

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

patiromer

VELTASSA 8,4 g et 16,8 g,

poudre pour suspension orale

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 23 juillet 2025

➔ Troubles électrolytiques

➔ Adulte

➔ Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans le « traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>VELTASSA (patiromer) est un traitement de première intention pour le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte.</p> <p>Bien que cette spécialité puisse avoir une palatabilité supérieure aux résines échangeuses de cations KAYEXALATE et RESIKALI suggérant une meilleure adhérence au traitement, aucune étude clinique robuste comparative n'a pu démontrer sa supériorité vis-à-vis de ces alternatives sur l'amélioration de la qualité de vie, ni démontrer une efficacité au moins équivalente dans le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte.</p> <p>VELTASSA ne contient pas de sodium.</p> <p>Il est à noter que VELTASSA échange du calcium contre du potassium, et contient 1600 mg de calcium pour 8,4 g de patiromer. Le calcium est partiellement libéré et une partie peut être absorbée (cf. RCP et plan de gestion des risques).</p> <p>Par ailleurs, la spécialité VELTASSA contient du sorbitol dans le cadre du complexe contre-ion (4 g pour 8,4 g de patiromer). Les autres résines échangeuses de cations disponibles (polystyrène sulfonate de sodium ou polystyrène sulfonate de calcium) ont fait l'objet de mises en garde et précautions d'emploi notamment en association au sorbitol (à visée laxative) en raison de rares survenues de nécroses intestinales. L'utilisation chez les patients atteints de troubles gastro-intestinaux sévères est considérée comme un risque important potentiel en raison de l'effet de classe possible observé avec d'autres liants potassiques.</p> <p>La Commission rappelle que VELTASSA n'a pas de place dans le traitement d'urgence de l'hyperkaliémie en raison de son délai d'action.</p>
Service médical rendu (SMR)	<p>IMPORTANT uniquement dans le « traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte »</p>

Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de l'hyperkaliémie chez l'adulte (ASMR IV).</p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'efficacité démontrée sur la réduction et la normalisation de la kaliémie ainsi que sur la prévention des récidives d'hyperkaliémie, versus placebo (avis CT de 2019) ; – de nouvelles données en faveur d'un effet de VELTASSA par rapport au comparateur non actif (placebo) sur le contrôle de la kaliémie chez des patients insuffisants cardiaques à FeVG altérée traités par iSRAA, mais d'une quantité d'effet modeste avec une pertinence clinique discutable dans l'essai DIAMOND sur le critère de jugement principal ; – de nouvelles données, comparatives toujours par rapport au placebo, démontrant la capacité du VELTASSA à faciliter la poursuite de la spironolactone chez des patients adultes insuffisants rénaux chroniques avec hypertension artérielle résistante, après 12 semaines de traitement ; – de données de palatabilité comparatives versus CCP, suggérant l'hypothèse d'une meilleure adhérence au traitement VELTASSA par rapport aux alternatives disponibles (KAYEXALATE / RESIKALI) ; – d'un profil de tolérance jugé acceptable par l'absence de sodium dans la composition de VELTASSA, en faveur d'une meilleure tolérance en termes de rétention hydrosodée ; mais toutefois une teneur en calcium de la spécialité faisant partie de la surveillance du traitement, et des incertitudes sur les données de tolérance à long terme en rapport avec des complications digestives rares mais graves (effet de classe possible observé avec d'autres chélateurs potassiques, notamment en association au sorbitol) ; – du besoin médical à disposer de nouvelles résines échangeuses de cations efficaces et mieux tolérées ; <p>et :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'absence de données comparatives robustes versus les traitements actifs disponibles démontrant la supériorité d'efficacité de VELTASSA ; – de l'absence de démonstration d'un impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie ; <p>la Commission considère que VELTASSA 8,4 g et 16,8 g (patiromer), poudre pour suspension orale, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hyperkaliémie chez l'adulte, au même titre que LOKELMA.</p>
Population cible	La population cible est estimée à 220 000 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Pour la préparation de la suspension, il est indiqué dans le RCP : « Selon les préférences personnelles, il est possible de remplacer l'eau par les liquides ou aliments mous suivants pour préparer le mélange en procédant comme décrit ci-dessus : jus de pomme, jus de canneberge (cranberry), jus d'ananas, jus d'orange, jus de raisin, jus de poire, nectar d'abricot, nectar de pêche, yaourt, lait, épaisissant (par exemple, amidon de maïs), compote de pommes, crème à la vanille et au chocolat ». Or, en raison de la teneur en potassium de ces aliments mous ou liquides, la Commission ne recommande pas leur utilisation

	<p>pour la préparation de cette spécialité indiquée dans le traitement de l'hyperkaliémie.</p>
Autres demandes	<p>La Commission souhaite être destinataire des données pédiatriques pour pouvoir évaluer la spécialité VELTASSA dans l'entièreté de son AMM. Le laboratoire devra déposer une demande d'évaluation spécifique dans l'extension d'indication pédiatrique, chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans.</p>

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles^{2,3}	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	14
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 20 février 2019)²	14
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité	15
3.3 Profil de tolérance	24
3.4 Synthèse des données d'utilisation	25
3.4.1 Etude de palatabilité APPETIZE²²	25
3.4.2 Etude de cohorte en vie réelle de tolérance, comparative patiromer / zirconium-cyclosilicate de sodium²³	27
3.4.3 Essai randomisé en cross-over²⁷	28
3.5 Modification du parcours de soins	29
3.6 Programme d'études	29
4. Discussion	29
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	33
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	33
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	34
5.3 Service Médical Rendu	34
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	35
5.5 Population cible	35
5.1 Demande de données	36
5.2 Autres recommandations de la Commission	36

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 commol/Lunication 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 – Juillet 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Nouvelle demande d'inscription - Réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence (CT) et du laboratoire
Précisions	<p>La CT a décidé de procéder à la réévaluation de la spécialité VELTASSA (patiromer) indiquée dans « le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte », au cours de l'avis concernant la spécialité LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) rendu dans la même indication.¹</p> <p>Le laboratoire sollicite par ailleurs, au vu de données nouvelles, une nouvelle demande d'inscription chez l'adulte, avec réévaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'ASMR et harmonisation du libellé d'ASMR avec celui de la spécialité LOKELMA, – de la place dans la stratégie thérapeutique, – des comparateurs cliniquement pertinents. <p>Depuis la dernière évaluation, l'AMM de VELTASSA a fait l'objet d'une extension d'indication pédiatrique (adolescents âgés de 12 à 17 ans). Le laboratoire précise que cette indication fera l'objet ultérieurement d'une demande spécifique d'extension de prise en charge.</p> <p>La spécialité VELTASSA n'est à ce jour pas encore inscrite.</p>
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM : « VELTASSA est indiqué pour le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte et les adolescents âgés de 12 à 17 ans. »</p> <p>Périmètre de l'indication concerné par la demande : La demande concerne uniquement « le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte ».</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>patiromer (V03AE09)</p> <p>VELTASSA 8,4 g, poudre pour suspension orale (non disponible)</p> <ul style="list-style-type: none"> – B/30 (CIP : 34009 301 240 4 8) <p>VELTASSA 16,8 g, poudre pour suspension orale (non disponible)</p> <ul style="list-style-type: none"> – B/30 (CIP : 34009 301 240 5 5)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	VIFOR FRANCE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale : 19/07/2017 (Procédure centralisée)</p> <p>Date des rectificatifs et teneur : 05/01/2024, Extension d'indication pédiatrique PGR : 6 novembre 2023 (version 2.3)</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	<p>« Chez l'adulte, la dose initiale recommandée est de 8,4 g de patiromer une fois par jour. La dose quotidienne peut être augmentée ou diminuée de 8,4 g si nécessaire, pour atteindre la plage cible souhaitée, jusqu'à une dose maximale de 25,2 g par jour. » Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>

¹ HAS. Commission de la Transparence. Avis d'inscription relatif à la spécialité LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) 5 g et 10 g, poudre pour suspension buvable, 24 avril 2024. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20440_LOKELMA_PIC_INS_AvisDef_CT20440.pdf

Classe pharmaco-thérapeutique	Médicament pour le traitement de l'hyperkaliémie.
Mécanisme d'action	Le patiromer est un polymère d'échange de cation non absorbé 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.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Pour l'Europe : prise en charge dans une indication restreinte (sauf Allemagne : indication de AMM)</p> <p>Pour les Etats-Unis :</p> <ul style="list-style-type: none"> — AMM obtenue le 21 octobre 2015 — Libellé superposable : « traitement de l'hyperkaliémie de l'adulte et de l'enfant à partir de 12 ans. » — Restriction : « VELTASSA ne doit pas être utilisé comme traitement d'urgence pour la prise en charge de l'hyperkaliémie menaçante en raison du délai d'action retardé. »
Autres indications de AMM	VELTASSA (patiromer) est également indiqué « pour le traitement de l'hyperkaliémie chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans » (Cf RCP pour le libellé d'indication de AMM)
Rappel des évaluations précédentes	<ul style="list-style-type: none"> — Dans son avis d'inscription du 20/02/2019, La Commission avait octroyé à VELTASSA (patiromer) un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hyperkaliémie chez l'adulte². — Dans son avis du 14/09/2022, la Commission a réévalué VELTASSA (patiromer) dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM : les patients adultes présentant une insuffisance rénale chronique (non dialysés) associée à une insuffisance cardiaque, ne pouvant recevoir de traitements inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone (iSRAA) aux doses appropriées en raison d'une hyperkaliémie récurrente. Le SMR a été maintenu important dans l'indication de l'AMM, sans amélioration du service médical rendu (ASMR V)³.
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> — Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 28 mai 2025. • Date d'adoption : 11 juin 2025. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 23 juillet 2025. — Contributions de parties prenantes : Oui — Expertise externe : Non

² HAS. Commission de la Transparence. Avis d'inscription relatif à VELTASSA (patiromer) 8,4 g et 16,8 g, poudre pour suspension orale. 20 février 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16890_VELTASSA_PIC_INS_Avis3_CT16890.pdf

³ HAS. Commission de la Transparence. Avis relatif à VELTASSA (patiromer) 8,4 g et 16,8 g, poudre pour suspension orale. Réévaluation. 14 septembre 2022. [VELTASSA 8,4 et 16,8 g](#)

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le potassium est un cation clé de l'électrophysiologie des membranes cellulaires, dont les anomalies prédisposent à des troubles de la conduction cardiaque et arythmies⁴.

L'hyperkaliémie est favorisée par plusieurs mécanismes parfois intriqués : un excès d'apport, ou toute condition ou traitement interférant avec l'excrétion rénale (insuffisance rénale aiguë ou chronique sévère, iSRAA et toute cause d'hypo-aldostéronisme) ou avec l'internalisation cellulaire du potassium (certaines acidoses métaboliques, médicaments dits dépolarisants ou interférant avec les catécholamines, pathologie aiguë intercurrente telle une ischémie, une lyse tumorale, etc.)^{3,5}.

Le rein joue un rôle majeur dans l'homéostasie potassique⁴. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie incluent l'âge avancé, la maladie rénale chronique, le diabète, l'insuffisance cardiaque, et les traitements associés à ces comorbidités : IEC, ARA2, antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM), inhibiteur du récepteur de l'angiotensine-néprilysine⁶.

En fonction des seuils, l'hyperkaliémie est dite légère ($> 5,0$ à $< 5,5$ mmol/L), modérée (5,5 à 6,0 mmol/L) ou sévère ($> 6,0$ mmol/L) selon *l'European Society of Cardiology* ; et modérée (6,0-6,4 mmol/L) ou sévère ($\geq 6,5$ mmol/L) selon les recommandations internationales *Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)*^{4,7}. La gravité du trouble électrolytique tient à son retentissement cardiaque. Il faut également tenir compte de sa rapidité d'installation⁸.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'hyperkaliémie est le plus souvent asymptomatique. Ses manifestations cliniques sont des urgences thérapeutiques et incluent des symptômes neuromusculaires non spécifiques (paresthesies, faiblesse musculaire, paralysie) et cardiaques (anomalies électrocardiographiques caractéristiques, troubles de la conduction, arythmies) potentiellement fatal.³

Il existe une relation continue selon une courbe en U entre les niveaux de kaliémie et la mortalité toute cause, plus marquée en cas de diabète, d'insuffisance rénale chronique (IRC) ou insuffisance cardiaque⁴. L'hyperkaliémie sévère est un facteur prédictif indépendant de mortalité toutes causes confondues, de mortalité intra-hospitalière et d'hospitalisation⁴.

Par ailleurs, l'hyperkaliémie chez des patients traités par iSRAA conduit régulièrement à une réduction de posologie ou un arrêt du traitement⁹. Or cette classe thérapeutique est la pierre angulaire du traitement de l'insuffisance cardiaque ; IEC/ARA2 sont aussi recommandés en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle et de la maladie rénale chronique (avec albuminurie A3 ou A2 si diabète, et suggérés si albuminurie A2 sans diabète), à la dose maximale tolérée^{4,7,9}. Chez des patients

⁴ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.1

⁵ Robert T, Algalarondo V, Mesnard L. Hyperkaliémie sévère ou menaçante : le diable est dans les détails. *Méd. Intensive. Réa. [Internet]*. 25 nov. 2015 [cité 6 mai 2025];24(6):688-712. <https://revue-mir.srf.org/index.php/mir/article/view/1025>

⁶ Veltassa: EPAR - Risk management plan. 6 novembre 2023. Version 2.3. [Veltassa, INN-patiromer](#)

⁷ Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2018 Jul 1;4(3):180-188. doi: 10.1093/ehjcvp/pwy015. PMID: 29726985.

⁸ Résimont G, Tabibzadeh N, Flamant M, et al. Équilibre potassique, hypokaliémie et hyperkaliémie. *Néphrologie* 2021. Doi : 10.1016/S1762-0945(21)86746-7

⁹ F. Lefevre, C. Mousseaux, M. Bobot, Nouveautés dans la prise en charge de l'hyperkaliémie, *La Revue de Médecine Interne*,

insuffisants cardiaques chroniques, l'association entre l'hyperkaliémie et une augmentation de la mortalité pourrait être aussi en rapport avec l'arrêt du traitement iSRAA et l'utilisation de doses suboptimales à la suite d'épisodes d'hyperkaliémie¹⁰.

Le traitement de l'hyperkaliémie est majeur, pour éviter ses complications propres et les conséquences de l'arrêt de traitements cardio- et néphroprotecteurs⁹.

Épidémiologie

L'incidence de l'hyperkaliémie varie de 2 à 4 % dans la population générale et de 10 à 55 % dans la population hospitalisée toutes causes confondues, en fonction du seuil utilisé pour définir l'hyperkaliémie dans les différentes études. Rare chez les individus sains avec fonction rénale normale, la prévalence de l'hyperkaliémie et le risque de récurrence augmentent avec la sévérité et le nombre de comorbidités et est souvent iatrogène. En pratique clinique, une hyperkaliémie est observée jusqu'à 73 % des patients avec une maladie rénale chronique avancée et 40 % des patients insuffisants cardiaques chroniques⁷.

2.2 Prise en charge actuelle

Devant une kaliémie élevée et notamment en l'absence de facteurs de risque, la possibilité d'une pseudo-hyperkaliémie doit être évoquée, liée aux conditions pré-analytiques (notamment hémolyse, durée prolongée avant centrifugation), ou à une hyperleucocytose majeure, ou thrombocytose⁹.

La prise en charge de l'hyperkaliémie est différente chez les patients ayant une hyperkaliémie menaçante et chez ceux dont la kaliémie peut être abaissée progressivement. La nature et l'urgence du traitement dépendent de la sévérité du trouble électrolytique¹. Les traitements antagonisent les effets électrophysiologiques (si hyperkaliémie menaçante) ou corrigent l'hyperkaliémie par transfert intracellulaire ou élimination rénale ou digestive⁵. Au traitement symptomatique sera associé le traitement étiologique de l'hyperkaliémie⁸.

Le traitement d'urgence peut inclure, en fonction du contexte clinique : administration intraveineuse de sels de calcium (ou chlorure de magnésium en cas d'intoxication aux digitaliques), insuline-glucose par voie intraveineuse, beta2-mimétiques en nébulisation, bicarbonate de sodium isotonique (en correction d'une acidose métabolique hyperchloraémique ou d'une hypovolémie), lactate ou bicarbonate de sodium molaire ou semi-molaire IVL (si persistance des anomalies ECG significatives) en l'absence également de rétention hydrosodée, diurétiques de l'anse (surcharge hydrosodée), épuration extra-rénale (insuffisance rénale anurique)¹¹.

Le traitement chronique ou lorsque la kaliémie peut être abaissée progressivement inclut la correction des facteurs favorisants modifiables (traitements intercurrents et modifications des apports alimentaires), l'usage approprié des diurétiques, une supplémentation par bicarbonate de sodium si acidose métabolique, les chélateurs de potassium par voie digestive, la diminution ou l'arrêt des iSRA/ARM⁴. L'association de traitements (hors AMM) tenant compte des pathologies associées et de l'indication peut optimiser le contrôle de la kaliémie chez les patients à risque : diurétiques de l'anse

Volume 45, Issue 6, 2024, Pages 350-353, ISSN 0248-8663, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2024.01.004>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866324000043>)

¹⁰ Patrick Rossignol, Bruno Moulin, Jean-Michel Halimi, et al. État des lieux sur l'hyperkaliémie chronique persistante en France : consensus d'experts par une approche Delphi, Néphrologie & Thérapeutique, Volume 18, Issue 4, 2022, Pages 278-286, ISSN 1769-7255, <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2021.10.008>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S176972552100568X>)

¹¹ French Intensive Care Renal Network (FIRN). Fiche d'aide thérapeutique sur l'hyperkaliémie. PRISE EN CHARGE DE L'HYPERKALIÉMIE AIGUË. Rédigée par Thomas Robert et validée par le FIRN. 11/04/2017. Disponible en ligne : <https://www.sfndt.org/sites/www.sfndt.org/files/medias/documents/fiche-hk.pdf>

en cas d'insuffisance cardiaque, diurétiques thiazidiques en cas d'hypertension artérielle, inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) en cas d'IRC ou à visée cardioprotectrice⁹.

Les recommandations internationales KDIGO 2024, dans la prise en charge de l'hyperkaliémie **dans la maladie rénale chronique** considèrent :

- en 1ère ligne (traitement des facteurs modifiables) : la réévaluation des thérapeutiques favorisant l'hyperkaliémie, hors iSRA (par exemple, AINS, triméthoprime, etc.), l'évaluation diététique des apports potassiques et leur réduction appropriée ;
- en 2ème ligne (thérapeutiques) : l'utilisation appropriée des diurétiques, l'optimisation des taux de bicarbonatémie (bicarbonate de sodium considéré dans ces mêmes recommandations en cas d'hyperkaliémie post introduction d'iSRA) et l'utilisation des chélateurs de potassium ;
- en 3ème ligne : la diminution de posologie ou l'arrêt des iSRA/ARM. L'arrêt est associé à une augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires. Réévaluer et réintroduire des iSRA ou ARM ultérieurement, si les conditions le permettent⁴.

Un consensus élaboré par un panel Delphi de néphrologues français en 2020, a défini l'hyperkaliémie chronique persistante malgré les stratégies actuelles et sa prise en charge chez les patients atteints d'IRC +/- dialyse, ou ceux dont l'insuffisance rénale est associée à un diabète, insuffisance cardiaque ou hypertension artérielle résistante, et traités par iSRAA. La définition retenue a été la récurrence d'un épisode d'hyperkaliémie deux fois ou plus au cours d'une année malgré le recours, dans la même année, aux résines chélatrices ou aux diurétiques de l'anse disponibles. « Les néphrologues s'accordent sur le besoin médical actuellement insuffisamment couvert par les stratégies actuelles en termes de prise en charge et de risque de développer une hyperkaliémie persistante chez les patients éligibles à un traitement par iSRAA en prévention cardiovasculaire et rénale : diabétiques, insuffisants cardiaques et insuffisants rénaux (stades 3B à 5 non dialysé) »¹⁰.

Les inhibiteurs du SGLT2 (glifozines), néphroprotecteurs et cardioprotecteurs, majorent l'excration potassique rénale⁹. La canagliflozine pourrait réduire le risque d'hyperkaliémie chez les patients diabétiques et insuffisants rénaux traités par iSRAA¹². Dans un consensus proposé par la Société francophone du diabète (SFD), la Société française de cardiologie (SFC), le Collège national des cardiologues français (CNCF) et la Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT), il est précisé que les glifozines en général n'ont pas d'effet sur la kaliémie « mais dans certaines circonstances, elles peuvent diminuer très faiblement la kaliémie. Elles pourraient diminuer le risque d'hyperkaliémie en cas de MRC lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments (IEC, ARA2, spironolactone, éplérénone, finérenone, sacubitril valsartan, etc.) »¹³.

En France, les résines échangeuses de cations disponibles en traitement de l'hyperkaliémie sont les spécialités dont le principe actif est le polystyrène sulfonate de sodium (notamment KAYEXALATE), et RESIKALI (polystyrène sulfonate de calcium). L'utilisation est limitée par la palatabilité, l'apport hydrique pour dilution et les effets indésirables digestifs. De plus, de rares cas de nécrose colique ont été rapportés avec le polystyrène sulfonate, en particulier en association au sorbitol (à visée laxative). A la différence de RESIKALI qui contient du calcium (résine échangeuse de calcium), la spécialité KAYEXALATE contient du sodium en quantité notable (1,7 g par cuillère-mesure). Les problématiques de tolérance et d'observance associées aux résines échangeuses de cations disponibles peuvent donc limiter leur utilisation au long cours^{1,9}. Il est à noter, malgré sa commercialisation depuis 1958, qu'aucun essai randomisé n'a évalué la prise de KAYEXALATE sur le long terme⁹.

¹² Neuen BL, Oshima M, Perkovic V, et al. Effects of canagliflozin on serum potassium in people with diabetes and chronic kidney disease: the CREDENCE trial. Eur Heart J 2021;42(48):4891–901

¹³ Diévert F, Darmon P, Halimi J-M, Hadjadj S, Angoulvant D, Prévost G, Delanaye P, Boivin J-M. Quand et comment utiliser les inhibiteurs de SGLT2 ou de glifozines en pratique clinique ? Nephrol Ther 2023; 19: 251-277. doi: 10.1684/ndt.2023.25. Disponible en ligne : [NDT_25_Référentiel_EP2.pdf](#)

La spécialité LOKELMA, poudre pour suspension buvable (cyclosilicate de zirconium sodique) dont l'AMM a été obtenue le 22 mars 2018, est également un traitement de première intention pour le traitement de l'hyperkaliémie. Il s'agit d'une poudre inorganique dépourvue de sorbitol, non polymère, non absorbée, avec une structure microporeuse uniforme hautement sélective des ions potassium. Cette spécialité, au même titre que les résines échangeuses de cations, n'a pas de place dans le traitement d'urgence de l'hyperkaliémie en raison de son délai d'action.¹ Elle n'est actuellement pas commercialisée en France.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de VELTASSA (patiromer) sont les traitements indiqués dans la prise en charge chez l'adulte de l'hyperkaliémie chronique ou des cas où la kaliémie peut-être abaissée progressivement, c'est-à-dire hors traitement d'urgence de l'hyperkaliémie.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) LABORATOIRE	Indication de AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
KAYEXALATE , poudre pour suspension orale et rectale (polystyrène sulfonate de sodium) SANOFI WINTHROP INDUSTRIE	Hyperkaliémie	04/10/2006 (renouvellement d'inscription) ¹⁴ 21/09/2011 (renouvellement d'inscription) 05/10/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	-
RESIKALI , poudre pour suspension orale/rectale (polystyrène sulfonate de calcium) FRESENIUS MEDICAL CARE NEPHROLOGICA DEUTSCHLAND GmbH	Traitement de l'hyperkaliémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique ou aiguë, y compris les patients sous dialyse	08/07/2009 (inscription) 01/04/2015 (renouvellement d'inscription) 09/10/2019 (renouvellement d'inscription) ¹⁵	Important	ASMR V, par rapport aux autres spécialités à base de résines échangeuses d'ions disponibles dans le traitement de l'hyperkaliémie
POLYSTYRENE SULFONATE DE SODIUM ZENTIVA 400 g , poudre pour suspension orale et rectale (polystyrène sulfonate de sodium) ZENTIVA FRANCE	Traitement de l'hyperkaliémie	15/04/2020 (première évaluation) RESINSODIUM 400 g, poudre pour suspension orale et rectale (polystyrène sulfonate de sodium) ¹⁶ MEDIPHA SANTE)	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de résines échangeuses de cations disponibles

¹⁴ HAS. Commission de la Transparence ; Avis relatif à KAYEXALATE, poudre pour suspension orale et rectale (polystyrène sulfonate de sodium). Renouvellement d'inscription, 05 octobre 2016. [KAYEXALATE PIS RI Avis2 modifiele17012018 CT15487](#)

¹⁵ HAS. Commission de la Transparence ; Avis relatif à RESIKALI, poudre pour suspension orale/rectale (polystyrène sulfonate de calcium). Renouvellement d'inscription, 09 octobre 2019. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17883 RESIKALI PIS RI Avis3 CT17883.pdf>

¹⁶ HAS. Commission de la Transparence ; Avis relatif à RESINSODIUM 400 g, poudre pour suspension orale et rectale (polystyrène sulfonate de sodium). Première évaluation, 15 avril 2020. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18601 RESINSODIUM PIS INS AvisDef CT18601.pdf>

POLYSTYRENE SULFONATE DE SODIUM SUBSTIPHARM 454 g, poudre pour suspension orale et rectale (polystyrène sulfonate de sodium) SUBSTIPHARM	Hyperkaliémie	13/03/2024 (Inscription) ¹⁷	Important	ASMR V par rapport au produit de référence déjà inscrit
LOKELMA , poudre pour suspension buvable (cyclosilicate de zirconium sodique) ASTRAZENECA	Traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte	24/04/2024 (Primo-inscription) ¹	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hyperkaliémie chez l'adulte

Tous ces traitements sont pris en charge en France, agréés aux collectivités et en ville, à l'exception de LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique), non commercialisé en France à la date de publication de cet avis.

Des traitements (hors AMM) sont utilisés dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'hyperkaliémie chronique ou pouvant être abaissée progressivement. Prescrits dans des indications cliniques spécifiques, ils ne sont pas considérés CCP : diurétiques de l'anse (surcharge hydrosodée) ou diurétiques thiazidiques (surcharge hydrosodée ou hypertension artérielle), bicarbonate de sodium per os (acidose métabolique).

Les traitements concernant la prise en charge urgente de l'hyperkaliémie aiguë ne sont pas considérés CCP.

→ Traitements non-médicamenteux

Le recours à un traitement de suppléance rénale par dialyse est une option thérapeutique d'urgence de l'hyperkaliémie¹¹. Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, cette option ne peut être considérée comme un CCP.

L'évaluation diététique des apports potassiques et leur réduction appropriée font partie de la prise en charge thérapeutique⁴.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste un besoin médical à disposer de nouveaux médicaments efficaces et mieux tolérés pour le traitement chronique de l'hyperkaliémie ou lorsque la kaliémie peut être abaissée progressivement chez l'adulte, en complément de la correction des causes sous-jacentes modifiables.

¹⁷ HAS. Commission de la Transparence ; Avis relatif à POLYSTYRENE SULFONATE DE SODIUM SUBSTIPHARM 454 g, poudre pour suspension orale et rectale (polystyrène sulfonate de sodium). Primo-inscription, 13 mars 2024 [POLYSTYRENE SULFONATE DE SODIUM SUBSTIPHARM 454 g](#).

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles^{2,3}

L'examen initial de VELTASSA (patiromer) dans le traitement de l'hyperkaliémie avait principalement reposé sur deux études cliniques réalisées chez des patients atteints d'IRC compliquée d'une hyperkaliémie favorisée par un traitement iSRAA :

- Une étude de phase II (AMETHYST-DN), randomisée, ouverte, multicentrique, dont l'objectif principal était de déterminer la dose initiale optimale du patiromer 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 iSRAA (\pm spironolactone)¹⁸.
- Une étude de phase III (OPAL-HK), réalisée en deux parties successives, en simple aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer le traitement par patiromer chez des patients atteints d'IRC et traités par des doses stables d'iSRAA¹⁹.

Les données disponibles ont démontré l'efficacité de VELTASSA sur la réduction et le contrôle de la kaliémie après normalisation ainsi que sur la prévention des récidives chez des patients hyperkaliémiques (5,1 à < 6,5 mEq/L) atteints d'IRC modérée à sévère, traités par iSRAA et présentant plusieurs comorbidités, telles qu'un diabète de type 2 (57% à 100%), une insuffisance cardiaque (35% à 42%) et une hypertension artérielle (97% à 100%). Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 20/02/2019 sont précisés ci-après.

Dans son avis du 14/09/2022, la Commission a réévalué VELTASSA (patiromer) dans un périmètre restreint de AMM, uniquement les patients adultes présentant une insuffisance rénale chronique (non dialysés) associée à une insuffisance cardiaque, ne pouvant recevoir de traitement iSRAA aux doses appropriées en raison d'une hyperkaliémie récurrente. Les nouvelles données d'efficacité à l'appui de cette réévaluation reposaient essentiellement sur :

- Des analyses complémentaires post hoc ou en sous-groupe des études déjà examinées par la Commission. Les résultats étaient cohérents avec les analyses principales, mais le niveau de preuve méthodologique était faible dans la population de la réévaluation étudiée. Des conclusions robustes ne pouvaient être retenues.
- L'étude PEARL-HF, randomisée patiromer versus placebo, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance à 4 semaines de patiromer (30 g/j) chez 105 patients insuffisants cardiaques chroniques avec indication de la spironolactone et soit atteints d'IRC (DFGe < 60 mL/min/1,73 m²) et bénéficiant de traitement de l'insuffisance cardiaque (IEC ou ARAII, et/ou bêta-bloquants), soit ayant des antécédents d'hyperkaliémie ayant justifié l'arrêt des iSRAA ou bêta-bloquants. Après 4 semaines, le taux moyen de potassium sérique était significativement plus faible sous patiromer (delta : -0,45 ; 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 réalisées en fonction du DFGe < et ≥ 60 mL/min/1,73 m².

¹⁸ Bakris G.L., Pitt B., Weir M.R. et al. Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. JAMA 2015;314.

¹⁹ Weir M.R., Bakris G.L., Bushinsky D.A., et al. Patiromer in Patients with Kidney Disease and Hyperkalemia Receiving RAAS Inhibitors. N Engl J Med 2015;372

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont les essais thérapeutiques DIAMOND²⁰ et AMBER²¹ et l'actualisation des données de tolérance, détaillées ci-après (sections 3.2.2 et 3.3). Le laboratoire a également fait part d'une étude de palatabilité (APPETIZE²²), et d'une étude de cohorte rétrospective en vie réelle, comparative, évaluant la tolérance du patiromer versus zirconium-cyclosilicate de sodium²³. Les résultats de ces études sont détaillés ci-après (section 3.4).

D'autres études, observationnelles rétrospectives, ne seront pas détaillées dans cet avis du fait de leur faible niveau de preuve méthodologique et de l'absence de données complémentaires robustes relatives à la quantité d'effet du patiromer dans le traitement de l'hyperkaliémie :

- une étude de cohorte non publiée réalisée à partir des données des dossiers médicaux électroniques de patients adultes hospitalisés, atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, ayant reçu patiromer pour hyperkaliémie ($K+ \geq 5,0 \text{ mEq/L}$), dans un contexte de soins aigus²⁴,
- une étude observationnelle sur l'utilisation et l'effet du patiromer sur la kaliémie chez des vétérans américains atteints d'insuffisance rénale chronique terminale²⁵,
- une étude de cohorte descriptive aux États-Unis chez des patients hémodialysés évaluant les caractéristiques des patients associées à l'initiation du patiromer, son utilisation et les variations de kaliémie sous traitement²⁶.

A noter qu'un essai publié, non rapporté par le laboratoire, de **phase IV, randomisé, en cross-over (2 périodes de 4 semaines séparées par un « washout » de 2 semaines), en ouvert et multicentrique, a comparé l'efficacité du patiromer et du sulfonate polystyrène de sodium sur la réduction moyenne hebdomadaire de la kaliémie prédialytique chez 48 patients en hémodialyse chronique**²⁷ (détaillé ci-après en section 3.4).

²⁰ Javed Butler, Stefan D Anker, Lars H Lund, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial, European Heart Journal, Volume 43, Issue 41, 1 November 2022, Pages 4362–4373, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac401>

²¹ Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Oct 26;394(10208):1540-1550. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32135-X. Epub 2019 Sep 15. PMID: 31533906.

²² Wheeler DC, Søndergaard H, Gwynn C, et al. Randomised, blinded, cross-over evaluation of the palatability of and preference for different potassium binders in participants with chronic hyperkalaemia in the USA, Canada and Europe: the APPETIZE study. BMJ Open. 2024 Feb 21;14(2):e074954. doi: 10.1136/bmjopen-2023-074954. PMID: 38387989; PMCID: PMC10882352.

²³ Desai, Nihar R.; Kammerer, Jennifer; Budden, Jeffrey; et al. The Association of Heart Failure and Edema Events between Patients Initiating Sodium Zirconium Cyclosilicate or Patiromer. Kidney360 5(12):p 1835-1843, December 2024. | DOI: 10.34067/KID.0000000586

²⁴ Di Palo, K, Goriacko, P, Maw, K. et al. REAL-WORLD EVALUATION OF PATIROMER FOR ACUTE HYPERKALEMIA IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH HEART FAILURE. JACC. 2021 May, 77 (18_Supplement_1) 777. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(21\)02136-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(21)02136-7)

²⁵ Pinnell, Derek; Patel, Shardool; Qualls, Joshua et al. Real-world evaluation of patiromer utilization and its effects on serum potassium in veterans with end stage kidney disease. Medicine 101(50):p e32367, December 16, 2022. | DOI: 10.1097/MD.0000000000032367

²⁶ Kovesdy CP, Rowan CG, Conrad A, et al. Real-World Evaluation of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia in Hemodialysis Patients. Kidney Int Rep. 2018 Oct 29;4(2):301-309. doi: 10.1016/j.ekir.2018.10.020. PMID: 30775627; PMCID: PMC6365398.

²⁷ David A Jaques, Fabien Stucker, Thomas Hernandez, et al. Comparative efficacy of patiromer and sodium polystyrene sulfonate on potassium levels in chronic haemodialysis patients: a randomized crossover trial, Clinical Kidney Journal, Volume 15, Issue 10, October 2022, Pages 1908–1914, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac129>

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 20 février 2019)²

La demande d'inscription de VELTASSA (patiromer) dans le traitement de l'hyperkaliémie a reposé sur deux études cliniques réalisées chez des patients atteints d'IRC avec hyperkaliémie favorisée par un traitement iSRAA :

« **L'étude de phase II AMETHYST-DN**, de recherche de dose, **non comparative**, randomisée, ouverte, a évalué l'effet hypokaliémiant du patiromer pendant une durée de 52 semaines **chez 306 patients hypertendus atteints d'une néphropathie diabétique et traités par inhibiteurs du SRAA (\pm spironolactone)**. L'étude comportait deux phases de traitement par patiromer : 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 \leq 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 patiromer, allant de 8,4 g/jour à 33,6 g/jour (hors AMM) en deux prises par jour. Les doses de patiromer 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 patiromer 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 \geq 65 ans et 20% âgés \geq 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 patiromer.

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-HK, randomisée, en simple aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance du patiromer **chez des patients hyperkaliémiques (potassium sérique entre 5,1 et 6,5 mEq/L) atteints d'insuffisance rénale chronique et traités par doses stables d'inhibiteurs du SRAA.** L'étude comportait deux parties successives : la partie A en simple bras de 4 semaines dont l'objectif était d'évaluer l'effet du patiromer chez des patients hyperkaliémiques ; la partie B randomisée de 8 semaines, **comparative versus placebo**, dont l'objectif était d'évaluer l'effet du retrait du patiromer sur le contrôle du potassium sérique, l'efficacité d'un traitement chronique par patiromer sur la prévention des récidives d'hyperkaliémie et la tolérance versus placebo. Pour être éligibles à la partie B, les patients devaient avoir présenté un taux de potassium sérique \geq 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 patiromer 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 patiromer 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 patiromer. 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 ± 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 ≥ 5,5 mEq/L à l'inclusion et répondeurs au traitement durant la partie A, ont été randomisés pour poursuivre leur traitement par patiromer ou recevoir un placebo pendant 8 semaines supplémentaires. Dans le groupe traité par patiromer, 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 patiromer (42% contre 18%), du fait notamment de la survenue d'hyperkaliémie satisfaisant les critères de retrait prédéfinis de l'étude. **La variation médiane du potassium sérique au cours des 4 premières semaines de la partie B (ou jusqu'à la 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 patiromer : +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 ≥ 5,1 mEq/L et ≥ 5,5 mEq/L au cours de la partie B ont été significativement plus élevés sous placebo (91% et 60%) que sous patiromer (43% et 15%), avec des différences absolues respectives de 48% et 45% (p<0,001). À titre exploratoire, 44% des patients sous placebo et 94% des patients sous patiromer ont continué à recevoir un traitement par inhibiteur de SRAA à la fin de la partie B. »

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité

3.2.2.1 Etude DIAMOND²⁰

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IIIb, randomisée, **comparative versus placebo**, en groupes parallèles, en double aveugle et multicentrique (389 centres), dont l'objectif était **d'évaluer l'efficacité du patiromer sur la kaliémie chez des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FeVG) altérée et bénéficiant d'un traitement iSRAA**.

Parmi les critères d'inclusion, les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans, avoir une insuffisance cardiaque classe fonctionnelle NYHA II à IV, avec FeVG ≤ 40% objectivée dans les 12 derniers mois, bénéficier d'un traitement par bétabloquant en traitement de l'insuffisance cardiaque (sauf intolérance documentée), avoir un DFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI), un taux de BNP et NT-proBNP dont les seuils étaient fonction de la présence ou non d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois et de la présence ou non d'une AC/FA, quand les prélèvements biologiques étaient disponibles.

Les patients à l'inclusion avaient soit :

- une hyperkaliémie > 5,0 mEq/L (confirmée sur deux prélèvements) alors qu'ils bénéficiaient d'un traitement par IEC / ARA2 / Inhibiteur du récepteur de l'angiotensine-néprilysine et/ou ARM,
- une kaliémie normale (définie ≥ 4,0 - ≤ 5,0 mEq/L) mais un antécédent d'hyperkaliémie documentée > 5,0 mEq/l sous traitement iSRAA dans les 12 mois, conduisant à une diminution durable ou arrêt d'un ou plusieurs iSRAA.

Les principaux critères d'exclusion étaient une pression artérielle systolique < 90 mmHg ou une hypotension artérielle symptomatique, une insuffisance cardiaque aiguë décompensée ou un événement cardiovasculaire majeur dans les 4 semaines précédant l'inclusion, une maladie valvulaire primitive aortique ou mitrale significative (sauf régurgitation mitrale secondaire à la dilatation ventriculaire gauche), des antécédents de troubles de déglutition sévères, de gastroparésie modérée à grave ou de chirurgie gastro-intestinale majeure.

Une phase de pré-inclusion (« run-in phase ») en simple aveugle pouvait durer jusqu'à 12 semaines et était prévue pour équilibrer la kaliémie par patiromer en optimisant dans le même temps le traitement de l'insuffisance cardiaque par iSRAA : traitement ARM titré jusqu'à 50 mg/j et autre iSRAA à au moins 50% des doses recommandées. Après cette phase initiale, les patients étaient randomisés pour poursuivre le traitement par patiromer à la même posologie ou relais par placebo. Ils étaient évalués à chaque visite, à partir du jour 3, puis aux semaines 1, 2, 6, 18 et tous les 3 mois jusqu'à la fin de l'étude (S54).

Le début des inclusions a eu lieu le 24/04/2019, la fin des inclusions le 24/06/2021. **La durée médiane du suivi était de 27 (Q1-Q4 : 13–43) semaines.** La taille de l'échantillon de 410 sujets par groupe de traitement (820 sujets au total) a été calculée de manière à obtenir une puissance de 90 % pour détecter une différence moyenne de 0,116 (SD, 0,5) entre le groupe de contrôle (placebo) et le groupe de traitement avec 5% de perdus de vue, au risque alpha bilatéral de 5%.

La population d'analyse était la population en intention-de-traiter (ITT) modifiée par le fait d'avoir reçu au moins une dose du traitement alloué par tirage au sort. L'analyse reposait sur un modèle linéaire à effets mixtes pour données répétées, ajusté sur la région, le sexe, le statut diabète de type 2 à l'inclusion, les valeurs de K+ et DFGe à l'inclusion, et la visite (introduite en facteur). Seules les valeurs mesurées localement étaient utilisées.

Figure 1 : Schéma du protocole de l'étude DIAMOND²⁸ :

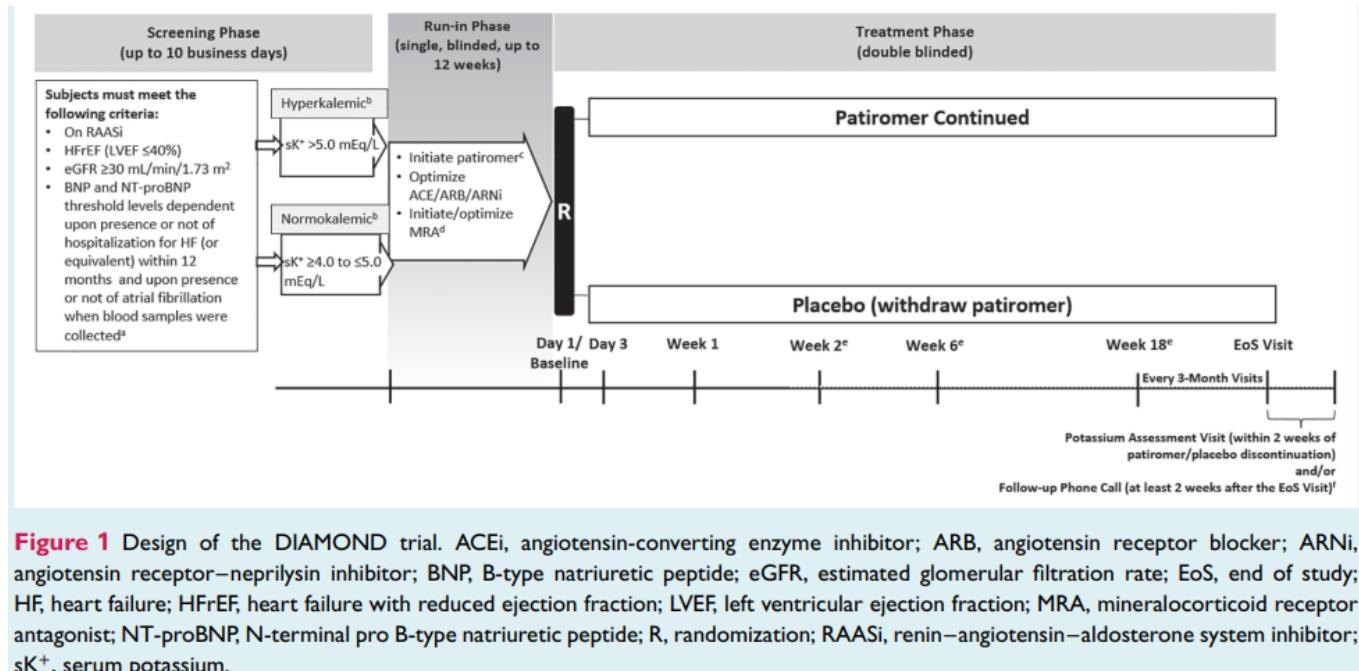


Figure 1 Design of the DIAMOND trial. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNi, angiotensin receptor–neprilysin inhibitor; BNP, B-type natriuretic peptide; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EoS, end of study; HF, heart failure; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NT-proBNP, N-terminal pro B-type natriuretic peptide; R, randomization; RAASi, renin–angiotensin–aldosterone system inhibitor; sK⁺, serum potassium.

Traitements reçus

Entre le 24 avril 2019 et le 24 juin 2021, 1195 patients ont participé à la phase de pré-inclusion (« run-in ») dans 21 pays, dont la France. Les doses cibles spécifiées du traitement iSRAA ont été atteintes chez **878 (73,5%) patients**, lesquels ont été ensuite randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- Groupe patiromer (n =439)** : poursuite du traitement à la posologie établie lors de la phase de pré-inclusion. La dose initiale de patiromer était de 1 sachet par jour (poudre pour suspension orale). La dose pouvait être augmentée de 1 sachet par jour (8,4 g) à au moins 1 semaine d'intervalle (\pm 3 jours) avec une dose maximale de 3 sachets par jour (posologie de l'AMM dans laquelle la dose quotidienne peut-être ajustée à des intervalles d'une semaine ou plus). La posologie pendant la phase de randomisation pouvait être modifiée fonction de la kaliémie. Le traitement pouvait être arrêté.
- Groupe placebo (n = 439)** : poudre pour suspension orale

Dans les deux groupes, les traitements iSRAA étaient poursuivis après la randomisation et la posologie était maintenue ou ajustée à la discrétion de l'investigateur.

La randomisation (par blocs de permutation) a été stratifiée selon la région géographique.

Les raisons des **317 (26,5%) non-randomisations** étaient les suivantes :

- 13 patients n'ont pas reçu le patiromer,
- 46 patients ont arrêté l'étude durant la première vague de la pandémie Covid-19,
- 98 patients ont arrêté l'étude à la suite d'un amendement au protocole,
- 160 patients n'ont pas atteint l'équilibre souhaité lors de la phase de pré-inclusion.

On notera que les patients ayant interrompu l'étude pendant la phase de pré-inclusion étaient notamment plus âgés (68,8 versus 66,9 ans), avaient une FeVG, une pression artérielle et un DFGe plus bas et étaient plus susceptibles d'être diabétiques que les patients randomisés.

²⁸ Patiromer for the management of hyperkalaemia in patients receiving renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors for heart failure: design and rationale of the DIAMOND trial. European Journal of Heart Failure, 24(1), 230-238. doi: 10.1002/ejhf.2386.

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. La majorité des patients étaient des hommes et ont été recrutés en Europe. En tout, 372 (42,4 %) patients avaient une maladie rénale chronique de stade 3 et 356 patients (40,5 %) étaient diabétiques. La FeVG moyenne était 34%. L'insuffisance cardiaque était caractérisée par une classe NYHA II (53,9%) ou III (pour 44,1%), et 4 patients du groupe placebo de classe IV, ainsi que 10 patients (2,3%) de classe I NYHA dans le groupe patiromer, versus 4 patients (0,9%) dans le groupe placebo ((déviations protocolaires)).

Le DFGe moyen était $62,6 \pm 22,6$ mL/min/1,73 m² à l'inclusion dans le groupe patiromer (comparable au groupe placebo). La kaliémie moyenne ± écart type à l'inclusion était $4,6 \pm 0,3$ mmol/L. Lors du screening, 354 (40,3 %) patients étaient hyperkaliémiques et 524 (59,7 %) avaient une kaliémie normale avec antécédents d'hyperkaliémie ayant conduit à une réduction de dose ou à l'arrêt des iSRAA.

Critères de jugement

L'étude a fait l'objet d'un **amendement au protocole** (24/06/2021) en raison de la pandémie Covid-19, d'un recrutement lent et insuffisant, et de la réduction du nombre attendu d'événements cardio-vasculaires (justifications du laboratoire). Le promoteur, sur recommandation du comité exécutif indépendant, a modifié les objectifs de l'étude, ainsi que les critères d'évaluation primaire et secondaires.

Le critère principal original était le délai de survenue d'une première hospitalisation pour cause cardio-vasculaire ou d'un décès cardio-vasculaire, requérant l'inclusion de 2388 sujets. Il a été remplacé par un critère de substitution : la variation moyenne de la kaliémie entre la fin de l'étude et la randomisation.

A noter qu'après cet amendement, avec l'annonce d'une fin d'étude prochaine, les centres auraient levé l'aveugle ; le laboratoire a donc pris la décision de tronquer les données après le 24/06/2021. Une analyse de sensibilité levant cette troncature devait avoir lieu, ainsi que 2 analyses de sensibilité utilisant partiellement ou totalement des mesures centralisées.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) étaient au nombre de 5, testés séquentiellement dans l'ordre suivant :

- **Délai avant le premier épisode d'hyperkaliémie > 5,5 mEq/L** : analysé selon un modèle de Cox, avec probabilités estimées par l'estimateur de Aalen-Johansen prenant en compte les décès sans hyperkaliémie en événement compétitif ;
- **Capacité durable à maintenir la dose cible d'ARM** (50 mg par jour de spironolactone ou d'éplérénone), évaluée par le temps écoulé jusqu'à la première réduction de la dose d'ARM en deçà de la dose cible : estimée de la même façon ;
- **Épisodes d'hyperkaliémie rapportés par l'investigateur** (événements initiaux et récurrents) : analysés selon un modèle de régression binomial négatif. Un modèle de fragilité conjoint de l'ensemble des événements d'hyperkaliémie et de la survie pouvait être utilisé (et devenait méthode d'analyse primaire en cas de « mortalité substantielle ») ;
- **Critères « durs » liés à l'hyperkaliémie** : analysés selon un win ratio non apparié, avec les composantes hiérarchisées suivantes :
 - Temps jusqu'au décès de cause cardiovasculaire. Un décès dont la cause est classée comme « indéterminée » par le comité de sélection de l'événement était considéré comme un décès CV,
 - Nombre total d'hospitalisations cardiovasculaires,
 - Nombre total d'événements d'hyperkaliémie > 6,5 mEq/L,
 - Nombre total d'événements d'hyperkaliémie > 6,0-6,5 mEq/L,

- Nombre total d'événements d'hyperkaliémie > 5,0 mEq/L.
- **Score d'utilisation des bloqueurs du SRAA** : analysé selon un win ratio « pour chaque paire de patients à la fin de la période de suivi comparable » calculé sur les 2 composantes A et B ; chaque sujet peut alors avoir de 0 à 8 points et tous les sujets sont comparés à l'aide de ce score :
 - Composant A
 - Si décès toutes causes confondues : 0 point
 - Si hospitalisation pour cause cardiovasculaire : 1 point
 - Si aucun de ces 2 événements : 2 points
 - Composant B
 - Si utilisation IEC/ARB/ARNi > 50% dose cible : 2 points
 - Si utilisation IEC/ARB/ARNi < 50% dose cible : 1 point
 - Si utilisation ARM > 50% dose cible : 2 points
 - Si utilisation ARM < 50% dose cible : 1 point
 - Si utilisation bêta-bloquant > 50% dose cible : 2 points
 - Si utilisation bêta-bloquant < 50% dose cible : 1 point

Tous ces critères de jugement secondaires ont été analysés sur les données tronquées au 24/06/2021.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

La variation moyenne ajustée du potassium sérique entre le dosage effectué lors de la randomisation et celle de fin d'étude était de +0,03 mmol/L [IC95 % [-0,01 ; 0,07]] dans le groupe traité par patiromer et de +0,13 mmol/L [IC95 % [0,09 ; 0,16] dans le groupe placebo. La différence moyenne de variation entre les deux groupes était de -0,10 mmol//L [IC95 % [-0,13 ; -0,07] ; p<0,001], sans hétérogénéité manifeste sauf selon la région et la sévérité de la maladie rénale chronique initiale (seule la région était facteur de stratification de la randomisation).

A noter que la taille de l'effet est discrètement inférieure à l'effet attendu, i.e., une différence moyenne de 0,116 (SD, 0,5) entre le groupe de contrôle (placebo) et le groupe de traitement.

Les analyses de sensibilité étaient globalement cohérentes avec les résultats de l'analyse principale.

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

Patiromer a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude DIAMOND

Critère de jugement	patiromer (n = 439)	placebo (n = 439)
Critère n°1 : Délai avant le premier épisode d'hyperkaliémie > 5,5 mEq/L		
Nombre de patients avec événements d'hyperkaliémie > 5,5 mEq/L, n, (%)	61 (13,9)	85 (19,4)
Hazard Ratio [IC95%] ; p	0,63 [0,45 ; 0,87] ; p = 0,006	
Critère n°2 : Capacité durable à maintenir la dose cible d'ARM		
Nombre de patients avec réduction des ARM, n, (%)	61 (13,9)	83 (18,4)

Hazard Ratio [IC95%] ; p	0,62 [0,45 ; 0,87] ; p = 0,006	
Critère n°3 : Épisodes d'hyperkaliémie rapportés par l'investigateur		
n, (Taux d'évènements annualisés pour 100 patients-années)	225 (77,7)	316 (118,2)
Ratio du taux d'évènements annualisés patiromer versus placebo [IC95%] ; p	0,66 [0,53 ; 0,81] ; p < 0,001	
Critère n°4 : Critères « durs » liés à l'hyperkaliémie		
Win ratio pour composite [IC95%] ; p	1,526 [1,231 ; 1,906] ; p < 0,001	
Critère n°5 : Score d'utilisation des bloqueurs du SRAA		
Win ratio pour composite [IC95%] ; p	1,248 [1,003 ; 1,564] ; p = 0,048	

Sur le win ratio des événements d'hyperkaliémie, le Clinical Study Report rapporte les paires constituées (soit $439 \times 439 = 192\,721$) et les paires favorables aux 5 composantes dans chaque groupe, permettant le calcul des diverses statistiques de comparaison généralisée par paires. On constate le poids important des paires « neutres » dans les statistiques et la surestimation de l'effet induite par le choix du win ratio parmi celles-ci. On retrouve aussi le fait que ce sont les composantes les plus éloignées dans la hiérarchie (et donc les moins pertinentes) qui pèsent le plus dans l'estimation de ces statistiques (voir tableau 3).

Tableau 3 : Win ratio des événements d'hyperkaliémie

Critère	Proportion de gagnants VELTASSA (=perdants placebo)	Proportion de gagnants PLACEBO (=gagnants VELTASSA)	Proportion de paires NEUTRES (obtenue par différence)	Win ratio	Win odds	Net benefit
Délai de décès CV	3491	4609	184621	0,757	0,975	-0,0058
Nombre hospitalisations CV	4539	4178	175904	1,086	1,008	0,0019
Nombre K+ > 6,5	419	401	174084	1,045	1,000	0,0001
Nombre K+ 6,0-6,5	4283	1446	169355	2,962	1,069	0,0162
Nombre K+ > 5	55633	34156	79566	1,629	1,290	0,126
TOTAL	68365	44790	79566 (41,3%)	1,526	1,278	0,122

Sur le win ratio du score d'utilisation des iSRAA, on retrouve le même poids des ex-aequos, qui comptent pour 42% des paires constituées.

3.2.2.2 Etude AMBER²¹

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2, randomisée, en double aveugle et contrôlée **comparative versus placebo**, multicentrique, dont l'**objectif était de démontrer la capacité du patiromer à faciliter la prise concomitante de spironolactone chez des patients adultes insuffisants rénaux chroniques et atteints d'hypertension artérielle résistante, après 12 semaines de traitement**.

Pour être éligibles, les patients devaient être âgés de 18 ans et plus, avoir un DFGe compris entre 25 et 45 ml/min/1,73 m², une kaliémie entre 4,3 et 5,1 mmol/L et une hypertension artérielle résistante, définie dans l'étude par une pression artérielle systolique entre 135-160 mmHg mesurée en

consultation, malgré la prise d'au moins trois antihypertenseurs à une dose stable depuis au moins 28 jours, incluant un diurétique, un IEC ou un ARA2 (sauf contre-indication ou intolérance).

Les critères d'exclusion étaient (liste non exhaustive) l'hypertension artérielle secondaire (hors maladie rénale chronique) d'étiologie non traitée, l'aggravation de la fonction rénale justifiant une hospitalisation ou prise en charge en dialyse dans les 3 mois précédents l'inclusion, un antécédent de transplantation rénale ou inscription sur liste de transplantation rénale, antécédent d'événement cardio-vasculaire dans les trois derniers mois, la prise de certains traitements dans les 7 jours précédent le screening (incluant notamment une supplémentation en acétate de calcium ou carbonate de calcium, sauf en cas d'utilisation occasionnelle d'antiacides, à la discréption de l'investigateur), antécédent d'occlusion intestinale, de troubles de la déglutition, gastroparésie significative, troubles gastro-intestinaux sévères ou chirurgie gastro-intestinale majeure.

L'étude consistait en :

- une phase de « run-in » jusqu'à 4 semaines, permettant de s'assurer notamment que les doses de traitement étaient stables, et de confirmer l'hypertension artérielle résistante, sans effet blouse blanche (4 visites).
- une phase de randomisation à la semaine 4, en double aveugle durant 12 semaines,
- une visite de suivi 2 semaines après la dernière visite à la semaine 12 (ou visite de fin anticipée).

L'étude a débuté le 23/01/2017 (1^{er} patient inclus).

Figure 2 : Schéma du protocole de l'étude AMBER²⁹

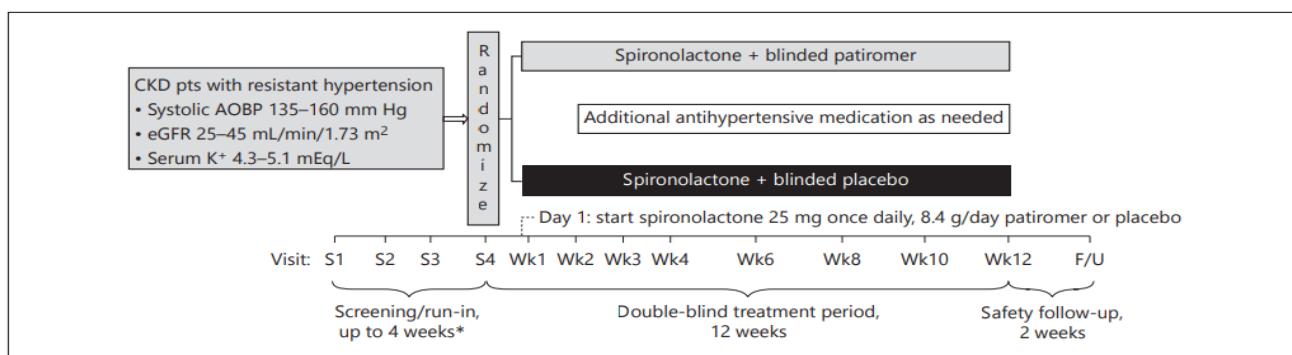


Fig. 1. AMBER study design. AOBP, automated office blood pressure; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HBP, home blood pressure. * To ensure eligibility criteria, stable medication, and competent use of HBP monitor.

Traitements reçus

Un total de 295 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir le **patiromer (n = 147)** à la posologie de 8,4 g/jour, par voie orale en une prise (posologie de AMM), ou le **placebo (n = 148)**.

La dose de patiromer/placebo a été augmentée par palier de 8,4 g par jour si la kaliémie était > 5,1 mmol/L, à des intervalles d'au moins une semaine (jusqu'à 25,2 mg/jour). Elle était diminuée d'au moins 8,4 g par jour si la kaliémie était < 4,0 mmol/L. La dose quotidienne minimale de patiromer/placebo pouvait être nulle. Les patients avec kaliémie ≥ 5,5 mmol/L n'ayant pas pu être traités en aveugle par patiromer/placebo selon l'algorithme de traitement ont arrêté la spironolactone et patiromer/placebo mais ont poursuivi l'étude et réalisé les visites prévues. L'hyperkaliémie a alors été traitée selon la prise en charge standard, au choix de l'investigateur.

La dose quotidienne médiane de patiromer a été de 9,8 g (IQR 8,4–16,0).

²⁹ R Agarwal, P Rossignol, D Garza, et al. Patiromer to enable spironolactone use in the treatment of patients with resistant hypertension and chronic kidney disease: rationale and design of the AMBER study. Am J Nephrol, 48 (2018), pp. 172-180

Tous les patients ont débuté un traitement par spironolactone à 25 mg/j au J1 de la randomisation, associé à leur traitement à visée antihypertensive habituel. A partir de la visite de la semaine 3, la dose de spironolactone était augmentée à 50 mg/j si la pression artérielle systolique était ≥ 120 mmHg et la kaliémie $\leq 5,1$ mmol/L.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : kaliémie (de 4,3 à $< 4,7$ mmol/L versus de 4,7 à 5,1 mmol/L) et présence ou non d'un diabète.

Population de l'étude

A l'inclusion, sur les 295 patients randomisés, l'âge moyen était de 68,1 ans, 51,9 % étaient des hommes, 98,3 % d'origine caucasienne. Les caractéristiques démographiques étaient similaires entre les deux groupes.

Le BMI moyen était 29,5 kg/m². Près de la moitié des patients étaient diabétiques (49,2%), et/ou avec insuffisance cardiaque (44,7%). La pression artérielle systolique moyenne était de 144,9 mmHg dans le groupe placebo, versus 143,3 mmHg dans le groupe patiromer. L'usage de traitements antihypertenseurs était similaire entre les deux groupes. Près de la totalité des patients bénéficiaient d'un traitement iSRAA et de diurétiques comme spécifié au protocole, et l'usage des classes couramment utilisées (inhibiteurs calciques et bêtabloquants) était similaires entre les groupes de traitement.

La kaliémie moyenne était de 4,69 mmol/L dans le groupe placebo versus 4,74 mmol/L dans le groupe patiromer. La majorité des patients avaient une kaliémie entre 4,3 et 5,1 mmol/L. A noter que 11,5 % des patients du groupe patiromer versus 4,8 % du groupe placebo avaient une kaliémie $< 4,3$ mmol/L et 9,5 % du groupe placebo versus 13,6 % du groupe patiromer avaient une kaliémie $> 5,1$ mmol/L, probablement lié au fait que la kaliémie à la randomisation était mesurée en laboratoire central, et les critères d'éligibilité basés sur des mesures locales. Le DFGe moyen était 35,7 mL/min/1,73m².

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la proportion de patients toujours traités par spironolactone à la semaine 12 (comparaison entre les 2 groupes à l'aide d'un test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel, au risque à bilatéral de 0,05).

Le critère de jugement secondaire était la variation par rapport à l'inclusion, de la pression artérielle systolique mesurée en consultation à la semaine 12 ou de la dernière mesure disponible avant la date d'optimisation du traitement antihypertenseur (nouveau traitement ou augmentation de posologie par rapport à l'inclusion). Les autres critères secondaires spécifiés au protocole mais non-hierarchisés, sans correction du risque alpha pour multiplicité des analyses et donc à titre exploratoire, étaient la variation de la pression artérielle systolique entre l'inclusion et la semaine 12 indépendamment de l'augmentation de la thérapie antihypertensive, la variation de la kaliémie, la proportion de patients avec kaliémie $\geq 5,5$ mmol/L, la différence entre les groupes concernant la dose quotidienne moyenne, la dose cumulée et délai d'arrêt de la spironolactone, la variation de l'albuminurie entre l'inclusion et la semaine 12 et une évaluation de la qualité de vie mesurée par le questionnaire EQ-5D-EL.

Résultats sur le critère de jugement principal

Le patiromer a démontré sa capacité à faciliter la poursuite du traitement par spironolactone à la semaine 12 : 85,7 % des patients dans le groupe spironolactone + patiromer vs 66,2 % dans le groupe spironolactone + placebo : $\Delta = 19,5\%$ (IC95% = [10,0 ; 29,0] ; p<0,001).

A noter :

- la taille de l'effet est très légèrement inférieure de celle prévue pour le calcul de la taille de l'étude, i.e., une différence entre les groupes de traitement de 20 % ou plus dans la proportion de sujets toujours sous spironolactone à la semaine 12,
- les résultats d'analyse en sous-groupe prévue au protocole selon les critères de stratification (valeurs de kaliémie et antécédent de diabète) sont cohérents avec ceux rapportés dans la population globale.

Résultats sur les critères de jugement secondaire

La pression artérielle systolique moyenne a diminué de 11,0 mmHg (écart type 15,3) dans le groupe spironolactone + placebo et de 11,3 mmHg (écart type 14,1) dans le groupe spironolactone + patiromer, à la 12^{ème} semaine. Si ces diminutions par rapport à l'inclusion sont statistiquement significatives pour chacun des deux groupes ($p < 0,0001$), elles ne diffèrent pas entre les groupes (-0,97 mmHg (écart type 1,73) ; $p = 0,57$).

Les résultats de l'analyse de sensibilité (effectuée en utilisant la dernière observation reportée lorsqu'un patient n'avait pas de mesure de pression artérielle en consultation à la semaine 12 et qu'il n'y avait pas d'enregistrement de changement ou d'ajout de traitements anti-hypertenseurs), les résultats d'analyses en sous-groupes et per-protocole étaient similaires à ceux de la population ITT.

La multiplicité des critères secondaires d'efficacité et des analyses effectuées sans ajustement du risque alpha limitent l'interprétation des résultats des critères secondaires. Ils sont donc considérés exploratoires. Parmi ceux-ci :

- Les résultats concernant la variation de la pression artérielle systolique entre l'inclusion et la semaine 12 indépendamment de l'augmentation de la thérapie antihypertensive étaient cohérents avec le résultat ci-dessus.
- Les valeurs moyennes de kaliémie en laboratoire central ont généralement augmenté par rapport aux valeurs à l'inclusion dans les deux groupes, mais les augmentations étaient moindres dans le groupe patiromer : 0,02 (ET : 0,47) versus 0,20 (ET : 0,51).
- La proportion estimée par la méthode de Kaplan-Meier (IC à 95 %) de patients avec kaliémie $\geq 5,5$ mEq/L à la semaine 12 était de 0,68 (0,59 - 0,76) dans le groupe placebo versus 0,37 (0,29 - 0,45) dans le groupe patiromer ($p < 0,0001$).
- À la semaine 12, 69,4% ($n=102$) des patients traités par patiromer recevaient 50 mg/j de spironolactone contre 51,4% ($n=76$) dans le groupe placebo.
- Il n'y avait pas de différence concernant la variation de l'albuminurie entre l'inclusion et la semaine 12 entre les deux groupes.
- À la semaine 12, la majorité des patients des deux groupes n'avaient aucun problème ou de légers problèmes dans les cinq dimensions du questionnaire EQ-5D-5L (évaluation de la qualité de vie). De légères augmentations moyennes de l'EQ VAS ont été observées dans les deux groupes : 2,8 dans le groupe placebo et 4,8 dans le groupe patiromer.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude AMBER à l'aide du questionnaire EQ-5D-5L. Compte-tenu du caractère exploratoire de cette analyse, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

→ Données issues du RCP

Selon le RCP, « la majorité des EI signalées dans les essais chez les patients adultes étaient l'hypomagnésémie (1,8 %) et des affections gastro-intestinales, les EI les plus fréquemment signalées étant la constipation (3,7 %), la diarrhée (3 %), la douleur abdominale (1,4 %), les nausées (1,3 %) et la flatulence (1 %). 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, avec 0,3 % des patients développant un taux de magnésium sérique < 1 mg/dL (0,4 mmol/L). »

Les mises en garde spéciales et précautions d'emploi dans le RCP concernent l'hypomagnésémie et la surveillance de la magnésémie, les antécédents d'affections gastro-intestinales (« Les patients présentant des antécédents d'occlusion intestinale, ayant fait l'objet d'une intervention chirurgicale gastro-intestinale majeure, atteints d'affections gastro-intestinales graves ou de troubles de la déglutition n'ont pas été inclus dans les essais cliniques. Une ischémie gastro-intestinale, une nécrose et/ou une perforation intestinale ont été signalées avec d'autres ligands du potassium »), l'arrêt du patiromer, la surveillance de la kaliémie, les limites des données cliniques telles que l'hyperkaliémie sévère (« VELTASSA ne doit pas être utilisée comme traitement d'urgence d'une hyperkaliémie potentiellement mortelle en raison du délai d'action ») et l'exposition à long terme ≥ 1 an chez l'adulte. VELTASSA contient du sorbitol (environ 4 g pour 8,4 g de patiromer) et du calcium dans le cadre du complexe contre ion. « Le calcium est partiellement libéré et une partie peut être absorbée. Les bénéfices et les risques de l'administration de ce médicament doivent être soigneusement évalués chez les patients adultes et pédiatriques présentant un risque d'hypercalcémie. Le calcium sérique doit être surveillé pendant au moins 1 mois après le début du traitement et pendant le traitement si cliniquement indiqué. » A noter, la teneur en calcium est de 1600 mg pour 8,4 g de patiromer.⁴

En raison d'interaction médicamenteuses éventuelles, le RCP mentionne : « la prise de patiromer doit donc se faire à distance d'au moins 3 heures de la prise orales d'autres médicaments. »

→ Données issues des études DIAMOND et AMBER

Dans l'étude DIAMOND, l'incidence des événements indésirables graves et non graves ou ayant conduit à l'arrêt du traitement ou au décès, était similaire dans le groupe placebo et patiromer durant la phase en double aveugle. Il n'y a pas eu d'événement indésirable grave lié au traitement. Dans l'étude AMBER, l'incidence des événements indésirables fréquents était similaire entre les groupes à 12 semaines, à l'exception de l'hyperkaliémie rapportée deux fois plus dans le groupe spironolactone + placebo.

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

Le résumé des risques du PGR de VELTASSA (version 2.3, 06/11/2023) est présenté ci-dessous :

Tableau 4 : Résumé des risques du PGR de VELTASSA (version 2.3, 06/11/2023)

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

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

→ Données issues du PSUR

Selon les données du **dernier PSUR couvrant la période du 21/10/2020 au 20/10/2023**, VELTASSA a l'AMM dans 40 pays, l'exposition cumulée a été estimée à 151 983 patients-année depuis sa mise sur le marché aux Etats-Unis en 2015, et 88 032 patients-année sur la période du rapport.

Un signal de réaction d'hypersensibilité a été confirmé, et le Company Core Data Sheet a été mis à jour en conséquence. Le PSUR rapporte qu'une revue cumulative n'a pas validé un potentiel signal d'acidose métabolique associée au patiromer, et qu'« aucun nouveau safety concern n'a été rapporté pour patiromer dans les essais cliniques ni les données post-commercialisation pouvant modifier le rapport bénéfice-risque ».

A noter, durant cette période, 4 cas de perforation intestinale ont été rapportés sans qu'il soit possible d'affirmer avec certitude un lien de causalité du patiromer. Une revue des cas d'obstruction digestive a été demandée par le PRAC/CHMP, sans modification du RCP.

Sur la période cumulative, 2 cas spontanés de nécrose gastro-intestinale et 2 cas spontanés d'ischémie digestive sont rapportés. Une demande complémentaire concernant ces cas a été réalisée auprès du laboratoire. Celui-ci précise que 3 des 4 cas étaient peu documentés, l'imputabilité a été évaluée « possible ». Pour l'autre cas, « l'événement nécrose gastro-intestinale n'était pas lié à VELTASSA ».

3.4 Synthèse des données d'utilisation

3.4.1 Etude de palatabilité APPETIZE²²

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 4, non interventionnelle, en simple aveugle, randomisée en cross-over, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer la palatabilité et la préférence du zirconium cyclosilicate sodique (LOKELMA) par rapport au patiromer (VELTASSA), et au sulfonate de polystyrène sodique (KAYEXALATE) ou au sulfonate de polystyrène calcique (RESIKALI).

L'étude a été réalisée entre le 23 octobre 2020 et le 12 janvier 2022 et conduite dans 17 centres aux Etats-Unis, Canada et Union Européenne. Les patients inclus étaient adultes, aux antécédents de maladie rénale chronique stade 3 (DFGe < 60 ml/min/1,73m²), 4 ou 5 (+/- dialyse), avec hyperkaliémie (K+ > 5 mmol/L).

Traitements reçus

Un total de 147 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1:1:1:1:1:1) pour recevoir l'une des six séquences possibles alternant entre :

- sulfonate de polystyrène sodique ou sulfonate de polystyrène calcique : 15 g + 60 mL d'eau
- patiromer : 8,4 g + 80 mL d'eau
- zirconium cyclosilicate sodique : 5 g + 45 mL d'eau (10 gr pour les patients dialysés)

Chaque participant était invité à goûter, sans ingurgiter (« sip and sit technique ») chaque spécialité puis à remplir un questionnaire notant 4 critères entre 0 et 10 chacun (goût, texture, odeur, sensation

en bouche). Les scores pour chaque critère ont été combinés pour obtenir un score composite global rationnel de palatabilité (0-40 par spécialité). Les participants ont ensuite évalué chaque critère à l'aide de l'AdSAM, une mesure visuelle non verbale de la réponse émotionnelle. Il leur était aussi demandé de préciser la probabilité d'adhérence quotidienne pour chacun des traitements et de classer les spécialités par ordre de préférence.

La randomisation a été stratifiée selon la région et l'existence d'une prise en charge en dialyse ou non.

Population de l'étude

L'étude a été complète pour 144 patients, dont 62 en Europe. L'âge moyen était 66 ans, 71% étaient des hommes et 53% avaient un traitement de suppléance rénale en dialyse. Durant l'étude, 30,6 % des participants étaient traités par ARA II et 20,8 % par IEC.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la comparaison du score global rationnel de palatabilité entre zirconium cyclosilicate sodique et patiromer, et entre zirconium cyclosilicate sodique et sulfonate de polystyrène sodique ou sulfonate de polystyrène calcique chez les participants inclus aux États-Unis.

A noter que l'objectif principal original devait être la différence entre les notes obtenues pour le goût dans l'ensemble des données. Un amendement au protocole avant toute analyse et gel de la base de données a modifié cet objectif principal, afin de garantir une pondération égale des différents scores et d'éviter toute confusion avec une étude portant sur le goût.

Les critères de jugement secondaires, sans gestion du risque alpha, étaient :

- La comparaison du score global rationnel de palatabilité entre zirconium cyclosilicate sodique et patiromer, et entre zirconium cyclosilicate sodique et sulfonate de polystyrène sodique ou sul-fonate de polystyrène calcique, pour les sites européens et canadiens ;
- L'évaluation de la disposition des patients à prendre chaque spécialité pour optimiser la kaliémie (score de 0 à 10), dans chaque région ;
- Le classement général des préférences pour les trois spécialités (1 à 3), dans chaque région.

Résultats sur le critère de jugement principal

Parmi les participants américains (n=59), le score global rationnel de palatabilité a été significativement supérieur pour le zirconium cyclosilicate sodique par rapport au sulfonate de polystyrène sodique ou sulfonate de polystyrène calcique (moyenne des moindres carrés : 25,0 (IC95 % [22,7 à 27,2]) versus 18,8 (IC95 % [16,6 à 21,1] ; p<0,001). Aucune différence significative n'a été observée entre le zirconium cyclosilicate sodique et le patiromer (p=0,89).

Résultats sur les critères de jugement secondaires

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les résultats sur les critères de jugement secondaires sont donnés à titre exploratoire :

- Les résultats du critère de jugement principal ont été comparables dans les autres régions géographiques testées : le score global rationnel de palatabilité a été significativement supérieur pour le zirconium cyclosilicate sodique par rapport au sulfonate de polystyrène sodique ou sulfonate de polystyrène calcique en Europe (moyenne des moindres carrés : 22,5 (IC95 % [19,9 à 25,1]) versus 18,7 (IC95 % [16,1 à 21,3] ; p=0,017), et au Canada (moyenne des moindres

carrés : 27,2 (IC95 % [22,5 à 32,0]) versus 15,8 (IC95 % [11,1 à 20,6] ; p<0,001). Aucune différence significative n'a été observée entre le zirconium cyclosilicate sodique et le patiromer.

- Dans chaque région, les réponses émotionnelles des patients ont indiqué une plus grande volonté de prendre du zirconium cyclosilicate sodique ou du patiromer une fois par jour pour optimiser la kaliémie, plutôt que du sulfonate de polystyrène sodique ou calcique.
- Le classement préférentiel est dans chaque région 1- zirconium cyclosilicate sodique, 2-patiromer, 3- sulfonate de polystyrène sodique ou calcique : ces résultats sont peu interprétables du fait du caractère exploratoire et du nombre notable de données manquantes.

3.4.2 Etude de cohorte en vie réelle de tolérance, comparative patiromer / zirconium-cyclosilicate de sodium²³

Il s'agit d'une étude de cohorte en vie réelle rétrospective ayant pour objectif d'évaluer et comparer l'incidence des événements majeurs liés aux déséquilibres hydroélectrolytiques, notamment les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou œdème sévère, et la mortalité chez les patients adultes (non dialysés) initiant un traitement par patiromer ou zirconium-cyclosilicate de sodium, entre le 1er juin 2018 et le 31 décembre 2021.

Les données étaient issues de la base de données Cerner Enviza incluant les données anonymisées (prescriptions, données cliniques, analyses biologiques, admissions, facturations) de patients aux États-Unis. Les caractéristiques cliniques et les thérapeutiques prescrites prédéfinies ont été évaluées, identifiées sur la base des codes diagnostiques (International Classification of Diseases et Systemized Nomenclature of Medicine) et des codes nationaux des médicaments. Les patients initiant le patiromer ont été appariés sur leur score de propension avec un ou deux patients initiant le zirconium-cyclosilicate de sodium. Les covariables incluses dans le score de propension étaient l'âge, le sexe, l'origine ethnique, les antécédents d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale chronique de stade 3 à 5, de néphropathie diabétique, et l'utilisation des traitements concomitants : sulfonate de polystyrène sodique, iSRAA, ARM, bêta-bloquants, diurétiques de l'anse, iSGLT2.

Les critères de jugement principaux étaient l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, les œdèmes sévères ou la mortalité. Des modèles à risques proportionnels de Cox ont été utilisés pour estimer l'association entre l'utilisation de zirconium-cyclosilicate de sodium ou de patiromer et chaque critère de jugement dans la population globale et dans les sous-groupes avec et sans insuffisance cardiaque. La cohorte finale comprenait 9 929 patients sous patiromer appariés à 19 849 patients sous zirconium-cyclosilicate de sodium. L'âge moyen était de 66 ans ; environ 50 % avaient des antécédents d'insuffisance rénale chronique de stade 3 à 5 et 34 % d'insuffisance cardiaque. Les taux d'incidence étaient significativement plus élevés dans la cohorte zirconium-cyclosilicate de sodium que dans la cohorte patiromer pour tous les résultats. Les risques d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR_a : 1,37 ; IC95% : [1,34 - 1,41]), d'œdème majeur (HR_a : 1,33 ; IC95% : [1,30 - 1,36]) et de décès (HR_a : 1,29 ; IC95% : [1,25 - 1,32]) étaient significativement plus élevés dans la cohorte zirconium-cyclosilicate de sodium par rapport à la cohorte patiromer (p < 0,05). Ces résultats étaient cohérents dans les sous-groupes avec et sans insuffisance cardiaque.

L'étude est de faible niveau de preuve méthodologique : biais de sélection, biais de classement lié aux modalités de recueil des données (codages diagnostiques, données de prescription ne représentant pas la prise réelle des médicaments), etc. La durée de traitement n'est pas prise en compte. Par ailleurs, si les deux groupes sont dits similaires après appariement, un biais de confusion résiduel ne peut être écarté : les covariables incluses dans le score ne prenaient pas en compte la sévérité de l'insuffisance cardiaque (FeVG, stade fonctionnel NYHA notamment), l'étiologie de la cardiopathie, la sévérité du débit de protéinurie notamment dans la néphropathie diabétique, ni ne différenciaient la maladie rénale chronique de stade modéré à sévère. La sévérité de la kaliémie justifiant le traitement

chélateur n'était pas prise en compte dans l'appariement. Il semble également que dans la population initiale de l'étude non appariée, les patients traités par zirconium-cyclosilicate de sodium étaient plus volontiers obèses, tabagiques ou alcoolo-dépendants ou consommateurs d'AINS et ces caractéristiques ne faisaient pas l'objet d'appariement. Aucune gestion de l'inflation du risque alpha n'a été appliquée pour les comparaisons multiples.

Cette étude s'inscrit dans la continuité de l'étude de cohorte rétrospective réalisée par Zhuo et al., incluant des patients adultes non dialysés de mai 2018 à septembre 2020 aux États-Unis, et évaluant le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (critère de jugement principal) chez les patients traités par sodium zirconium cyclosilicate ($n=1\ 126$), versus patiromer ($n=2\ 839$) (appariement 1 : 3, par score de propension). L'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été plus élevée chez les initiateurs de sodium zirconium cyclosilicate comparés aux initiateurs de patiromer (HR : 1,22 ; IC95 % : [0,95 - 1,56]), sans atteindre la significativité statistique³⁰.

3.4.3 Essai randomisé en cross-over²⁷

Un essai publié, de **phase IV, randomisé, en cross-over (2 périodes de 4 semaines séparées par un « washout » de 2 semaines)**, en ouvert et multicentrique, a comparé l'efficacité du patiromer et du sulfonate polystyrène de sodium sur la réduction moyenne hebdomadaire de la kaliémie prédialytique chez 48 patients en hémodialyse chronique.

Les critères d'inclusion étaient une kaliémie prédialytique entre 5,1 et 6,4 mmol/L (seuil variable au sein de cet intervalle, fonction de la durée de la période interdialytique), à la fin d'une période initiale de deux semaines (washout) sans chélateur pour ceux qui en bénéficiaient. Les patients étaient exclus notamment en cas de modification thérapeutique interférant avec la kaliémie les deux semaines précédent la randomisation, d'hyperkaliémie $\geq 6,5$ mmol/L, de recirculation significative de l'abord vasculaire ($> 20\%$). Les prescriptions de dialyse étaient inchangées pendant la durée de l'étude. La posologie du patiromer était 16,8 g en une prise orale les jours sans dialyse et celle du sulfonate polystyrène de sodium 15 g avant chaque repas (soit trois fois par jour) per os, les jours sans dialyse. Les posologies étaient fixes. Le critère principal était la comparaison de la moyenne hebdomadaire de la kaliémie prédialytique et du pic de kaliémie dans le groupe sulfonate polystyrène de sodium, patiromer et « washout ». Les critères secondaires non hiérarchisés, était la comparaison des doses manquées, des effets indésirables et de la tolérance entre ces groupes. Un échantillon de 46 patients était estimé pour atteindre une puissance statistique de 80% au risque alpha bilatéral de 0,05 et une différence minimale détectable moyenne de 0,3 mmol/L (SD 0,5) entre le sulfonate polystyrène de sodium et le patiromer. Toutes les analyses étaient conduites en intention de traiter.

Les résultats ont démontré, à ces posologies, l'efficacité du patiromer et du sulfonate polystyrène de sodium, avec un bénéfice du sulfonate polystyrène de sodium sur le patiromer sur la moyenne hebdomadaire de la kaliémie prédialytique (différence, + 0,45 mmol/L, $p<0,001$). Les moyennes hebdomadaires de kaliémie prédialytique étaient de $5,00 \pm 0,54$ mmol/L (patiromer $p=0,003$), $4,55 \pm 0,75$ mmol/L (sulfonate polystyrène de sodium , $p<0,001$) et $5,17 \pm 0,64$ mmol/L (washout). Les valeurs de kaliémie et la prévalence de l'hyperkaliémie étaient plus basses sous sulfonate polystyrène de sodium en comparaison au patiromer ($p <0,001$). L'incidence des effets gastro-intestinaux était similaire, le score de tolérabilité subjective était plus faible avec le sulfonate polystyrène de sodium ($6,0 \pm 2,4$ vs $6,9 \pm 1,9$) ainsi que l'observance (doses non prises : $10,8 \pm 20,4\%$ vs $2,4 \pm 7,3\%$) en comparaison au patiromer ($p < 0,001$) (critères de jugement secondaires exploratoires).

³⁰ Zhuo M, Kim SC, Patorno E, Paik JM. Risk of hospitalization for heart failure in patients with hyperkalemia treated with sodium zirconium cyclosilicate versus patiromer. J Card Fail. 2022;28(9):1414–1423. doi:10.1016/j.cardfail.2022.04.003

L'interprétation de ces résultats suppose deux hypothèses : l'absence d'effet période sur l'état clinique des patients et l'absence d'interaction du traitement sur la période (carryover effect). **Il faut souligner que les posologies de sulfonate polystyrène de sodium (nombre de prises quotidiennes les jours sans dialyse) étaient élevées relativement à celles pouvant être utilisées en pratique clinique dans la population hémodialysée chronique.** Les limites concernent également les doses fixes des traitements comparés, ainsi que les effectifs des patients inclus.

Par ailleurs, le laboratoire rapporte ne pas avoir retenu cet essai en raison de la posologie notamment du patiromer (administré uniquement les jours sans dialyse dans cette étude) ; le RCP du patiromer précise : « les données sur l'utilisation du patiromer chez des patients dialysés sont limitées. Aucune directive particulière de dose ou d'administration n'a été appliquée à ces patients lors des essais cliniques. »

3.5 Modification du parcours de soins

La palatabilité de la spécialité pourrait être susceptible d'améliorer les commodités d'emploi du patiromer, par rapport aux résines échangeuses d'ions actuellement commercialisées.

3.6 Programme d'études

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

- L'étude PLATINUM (Patiromer Utility as an Adjunct Treatment in Patients Needing Urgent Hyperkalemia Management), non sponsorisée par CSL Vifor, est une étude de phase 4 multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, évaluant l'efficacité et la tolérance du patiromer, en association avec un traitement standard, dans la prise en charge de l'hyperkaliémie dans les situations d'urgences. Les données ne sont pas disponibles.
- L'étude JADE (PAT-CHINA- 303), de phase 3, en deux parties, en simple aveugle, évalue l'efficacité et la tolérance du patiromer pour le traitement de l'hyperkaliémie chez des sujets chinois. Le nombre de patients prévu est 80. Les patients sont en cours de recrutement jusqu'à fin décembre 2025 et le CSR final est attendu pour fin décembre 2026.
- L'étude EMERALD est une étude de phase 2, en ouvert, à doses multiples évaluant la pharmacocinétique et la tolérance du patiromer chez les enfants et adolescents de 6 à <18 ans atteints de maladie rénale chronique et d'hyperkaliémie (données disponibles). L'étude fait partie du plan d'investigation pédiatrique.
- L'étude EMERALD 2 (RLY5013-208p) est une étude de phase 2, en ouvert, en deux parties, à doses multiples, visant à évaluer les effets pharmacodynamiques, l'innocuité et la tolérance du patiromer chez les enfants de moins de 12 ans avec hyperkaliémie. Le CSR final est attendu pour avril 2031.

4. Discussion

L'évaluation initiale de la Commission en février 2019 a octroyé un SMR important et une ASMR V à la spécialité VELTASSA dans l'AMM initiale (traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte), et s'est basée sur deux études cliniques : l'étude AMETHYST-DN de phase II et l'étude OPAL-HK de phase III.

Les données disponibles avaient démontré l'efficacité de VELTASSA versus placebo sur la réduction et le contrôle de la kaliémie après normalisation ainsi que sur la prévention des récidives chez des

patients hyperkaliémiques avec insuffisance rénale chronique modérée à sévère, traités par iSRAA et présentant plusieurs comorbidités : diabète de type 2 et/ou insuffisance cardiaque et/ou hypertension artérielle. A noter, les patients inclus dans ces 2 études ont reçu du patiromer en 2 prises par jour, à une posologie initiale adaptée à la kaliémie, alors que l'AMM préconise un schéma d'administration en une prise unique (pour limiter les interactions médicamenteuses potentielles) et à dose initiale fixe quelle que soit la kaliémie initiale. Aussi, certains patients ont pu recevoir des doses plus élevées que celles préconisées par l'AMM. Enfin, la kaliémie à l'inclusion était analysée en laboratoire local alors que les valeurs basales l'étaient en laboratoire central, ayant pu conduire à l'inclusion de patients normo-kaliémiques.

Il n'y avait pas de démonstration d'un impact sur la morbi-mortalité, la qualité de vie, l'organisation des soins (réduction du nombre d'hospitalisation pour hyperkaliémie), ni d'une meilleure tolérance (incertitude sur la tolérance à long terme en l'absence de données > 1 an) ou observance par rapport aux alternatives disponibles. En conséquence, VELTASSA n'apportait pas de réponse supplémentaire au besoin de santé médical identifié, faute de données comparatives par rapport aux autres résines échangeuses de cations disponibles.

Concernant cette nouvelle réévaluation :

L'essai **DIAMOND** a mis en évidence sur un échantillon de 878 sujets adultes atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée en hyperkaliémie ou avec antécédent d'hyperkaliémie sous iSRAA, un effet du patiromer dans le traitement de l'hyperkaliémie sur tous les critères de jugement principal (variation moyenne de la kaliémie) et secondaires clés contrôlant le risque alpha (délai avant le premier épisode d'hyperkaliémie > 5,5 mEq/L, capacité durable à maintenir la dose cible d'ARM, épisodes d'hyperkaliémie rapportés par l'investigateur, critères « durs » liés à l'hyperkaliémie, score d'utilisation des bloqueurs du SRAA). A noter, durant la phase de pré-inclusion, les doses cibles spécifiées du traitement iSRAA, incluant un ARM, ont été atteintes chez 73,5% des patients, tout en maintenant la kaliémie dans des valeurs normales.

La portée de ces résultats est limitée par :

- une quantité d'effet modeste : si la différence moyenne de variation de kaliémie dans les deux groupes (0,10 mmol/L ; IC95 % [0,13 ; 0,07] ; p<0,001) est statistiquement significative, elle est discrètement inférieure à l'effet attendu sur le plan méthodologique et elle n'apparaît pas cliniquement pertinente. Il faut toutefois noter qu'à l'inclusion la kaliémie était en moyenne de 4,6 ± 0,3 mmol/L et l'ajustement du traitement iSRAA était permis dans les deux groupes ;
- un schéma d'étude en retrait (« withdrawal ») faisant suite à une période de pré-inclusion (« run-in ») où tous les inclus recevaient le patiromer, dont 26,5% ont été exclus avant randomisation (la moitié n'ayant pas atteint l'équilibre thérapeutique souhaité lors de la phase de run-in) ;
- une nouvelle version du protocole, amendée lors de l'arrêt des inclusions, qui a modifié les objectifs, le critère de jugement principal de l'essai tout en ajoutant l'ensemble des 5 critères secondaires clés et la taille de l'essai (passant de 2 388 à 820 sujets à inclure). On peut regretter également que le critère de jugement principal précédent, d'intérêt clinique (délai de survenue du décès de cause cardio-vasculaire ou de la première hospitalisation de cause cardio-vasculaire) ait disparu de l'étude ;
- une statistique retenue (win ratio) parmi toutes les statistiques proposées utilisant les comparaisons généralisées par paires qui est sans doute la moins pertinente dans un contexte où le nombre de paires constituées est très élevé, avec un nombre de paires neutres (ex-aequos) majeur, conduisant à une « descente » dans la hiérarchie, un poids élevé des composantes les moins pertinentes, et une surestimation globale de l'effet. Sur le score d'utilisation des bloqueurs du SRAA, on note en outre une pondération arbitraire et une comparaison des gagnants résultants de la somme de ces pondérations (variant donc de 0 à 8) difficile à interpréter. De

- plus, il semble que les paires constituées n'ont pas été appariées sur la durée du suivi (comme stipulé dans le protocole et le plan d'analyses statistiques « pour chaque paire de patients à la fin de la période de suivi comparable »), ce qui semblait cohérent avec les quantités mesurées (possiblement dépendantes des durées d'exposition) ;
- une durée de suivi médiane de 27 semaines, les données de tolérance à plus long terme sont manquantes.

Dans l'étude AMBER, les résultats démontrent la capacité du patiromer en comparaison au placebo à faciliter la prise concomitante de spironolactone chez des patients adultes insuffisants rénaux chroniques avec hypertension artérielle résistante, après 12 semaines de traitement. Néanmoins, les données sont limitées par la durée de l'étude (12 semaines), rendant difficile l'extrapolation en pratique clinique d'une efficacité à plus long terme pour la prise en charge de l'hypertension artérielle résistante. Aussi, les patients inclus ont une hypertension artérielle résistante légère, excluant l'HTA modérée et sévère résistante. Enfin, la multiplicité des critères de jugement sans gestion du risque alpha global limitent l'interprétation des résultats des critères secondaires, considérés donc exploratoires.

Ces deux études d'efficacité DIAMOND et AMBER sont comparatives versus comparateur non actif ; une comparaison directe versus les autres chélateurs de potassium aurait été pertinente. Les résultats d'un essai de **phase IV, randomisé, en cross-over, en ouvert, chez des patients hémodialysés chroniques**, sont en faveur, **aux posologies instaurées**, d'une efficacité du patiromer et du sulfonate polystyrène de sodium, avec un bénéfice du sulfonate polystyrène de sodium sur le patiromer sur la moyenne hebdomadaire de la kaliémie pré dialytique. L'observance était moindre sous sulfonate polystyrène de sodium (critère exploratoire). **Il faut souligner que les posologies de sulfonate polystyrène de sodium (nombre de prises quotidiennes les jours sans dialyse) étaient élevées relativement à celles pouvant être utilisées en pratique clinique dans la population adulte hémodialysée chronique.** Les limites concernent également les doses fixes des traitements comparés, ainsi que les effectifs des patients inclus. Par ailleurs, le laboratoire rapporte ne pas avoir retenu cet essai en raison de la posologie du patiromer (administré uniquement les jours sans dialyse dans cette étude) ; le RCP du patiromer précise : « les données sur l'utilisation du patiromer chez des patients dialysés sont limitées. Aucune directive particulière de dose ou d'administration n'a été appliquée à ces patients lors des essais cliniques. »

Dans l'étude de palatabilité APPETIZE, les participants ont une préférence globale pour le LOKELMA et le VELTASSA par rapport au KAYEXALATE/RESIKALI, motivée par la palatabilité. Ces nouveaux chélateurs pourraient donc favoriser l'observance à long terme en comparaison aux résines disponibles. Or l'observance en pratique clinique est également dépendante de la tolérance/effets indésirables, non évalués dans l'étude en l'absence d'ingestion médicamenteuse. A noter par ailleurs, de faibles effectifs, des données manquantes sur le classement des spécialités testées.

Cette réévaluation n'apporte pas de donnée sur la qualité de vie.

Concernant la tolérance :

- Malgré les limites méthodologiques des études, VELTASSA semble avoir une meilleure tolérance en comparaison au LOKELMA sur la rétention hydrosodée chez les patients à risque, en l'absence de teneur en sodium de la spécialité. Parmi les comparateurs, LOKELMA contient 400 mg de sodium pour 5 g de LOKELMA (posologie initiale 10 g trois fois par jour pendant 24

- à 72 heures, posologie d'entretien 5 g/jour, < 10 g/j). KAYEXALATE contient 1,7 gramme de sodium par cuillère-mesure (15 g).
- Concernant le métabolisme phospho-calcique, VELTASSA échange du calcium contre du potassium (contient 1600 mg de calcium pour 8,4 g de patiromer⁴). « Le calcium est partiellement libéré et une partie peut être absorbée », justifiant une surveillance de la calcémie (cf. RCP). Des cas d'hypercalcémie induite par patiromer ont été rapportés dans la littérature^{31, 32; 33, 34}. A noter, dans le protocole d'étude (version 4.0, 23/06/2021) de l'essai DIAMOND, il était précisé : « Des études réalisées chez des adultes en bonne santé suivant un régime contrôlé en potassium ont démontré qu'environ 73 mg de calcium sont absorbés à partir d'une dose quotidienne maximale de 25,2 g de patiromer. Une dose de 25,2 g/jour de patiromer a augmenté les taux de calcium urinaire de $72,9 \pm 23,4$ mg/jour chez des individus sains suivant un régime alimentaire contenant 1 000 mg/jour de calcium. Sur la base de ces résultats, les investigateurs devaient évaluer le bénéfice/risque de la poursuite d'une supplémentation calcique en plus du patiromer chez chaque sujet, en tenant compte de l'apport en calcium, de la balance calcique, du statut en vitamine D et de la santé osseuse, et ajuster le traitement selon ces éléments. » A noter également, le PGR précise les critères d'exclusion dans les essais cliniques pivots ; les patients bénéficiant de certains traitements (dont une supplémentation calcique) étaient exclus, sans que le PGR ne considère cet élément comme « une missing information ». L'« augmentation du risque chez les patients atteints ou ayant des antécédents d'hypercalcémie » est un risque important potentiel dans le PGR.
 - VELTASSA contient du sorbitol dans le cadre du complexe contre-ion (4 g pour 8,4 g de patiromer). Les autres résines échangeuses de cations disponibles (KAYEXALATE et RESIKALI) ont fait l'objet de mises en garde et précautions d'emploi lors de leur association au sorbitol (pour un effet laxatif) 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 restent insuffisants pour exclure ce risque étant donné la rareté de cette complication. **Le dernier PSUR rapporte sur la période 4 cas de perforation intestinale (surveillance de ce risque important potentiel dans le PGR) sans qu'il soit possible d'évaluer et d'affirmer un lien de causalité du patiromer.** Une revue des cas d'obstruction digestive a été demandée par le PRAC/CHMP, sans modification du RCP. **Sur la période cumulative, l'imputabilité du patiromer a été évaluée « possible » (manque de données d'après le laboratoire) dans 1 cas spontané de nécrose gastro-intestinale et 2 d'ischémie digestive.** Cependant, les données de pharmacovigilance à l'international sur ce dernier PSUR n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux en rapport avec des complications digestives graves.
 - L'hypomagnésémie est un effet indésirable fréquent (surveillance du traitement, cf. RCP sections 4.4 et 4.8).
 - Les données restent limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale, les patients dialysés, les patients transplantés rénaux ayant une dysfonction du greffon, et chez les patients aux antécédents de troubles gastro-intestinaux sévères. Il en est de même concernant l'utilisation de VELTASSA à plus long terme (> 1 an).

³¹ Bhattacharai S, Pupillo S, Man Singh Dangol G, et al. Patiromer Acetate Induced Hypercalcemia: An Unreported Adverse Effect. Case Rep Nephrol. 2019 Feb 4;2019:3507407. doi: 10.1155/2019/3507407. PMID: 30863649; PMCID: PMC6378798.

³² Rodriguez-Rojas C, Pozo Giraldez A, Diaz Gimenez M, et al. Stage IV Chronic Kidney Disease Patient with Hypercalcemia and Undetectable PTH. J Appl Lab Med. 2022 May 4;7(3):803-806. doi: 10.1093/jalm/jfab074. PMID: 34324676.

³³ Wiederkehr MR, Mehta AN, Emmett M. Case report: Patiromer-induced hypercalcemia. Clin Nephrol Case Stud. 2019 Aug 9;7:51-53. doi: 10.5414/CNCS109782. PMID: 31410346; PMCID: PMC6691394.

³⁴ Kanduri SR, Suchow KJ, Velez JCQ. A Rare Case of Patiromer Induced Hypercalcemia. J Clin Med. 2021 Aug 23;10(16):3756. doi: 10.3390/jcm10163756. PMID: 34442051; PMCID: PMC8396952.

Enfin, pour la préparation de la suspension, le RCP indique « Selon les préférences personnelles, il est possible de remplacer l'eau par les liquides ou aliments mous suivants pour préparer le mélange en procédant comme décrit ci-dessus : jus de pomme, jus de canneberge (cranberry), jus d'ananas, jus d'orange, jus de raisin, jus de poire, nectar d'abricot, nectar de pêche, yaourt, lait, épaississant (par exemple, amidon de maïs), compote de pommes, crème à la vanille et au chocolat. ». Ces nouvelles mentions en mars 2022 sont liées à une variation d'AMM à la suite des résultats d'une étude de compatibilité (VELTASSA et jus de fruits/liquides et aliments mous)³⁵. A noter, dans le RCP de la spécialité KAYEXALATE : « La mise en suspension dans un jus de fruit est à proscrire en raison de la teneur élevée en potassium ». **Etant donné la teneur en potassium de ces différents liquides ou aliments mous (entre 77 et 245 mg/100g), cette mention n'apparaît pas recommandée dans l'indication de la spécialité, à savoir le traitement de l'hyperkaliémie.**

Compte tenu de ces éléments, l'impact supplémentaire de VELTASSA sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

VELTASSA (patiromer) est un traitement de première intention pour le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte.

Bien que cette spécialité puisse avoir une palatabilité supérieure aux résines échangeuses de cations KAYEXALATE et RESIKALI suggérant une meilleure adhérence au traitement, aucune étude clinique robuste comparative n'a pu démontrer sa supériorité vis-à-vis de ces alternatives sur l'amélioration de la qualité de vie, ni démontrer une efficacité au moins équivalente dans le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte.

VELTASSA ne contient pas de sodium (tolérance en termes de rétention hydrosodée).

Il est à noter que VELTASSA échange du calcium contre du potassium, et contient 1600 mg de calcium pour 8,4 g de patiromer. Le calcium est partiellement libéré et une partie peut être absorbée (cf. RCP et plan de gestion des risques).

Par ailleurs, la spécialité VELTASSA contient du sorbitol dans le cadre du complexe contre-ion (4 g pour 8,4 g de patiromer). Les autres résines échangeuses de cations disponibles (polystyrène sulfonate de sodium ou polystyrène sulfonate de calcium) ont fait l'objet de mises en garde et précautions d'emploi notamment en association au sorbitol (à visée laxative) en raison de rares survenues de nécroses intestinales. L'utilisation chez les patients atteints de troubles gastro-intestinaux sévères est considérée comme un risque important potentiel en raison de l'effet de classe possible observé avec d'autres liants potassiques.

La Commission rappelle que VELTASSA n'a pas de place dans le traitement d'urgence de l'hyperkaliémie en raison de son délai d'action.

³⁵ Veltassa : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after the autorisation. First published: 19/06/2019; Last updated: 11/06/2024. disponible en ligne : [Veltassa, INN-patiromer](#)

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont limités aux autres résines échangeuses de cations (KAYEXALATE, POLYSTYRENE SULFONATE DE SODIUM ZENTIVA 400 g, POLYSTYRENE SULFONATE DE SODIUM SUBSTIPHARM 454 g, RESIKALI) et LOKELMA.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'hyperkaliémie peut être responsable de troubles cardiaques engageant le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative de l'hyperkaliémie.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il existe des alternatives médicamenteuses, notamment les résines échangeuses de cations et LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) non commercialisé à la date de rédaction du présent avis.
- ➔ Il s'agit d'un traitement médicamenteux de 1^{ère} intention de l'hyperkaliémie chronique et/ou pouvant être abaissée progressivement, c'est-à-dire hors traitement d'urgence, chez l'adulte.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la sévérité des hyperkaliémies pouvant être responsables de troubles cardiaques graves ;
- de la fréquence des hyperkaliémies, notamment chez des patients à risque, insuffisants rénaux chroniques et/ou insuffisants cardiaques, traités par iSRAA ;
- du besoin médical à disposer de nouvelles résines échangeuses de cations efficaces et mieux tolérées ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte-tenu :
 - de l'impact supplémentaire démontré sur la réduction et la normalisation de la kaliémie chez les sujets adultes ayant une hyperkaliémie chronique ou dans les cas où la kaliémie peut être abaissée progressivement ;
 - mais de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité, et sur la qualité de vie ;

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 8,4 g et 16,8 g (patiromer), poudre pour suspension orale, est important uniquement dans « le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VELTASSA 8,4 g et 16,8 g (patiromer), poudre pour suspension orale, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM (chez l'adulte).

➔ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'efficacité démontrée sur la réduction et la normalisation de la kaliémie ainsi que sur la prévention des récidives d'hyperkaliémie, versus placebo (Avis CT de 2019) ;
- de nouvelles données en faveur d'un effet de VELTASSA par rapport au comparateur non actif (placebo) sur le contrôle de la kaliémie chez des patients insuffisants cardiaques à FeVG altérée traités par iSRAA, mais d'une quantité d'effet modeste avec une pertinence clinique discutable dans l'essai DIAMOND sur le critère de jugement principal ;
- de nouvelles données, comparatives toujours par rapport au placebo, démontrant la capacité du VELTASSA à faciliter la poursuite de la spironolactone chez des patients adultes insuffisants rénaux chroniques avec hypertension artérielle résistante, après 12 semaines de traitement ;
- de données de palatabilité comparatives versus CCP, suggérant l'hypothèse d'une meilleure adhérence au traitement VELTASSA par rapport aux alternatives disponibles (KAYEXALATE / RESIKALI) ;
- d'un profil de tolérance jugé acceptable par l'absence de sodium dans la composition de VELTASSA, en faveur d'une meilleure tolérance en termes de rétention hydrosodée ; mais toutefois une teneur en calcium de la spécialité faisant partie de la surveillance du traitement, et des incertitudes sur les données de tolérance à long terme en rapport avec des complications digestives rares mais graves (effet de classe possible observé avec d'autres chélateurs potassiques, notamment en association au sorbitol) ;
- du besoin médical à disposer de nouvelles résines échangeuses de cations efficaces et mieux tolérées ;

et :

- de l'absence de données comparatives robustes versus les traitements actifs disponibles démontrant la supériorité d'efficacité de VELTASSA ;
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie ;

la Commission considère que VELTASSA 8,4 g et 16,8 g (patiromer), poudre pour suspension orale, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hyperkaliémie chez l'adulte, au même titre que LOKELMA.

5.5 Population cible

La population cible de VELTASSA (patiromer) correspond aux patients adultes ayant une hyperkaliémie chronique ou pouvant être abaissée progressivement.

En l'absence de données épidémiologiques disponibles dans cette indication, la population cible peut être approchée par le nombre de nouveaux patients adultes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de KAYEXALATE (polystyrène sulfonate de sodium), de RESIKALI (polystyrène sulfonate de calcium) et de POLYSTYRENE SULFONATE DE SODIUM ZENTIVA en 2023, d'après une extraction réalisée sur les bases de données de l'Assurance Maladie (DCIRs). Cette approche se base sur l'hypothèse que les patients éligibles à ces autres résines échangeuses de cations aient un profil similaire à ceux éligibles à VELTASSA (patiromer).

Cette estimation sous-estime toutefois la population cible, car elle ne prend pas en compte les patients présentant une hyperkaliémie en milieu hospitalier et nécessitant un traitement par résine échangeuse de cation au cours du séjour hospitalier uniquement.

Ainsi, d'après la base OpenMedic constituée des données issues des prescriptions délivrées en officine de l'Assurance Maladie en 2023, respectivement 178 299, 19 004 et 24 869 personnes ont eu des délivrances de KAYEXALATE (polystyrène sulfonate de sodium), de RESIKALI (polystyrène sulfonate de calcium) et de POLYSTYRÈNE SULFONATE DE SODIUM ZENTIVA.

Au total, la population cible de VELTASSA (patiromer) est estimée à 222 000 patients. Il s'agit d'une sous-estimation dans la mesure où la part des patients traités par résines échangeuses de cations en milieu hospitalier au cours de leur séjour ne peut être estimée.

La population cible est estimée à 222 000 patients.

5.1 Demande de données

Sans objet.

5.2 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Recommandations particulières

Pour la préparation de la suspension, il est indiqué dans le RCP : « Selon les préférences personnelles, il est possible de remplacer l'eau par les liquides ou aliments mous suivants pour préparer le mélange en procédant comme décrit ci-dessus : jus de pomme, jus de canneberge (cranberry), jus d'ananas, jus d'orange, jus de raisin, jus de poire, nectar d'abricot, nectar de pêche, yaourt, lait, épaississant (par exemple, amidon de maïs), compote de pommes, crème à la vanille et au chocolat ». **Or, en raison de la teneur en potassium de ces aliments mous ou liquides, la Commission ne recommande pas leur utilisation pour la préparation de cette spécialité indiquée dans le traitement de l'hyperkaliémie.**

→ Autres demandes

La Commission souhaite être destinataire des données pédiatriques pour pouvoir évaluer la spécialité VELTASSA dans l'entièreté de son AMM. Le laboratoire devra déposer une demande d'évaluation spécifique dans l'extension d'indication, chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans.