhibiteurs du SRAA aux doses appropriées,
- du besoin médical à disposer de nouvelles résines échangeuses de cations efficaces et mieux tolérées, mais de l'absence de réponse supplémentaire de VELTASSA (patiromer) au besoin médical faute de données comparatives par rapport aux résines échangeuses de cations disponibles de la réponse,
- l'impact de VELTASSA (patiromer) sur la réduction et le contrôle de la kaliémie après normalisation et sur la prévention des récurrences d'hyperkaliémie,
- l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité, la qualité de vie et sur l'organisation des soins (réduction des hospitalisations) par rapport aux alternatives disponibles,

VELTASSA (patiromer) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VELTASSA (patiromer) reste important dans l'indication de l'AMM, à savoir le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Il existe un besoin médical à disposer de nouvelles résines échangeuses de cations efficaces et mieux tolérées. Le profil de tolérance de VELTASSA (patiromer) rapporté dans les essais cliniques a été cohérent avec le suivi de pharmacovigilance international, disponible à ce jour. Cependant, les nouvelles données présentées fondées principalement sur des analyses exploratoires et sur des études observationnelles ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de VELTASSA (patiromer) par la Commission. Par conséquent, VELTASSA (patiromer) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hyperkaliémie de l'adulte, qui comprend les résines échangeuses de cation et les diurétiques.

10.3 Population cible

La population cible de VELTASSA (patiromer) reste définie comme le nombre de patients adultes présentant une hyperkaliémie (cf. avis de la Commission de la transparence du 20 février 2019).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire ne sont pas de nature à modifier la population cible, à savoir environ 166 200 patients.

11. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 5 février 2021 Date d'examen et d'adoption : 20 juillet 2022. Date d'audition du laboratoire : 14 septembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui : ASSOCIATION FRANCE REIN
Expertise externe	Non
Présentations concernées	VELTASSA 8,4 g, poudre pour suspension orale – B/30 (CIP : 34009 301 240 4 8) VELTASSA 16,8 g, poudre pour suspension orale – B/30 (CIP : 34009 301 240 5 5)
Demandeur	VIFOR FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date AMM initiale (procédure centralisée) : 19 juillet 2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription médicale
Code ATC	V03AE09

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire