

VELTASSA^{MC}

Hyperkaliémie

Avis transmis au ministre en juin 2021

Marque de commerce : Veltassa

Dénomination commune : Patiromer

Fabricant : Otsuka Can

Forme : Poudre orale

Teneurs : 8,4 g et 16,8 g

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Veltassa^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hyperkaliémie, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le patiromer est une résine échangeuse de cations non absorbée qui contient un complexe calcium-sorbitol comme contre-ion. Le potassium est ainsi lié dans la lumière du tractus gastro-intestinal, puis éliminé par excrétion fécale, ce qui réduit les concentrations sériques de potassium. Le patiromer s'administre par voie orale et est indiqué « pour le traitement de l'hyperkaliémie chez les adultes atteints de néphropathie chronique (DFGe égal ou supérieur à 15 mL/min/1,73 m²) ». Deux autres résines échangeuses de cations, aussi appelées chélateurs du potassium, sont inscrites à la section régulière des listes des médicaments, soit le sulfonate de polystyrène sodique (Kayexalate^{MC}, Solystat^{MC}) et le sulfonate de polystyrène calcique (Resonium Calcium^{MC}). Il importe de mentionner que l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique du cyclosilicate de zirconium (Lokelma^{MC}), autre résine homologuée récemment ([INESSS 2020](#)). Il s'agit de la première évaluation de Veltassa^{MC} par l'INESSS. Le fabricant demande l'évaluation du patiromer pour le traitement de l'hyperkaliémie chez les patients atteints de néphropathie chronique de stade 3 à 4 avec une prescription d'inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (ISRAA).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Les données épidémiologiques canadiennes précises de l'hyperkaliémie sont inconnues. Les patients diabétiques et ceux atteints de maladies cardiovasculaires ou d'insuffisance rénale chronique risquent davantage de développer l'hyperkaliémie. Certaines classes médicamenteuses sont associées à un risque accru d'hyperkaliémie, dont les diurétiques qui épargnent le potassium et les ISRAA.

L'hyperkaliémie peut augmenter la repolarisation ventriculaire et mener à des bradyarythmies, de la fibrillation ventriculaire et de l'asystole (Kovesdy 2017). Le risque de mortalité augmente selon la sévérité de l'hyperkaliémie (Kovesdy). Plusieurs algorithmes de traitement sont disponibles pour la prise en charge de l'hyperkaliémie, mais il ne semble pas avoir de consensus établi (Peacock 2018). De plus, le seuil de la kaliémie, la vitesse de correction requise et les traitements optimaux afin de réduire la mortalité et les complications cardiaques ne sont pas clairement définis (Rossignol 2016, Rafique 2019). En général, les hyperkaliémies sévères (kaliémie supérieure à 6,0 ou 6,5 mmol/l ou en présence de manifestations cliniques) nécessitent une prise en charge urgente (Rossignol 2016, Dépret 2019, Rafique 2019, Alfonzo 2020). Les médicaments administrés dans ce contexte sont le calcium intraveineux pour son effet cardioprotecteur et l'insuline par voie intraveineuse associée au glucose (avec ou sans agoniste- β 2 par voie inhalée ou bicarbonate de sodium intraveineux) pour permettre une redistribution rapide du potassium dans les cellules. Des résines échangeuses de cations, des diurétiques intraveineux ou la dialyse peuvent également être utilisés afin d'éliminer le potassium. Les hyperkaliémies légères à modérées et l'hyperkaliémie chronique sont, quant à elles, généralement traitées en contexte ambulatoire par une diète faible en potassium, des diurétiques, des résines et la cessation ou la diminution de doses de certains médicaments pouvant augmenter la kaliémie, tels les ISRAA (Ezekowitz 2017, Kovesdy, Palmer 2017, Rosano 2018). Certaines études suggèrent toutefois qu'une diminution de dose d'un ISRAA pourrait réduire les bienfaits de ce traitement chez certains patients à risque élevé de complications cardiovasculaires ou rénales (Epstein 2015). D'ailleurs, des lignes directrices britanniques (Alfonzo) recommandent l'ajout des nouveaux chélateurs (patiromer et cyclosilicate de zirconium) en présence de kaliémie de 6,0 à 6,4 mmol/l chez des patients atteints de néphropathie chronique de stade 3b à 5 ou d'insuffisance cardiaque, et recevant une dose sous-optimale d'ISRAA. Les lignes directrices de la société internationale de néphrologie (KDIGO 2020) suggèrent de ne diminuer la dose d'un ISRAA en présence d'hyperkaliémie qu'en dernier recours, soit après avoir fait l'essai, entre autres, de diurétiques ou de chélateurs.

Les résines utilisées en pratique depuis plusieurs décennies n'ont pas fait l'objet d'études cliniques de grande envergure (Palaka 2018). Une étude récente a montré une diminution de la kaliémie après un suivi d'une semaine de 1,04 mmol/l en moyenne (IC95% 1,37 à 0,71 mmol/l) en faveur du sulfonate de polystyrène sodique comparativement à un placebo (Lepage 2015). Il importe de mentionner toutefois qu'une mise en garde de lésions gastro-intestinales graves figure notamment à la monographie de produit de Kayexalate^{MC}. En effet, des cas de nécrose intestinale et autres effets indésirables gastro-intestinaux graves (saignement, colite ischémique et perforation) ont été rapportés, surtout lorsque ce produit est associé au sorbitol. Toutefois, ces effets indésirables sont peu fréquents et, selon une étude observationnelle canadienne récente, l'incidence est estimée à 23 cas par 1 000 personnes-année (Noel 2019). Le risque absolu est augmenté d'environ 0,001 % comparativement à une cohorte de patients ne recevant pas cette résine. Un risque absolu similaire est observé dans une étude observationnelle suédoise (Laureati 2019). De plus, une étude de cohorte française récente n'a pas trouvé d'association

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

entre l'utilisation d'une dose moyenne de sulfonate de polystyrène sodique de 15 g tous les deux jours et un risque augmenté d'effets gastro-intestinaux (composé d'occlusion gastro-intestinale, de perforation ou thrombose incluant un décès de ces causes) (Ferreira 2021). Finalement, une revue systématique récente a conclu que les chélateurs sont efficaces pour réduire la kaliémie comparativement à un placebo, mais leur effet sur la mortalité cardiovasculaire ou de toute cause, les arythmies cardiaques et la qualité de vie des patients est incertain (Natale 2020). Les auteurs de cette revue mentionnent également que les données ne permettent pas d'effectuer de comparaison entre les résines homologuées depuis plusieurs années et celles qui l'ont été récemment.

Besoin de santé

Les traitements actuels de l'hyperkaliémie comblent généralement le besoin de santé en permettant une diminution du potassium sérique. Toutefois, il existe un besoin d'alternatives de traitements bien tolérées et sécuritaires, qui permettent le maintien de doses optimales d'ISRAA et dont l'efficacité sur la prévention des complications, telles que les hospitalisations et la mortalité, est démontrée.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études OPAL-HK (Weir 2015) et AMETHYST-DN (Bakris 2015) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les données provenant des études de phase II AMBER (Agarwal 2019) et PEARL-HF (Pitt 2011) n'ont pas été considérées, notamment en raison du devis des études dont l'objectif est d'évaluer l'effet du patiromer pour prévenir l'hyperkaliémie, ce qui diffère de l'indication homologuée.

OPAL-HK

L'étude OPAL-HK est un essai multicentrique de phase III à simple insu qui comprend deux phases, soit une phase initiale de quatre semaines sans comparateur et une phase de maintien contre placebo d'une durée de huit semaines. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du patiromer pour le traitement de l'hyperkaliémie chez des patients atteints de maladie rénale chronique de stade 3 à 4. Pour être admis, les sujets devaient avoir une kaliémie moyenne de deux mesures locales comprise entre 5,0 et 6,5 mmol/l exclusivement et recevoir au moins un ISRAA à dose stable pendant au moins 28 jours. Les patients présentant un désordre gastro-intestinal sévère et ceux ayant eu certains événements cardiovasculaires récents étaient exclus. Les sujets étaient stratifiés selon la kaliémie obtenue dans le laboratoire central avant le début de la phase initiale (5,5 à 5,8 mmol/l ou au moins 5,8 mmol/l) et la présence ou non de diabète de type 2. Les 237 patients inclus ont tous reçu du patiromer par voie orale pendant la phase initiale, à une dose initiale de 4,2 g deux fois par jour pour ceux ayant une kaliémie inférieure à 5,5 mmol/l et de 8,4 g deux fois par jour en présence d'une kaliémie minimale de 5,5 mmol/l. La dose pouvait être titrée jusqu'à un maximum quotidien de 50,4 g. Il importe de mentionner que cette dose dépasse la dose maximale homologuée par Santé Canada qui est de 25,2 g. Les patients qui ont obtenu une kaliémie normale (3,8 à 5,0 mmol/l inclusivement) à la fin de la quatrième semaine ont ensuite été répartis, pour recevoir soit un placebo ou du patiromer à la dose prise à la fin de la phase initiale de l'étude. Pour être admissibles à cette deuxième phase, ils devaient également avoir eu une kaliémie minimale de 5,5 mmol/l au début de la phase initiale, mesurée par le laboratoire central, avoir reçu une dose quotidienne de patiromer de 8,4 à 50,4 g et avoir maintenu leur ISRAA à la fin de la phase initiale. Ainsi, seuls 107 patients ont été inclus dans la phase à répartition aléatoire. Aucun régime alimentaire n'était imposé aux patients pendant l'étude et la dose de l'ISRAA était ajustée dans les deux groupes selon différents critères. Le paramètre d'évaluation principal de la phase initiale est la variation moyenne du potassium sérique après

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

quatre semaines de traitement, comparativement à la valeur initiale. Pour la deuxième phase de l'étude, il s'agit de la différence entre les groupes de la variation médiane du potassium sérique au moment de la répartition aléatoire et la valeur obtenue après quatre semaines de traitement durant la phase de maintien (ou à la première visite si la kaliémie se situe alors hors de la cible, ce qui nécessite une intervention). Il y a eu un ajustement statistique pour certains paramètres d'évaluation secondaires permettant de contrôler l'inflation du risque alpha causée par la multiplicité des analyses. Les principaux résultats, selon une analyse sur une population en intention de traitement modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude OPAL-HK (Weir 2015)

Phase initiale		
Paramètre d'évaluation	Patiromer ^a n = 237 (valeur p)	
Variation moyenne du potassium sérique après 4 semaines (mmol/l)	-1,01 (p < 0,001)	
Phase à répartition aléatoire		
Paramètre d'évaluation	Patiromer ^a n = 55 (valeur p)	Placebo n = 52
Variation médiane du potassium sérique après 4 semaines (mmol/l)	0,00 p < 0,001	0,72
Proportion de patients avec potassium sérique ≥ 5,1 mmol/l ^b	43 % p < 0,001	91 %
Proportion de patients avec potassium sérique ≥ 5,5 mmol/l ^b	15 % p < 0,001	60 %

a La dose initiale est déterminée selon la sévérité de l'hyperkaliémie, soit 4,2 g si kaliémie inférieure à 5,5 mmol/l, et 8,4 g si kaliémie de 5,5 à 6,5 mmol/l selon laboratoire local. La dose est administrée deux fois par jour. Elle peut être ajustée à un maximum de 50,4 g par jour. La dose de départ de la phase à répartition aléatoire est celle que le sujet a reçue à la fin de la phase initiale.

b À n'importe quel moment durant les huit semaines de la phase à répartition aléatoire.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse des études sont les suivants :

- Les résultats de l'étude OPAL-HK sont soutenus par un devis méthodologique acceptable, bien que l'absence du double insu soit déplorée.
- La répartition aléatoire est adéquate, la population étant comparable entre les groupes. De plus, il y a eu stratification pour des variables importantes telles que les valeurs initiales de la kaliémie.
- Les deux phases de l'étude incluent un nombre suffisant de sujets selon le calcul effectué au préalable et les caractéristiques des patients sont bien détaillées. Les patients sont âgés de 64 ans en moyenne et présentent initialement une kaliémie moyenne de 5,6 mmol/l. Tous les patients sont atteints d'insuffisance rénale chronique et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) moyen est de 35 ml/min. Dans l'ensemble, 57 % des patients sont des diabétiques de type 2 et 42 % sont atteints d'insuffisance cardiaque. Tous les patients reçoivent au moins un ISRAA, toutefois, seulement 44 % sont traités à une dose maximale. Finalement, il y a plus de la moitié des patients qui reçoivent soit un diurétique thiazidique ou de l'anse.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- En général, la population étudiée est représentative de celle qui est traitée au Québec mis à part une sur-représentativité de Caucasiens et la faible proportion de patients recevant un diurétique.
- L'absence de comparateur dans la phase initiale et le choix du placebo comme comparateur dans la phase à répartition aléatoire sont inadéquats, puisque des traitements sont disponibles pour traiter l'hyperkaliémie. Selon les experts consultés, une étude comparative entre le patiromer et une autre résine aurait pu être effectuée. De plus, le fait que seuls les répondants de la phase initiale sont admissibles à la phase à répartition aléatoire constitue un biais en faveur du patiromer.
- Le paramètre d'évaluation principal est adéquat, puisque la kaliémie est un marqueur de substitution accepté. Toutefois, l'étude n'a pas évalué l'effet du traitement sur des paramètres jugés importants, telles les hospitalisations, la mortalité et la qualité de vie.
- L'effet du traitement sur le maintien des ISRAA est un paramètre de nature exploratoire seulement. De plus, le protocole d'ajustement posologique des ISRAA s'est effectué de façon différentielle entre les groupes patiromer et placebo, ce qui limite l'interprétation du résultat obtenu. Toutefois, mentionnons que l'étude [DIAMOND](#) – étude de phase III de longue durée à répartition aléatoire contre placebo, évaluant si le patiromer permet notamment le maintien d'ISRAA et, conséquemment, s'il diminue le temps écoulé avant le décès de nature cardiovasculaire ou une hospitalisation pour cette même cause – est en cours.
- La durée de l'étude est insuffisante pour évaluer l'innocuité et l'effet à long terme du traitement sur le maintien d'une kaliémie normalisée.

Les résultats de la phase initiale obtenus à quatre semaines montrent que le patiromer diminue de façon statistiquement et cliniquement significative la kaliémie. La variation moyenne du taux de potassium est plus importante dans le sous-groupe de patients ayant une kaliémie initiale comprise entre 5,5 et 6,5 mmol/l comparativement à celui des patients dont la kaliémie est inférieure à 5,5 mmol/l, soit -1,23 mmol/l contre -0,65 mmol/l, respectivement. De plus, il y a une proportion importante de patients (environ 75 %) qui obtient une valeur de kaliémie normale à la fin de la phase initiale. Toutefois, la portée clinique de ces résultats est limitée par l'absence de groupe contrôle. Il importe de mentionner que les deux tiers des patients ont reçu une dose initiale quotidienne de 16,8 g, ce qui diffère de la posologie initiale de 8,4 g recommandée dans la monographie du produit.

Les résultats obtenus après quatre semaines de la phase à répartition aléatoire montrent que les patients traités par placebo ont une augmentation significative de leur kaliémie comparativement à ceux qui reçoivent le patiromer. En ce qui concerne les paramètres d'évaluation secondaires, les proportions de patients ayant présenté une kaliémie $\geq 5,1$ et $\geq 5,5$ mmol/l à tout moment au cours des huit semaines de cette phase sont significativement plus importantes dans le groupe placebo comparativement au groupe ayant maintenu le patiromer. Il est intéressant de noter qu'à la fin de cette phase de l'étude, 44 % des patients du groupe placebo et 94 % des patients du groupe patiromer ont maintenu leur ISRAA. Toutefois, il s'agit d'un paramètre de nature exploratoire qui peut s'expliquer en partie par le protocole d'ajustement différentiel entre les groupes. Il importe de mentionner que la dose moyenne reçue de patiromer au cours de la phase de maintien est de 21,2 g par jour divisée en deux prises.

En ce qui concerne l'innocuité, 47 % des patients ont rapporté au moins un événement indésirable durant la phase initiale de l'étude. Parmi les effets les plus fréquemment rapportés, il y a la constipation (11 %), la diarrhée (3 %), les nausées (3 %) et l'hypomagnésémie (3 %). Il y a 6 % des patients qui ont interrompu le traitement en raison d'un effet indésirable et une kaliémie inférieure à 3,5 mmol/l est survenue chez

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

3 % des patients. Il n'y a pas eu de décès durant cette phase de l'étude. De plus, environ la moitié des patients des deux groupes ont rapporté au moins un événement indésirable dans la phase à répartition aléatoire. Les effets les plus fréquemment rapportés avec le patiromer comparativement au placebo sont les troubles gastro-intestinaux (13 % contre 6 %). Il y a eu 5 % des patients traités au patiromer et 2 % par placebo qui ont présenté une kaliémie inférieure à 3,8 mmol/l. Finalement, il y a eu un décès dans le groupe placebo. Ainsi, le profil d'innocuité à court terme semble acceptable.

AMETHYST-DN

L'étude AMETHYST-DN est un essai multicentrique de phase II, à devis ouvert, d'une durée de 52 semaines et sans traitement comparateur. Son objectif principal est de déterminer la dose initiale idéale de patiromer chez des diabétiques atteints d'insuffisance rénale chronique et qui reçoivent un ISRAA. Il vise également à évaluer l'efficacité et l'innocuité du patiromer pour diminuer la kaliémie. Au total, 306 patients étaient inclus et ils ont été répartis dans deux groupes selon leur kaliémie initiale, soit l'hyperkaliémie légère (5,1 à 5,5 mmol/l) ou modérée (5,6 à 5,9 mmol/l). Ils ont reçu des doses initiales quotidiennes qui oscillaient entre 8,4 g et 33,6 g.

Les principaux résultats de cette étude (Bakris 2015) indiquent que la variation moyenne de la kaliémie après quatre semaines de traitement par le patiromer est significative dans tous les groupes (p.ex. -0,35 mmol/l pour les patients recevant la dose la plus faible dans le groupe avec hyperkaliémie légère à -0,97 mmol/l pour les patients recevant la dose quotidienne de 25,2 g dans le groupe avec hyperkaliémie modérée). L'ampleur de la variation globale dans le groupe avec hyperkaliémie légère, soit -0,47 mmol/l, est jugée modeste comparativement à celle obtenue dans le groupe avec hyperkaliémie modérée, soit -0,92 mmol/l. En ce qui concerne les résultats à long terme, la variation moyenne de la kaliémie après 52 semaines de traitement par le patiromer est de -0,49 mmol/l dans le groupe avec hyperkaliémie légère et de -1,03 mmol/l dans le groupe avec hyperkaliémie modérée. Finalement, le pourcentage de patients ayant une kaliémie normale (3,8 à 5,0 mmol/l) à la 52^e semaine de traitement est de 86 % dans le groupe avec hyperkaliémie légère et de 90 % dans le groupe avec hyperkaliémie modérée.

Les principaux constats et résultats de cette étude sont les suivants :

- Les résultats de l'étude AMETHYST-DN sont soutenus par un devis méthodologique de faible qualité.
- Les caractéristiques des patients sont similaires à celles de l'étude OPAL-HK, mis à part une kaliémie initiale moyenne de 5,1 mmol/l.
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui est traitée au Québec.
- Le paramètre d'évaluation principal, soit la variation de la kaliémie, est adéquat pour une étude de phase II. De plus, la durée de l'étude est suffisante pour évaluer l'effet à long terme du traitement sur le maintien d'une kaliémie normalisée.
- Le taux d'abandons, soit approximativement le tiers des sujets, limite grandement l'interprétation des résultats à 52 semaines.

Cette étude suggère que le patiromer est efficace pour diminuer la kaliémie à court et moyen terme, peu importe la dose initiale utilisée. De plus, l'effet du patiromer se maintient dans le temps. La portée clinique des résultats est toutefois limitée, notamment par l'absence de traitement comparateur.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

En ce qui concerne l'innocuité, 69 % des patients ont rapporté au moins un événement indésirable durant les 52 semaines de traitement. De plus, environ 20 % des patients ont rapporté un effet indésirable lié au patiromer. Les plus fréquents sont l'hypomagnésémie (7 %), la constipation (5 %), la diarrhée (3 %) et l'hypokaliémie (2 %). Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 15 % des patients, mais aucun n'a été considéré comme lié au patiromer. Il en va de même pour les 15 décès rapportés. Finalement, 9 % des patients ont quitté prématurément l'étude en raison de la survenue d'un événement indésirable.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'un organisme de bienfaisance provincial, La Fondation du rein – division du Québec. Les principaux éléments relevés du sondage effectué auprès de personnes atteintes d'insuffisance rénale ou de leurs proches aidants sont les suivants :

- Il y a 70 % des répondants qui sont atteints d'hyperkaliémie. Parmi ceux-ci, plusieurs mentionnent que leur appétit est affecté et que le régime alimentaire pour traiter l'hyperkaliémie nécessite une grande adaptation.
- Certains patients mentionnent avoir des crampes dans les jambes et beaucoup de démangeaisons liées à leur pathologie.
- Les proches sont affectés émotionnellement et rapportent une fatigue accumulée. Pour certains, cela est causé notamment par leur présence lors des traitements de dialyse trois fois par semaine des patients, en plus de l'aide apportée dans la gestion de la médication.
- Il y a la moitié des répondants qui reçoivent des médicaments pour traiter l'hyperkaliémie et 43 % de ceux-ci sont insatisfaits de leur thérapie. Les patients et leurs proches souhaitent des options efficaces, bien tolérées, faciles à prendre, agréables au goût et provoquant peu d'interactions médicamenteuses.
- Les résultats du sondage révèlent que 21 % des patients reçoivent le patiromer et 67 % d'entre eux rapportent un taux de kaliémie normal. De plus, la majorité rapporte une amélioration de l'œdème et le tiers, une diminution de la nausée.

Perspective du clinicien

Dans le cadre de l'évaluation présente, l'INESSS a reçu des lettres de six cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion de ceux-ci et des experts qu'il a consultés.

L'hyperkaliémie est un problème fréquent et récidivant dans la population de patients atteints d'insuffisance rénale chronique et chez ceux atteints d'insuffisance cardiaque. Celle-ci est associée à une mortalité accrue. Les hyperkaliémies chroniques sont traitées généralement de façon séquentielle, soit par une restriction alimentaire en potassium, un diurétique, l'arrêt ou la réduction de dose de l'agent causal et une résine. Tout d'abord, selon les cliniciens, les diètes faibles en potassium sont souvent difficiles à suivre par les patients. De plus, bien qu'ils rapportent généralement une bonne efficacité du sulfonate de polystyrène sodique ou calcique, celle-ci est aux dépens d'une intolérance non négligeable. Les patients n'adhèrent pas aux traitements actuels, notamment en raison de problèmes de palatabilité. Certains cliniciens observent une meilleure tolérance au traitement à des doses moindres que celles préconisées. Toutefois, ces faibles doses ne permettent pas toujours de maintenir la kaliémie en dessous de 5 mmol/l. Certains néphrologues soutiennent toutefois qu'ils ne traitent pas les hyperkaliémies chroniques légères (5,0 à 5,4 mmol/l). Ainsi l'ajout d'un chélateur de potassium, à la dose minimale efficace, s'effectue après les interventions nutritionnelles et lorsque la kaliémie est égale ou supérieure à

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

5,5 mmol/l. Des cliniciens mentionnent qu'il y a peu d'études cliniques de grande envergure ayant évalué l'efficacité du sulfonate de polystyrène sodique ou calcique. Les complications gastro-intestinales des chélateurs sont plus fréquentes que le risque de nécrose intestinale en pratique, bien qu'elles soient rares avec les doses quotidiennes de 15 g ou moins. Bien que le sulfonate de polystyrène sodique soit la résine la plus couramment utilisée en pratique, le sulfonate de polystyrène calcique est privilégié par certains cliniciens lors d'utilisation chronique vu la présence non négligeable de sodium dans le sulfonate de polystyrène sodique. Les cliniciens mentionnent qu'il est possible que le patiromer soit associé à des complications gastro-intestinales à long terme vu l'exclusion de patients à risque dans les études cliniques et l'absence de données à long terme de grande envergure. De plus, bien que le patiromer ne soit pas associé à un risque d'hypernatrémie, il peut engendrer d'autres désordres électrolytiques, dont l'hypomagnésémie et l'hypercalcémie.

Un expert estime qu'environ 10 à 15 % de ses patients ne peuvent maintenir une dose optimale d'un ISRAA lors d'hyperkaliémie chronique. Une dose non optimale d'un ISRAA peut empêcher certains patients de profiter de son bénéfice cardiovasculaire ou de son effet néphroprotecteur. Toutefois, selon d'autres experts, les résines sont couramment utilisées comme thérapies de maintien chez des patients atteints de néphropathie chronique et une évaluation du rapport des risques et des bénéfices est effectuée avant de modifier la dose d'un ISRAA lors d'hyperkaliémie chronique. Ainsi, l'utilisation de petites doses de résines permet généralement à ces patients de maintenir des doses optimales d'un ISRAA, à moins d'intolérance.

Selon les experts, les stratégies thérapeutiques actuelles comblent en majeure partie le besoin de santé des patients atteints de néphropathie chronique qui ont de l'hyperkaliémie chronique. Toutefois, ils notent qu'en pratique, certains patients n'adhèrent pas aux résines, notamment à cause de la texture du médicament et des effets gastro-intestinaux, telle la constipation ou la diarrhée. Ainsi, certains cliniciens estiment qu'il y a un besoin de santé qui n'est pas comblé par les chélateurs actuellement inscrits sur les listes de médicaments.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du patiromer pour le traitement de l'hyperkaliémie n'est pas démontrée.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position majoritaire

- Les données d'utilisation du patiromer à court et moyen terme proviennent d'études dont la qualité méthodologique est acceptable, mais qui comportent des lacunes limitant l'interprétation des résultats ou la transposition de ceux-ci à la population québécoise.
- Ces données démontrent que le patiromer est plus efficace qu'un placebo pour réduire la kaliémie et pour maintenir la kaliémie normale à court et moyen terme. Toutefois, le fait que l'efficacité et l'innocuité du patiromer soient comparées au placebo est déploré, car en pratique, des chélateurs du potassium (sulfonate de polystyrène sodique, sulfonate de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

polystyrène calcique) sont utilisés pour traiter l'hyperkaliémie et pour prévenir sa récurrence, bien que leur efficacité ne soit pas démontrée par des études de grande envergure. À cela s'ajoutent d'autres approches thérapeutiques telles que l'utilisation de diurétiques, la restriction alimentaire en potassium et la diminution de dose ou l'arrêt des traitements causals, lorsque cela est jugé approprié. Les données d'utilisation du patiomer à long terme proviennent d'une étude de faible qualité méthodologique.

- L'effet du patiomer sur la qualité de vie, les hospitalisations et la mortalité n'a pas été évalué dans les études soumises.
- Une analyse exploratoire de l'étude pivot indique que le patiomer pourrait permettre le maintien des doses optimales d'un ISRAA chez une population à risque d'événements cardiovasculaires. Toutefois, ces données sont empreintes d'incertitude. Une étude de phase III, qui vise à évaluer, notamment, l'efficacité du patiomer à maintenir un ISRAA à long terme et à prévenir la mortalité et les hospitalisations de nature cardiovasculaire, est en cours. Ces données sont considérées comme nécessaires pour reconnaître les bienfaits du patiomer sur ces paramètres.
- L'innocuité à court et moyen terme du patiomer est acceptable, bien que la survenue d'hypomagnésémie ait été rapportée chez quelques sujets des études cliniques et que l'hypercalcémie puisse survenir également, puisque le calcium agit comme contre-ion. De plus, il y a peu de données à long terme et les patients présentant certaines affections gastro-intestinales étaient exclus des études cliniques. Ainsi, une incertitude demeure quant à son innocuité en contexte de vie réelle. Il importe de rappeler qu'il existe un risque de nécrose intestinale et d'autres effets gastro-intestinaux graves avec les chélateurs inscrits sur les listes, mais le risque absolu est somme toute plutôt faible. De plus, le risque serait encore plus faible avec les doses quotidiennes de sulfonate de polystyrène sodique de 15 g ou moins, qui sont les doses utilisées le plus fréquemment en pratique.
- Les données cliniques ne permettent pas de conclure que le patiomer comblerait le besoin de santé observé chez les patients atteints d'hyperkaliémie, et son attrait à titre d'option de traitement supplémentaire est limité.

Motifs de la position minoritaire

- Bien que la portée clinique des résultats de l'essai de phase III soit limitée par le choix du placebo à titre de traitement comparateur, il y a peu d'études de grande envergure qui comparent les chélateurs entre eux. Ceux inscrits sur les listes des médicaments ont, par ailleurs, été comparés à un placebo.
- Il est considéré, compte tenu, notamment, de l'effet du mécanisme d'action, que le patiomer baisse la kaliémie de façon similaire à celle des autres résines.
- Son ajout représenterait une option supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique, notamment pour certains patients présentant une intolérance aux résines inscrites sur les listes. L'hyperkaliémie est une condition médicale prévalente et parfois chronique; la disponibilité de plusieurs choix de traitement est donc toujours souhaitable.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et coll.** Patiomer 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. *The Lancet* 2019;394(10208):1540-50.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Alfonzo A, Soar J, MacTier R, et coll.** Clinical practice guidelines treatment of acute hyperkalaemia in adults. UK Renal Association juin 2020. [En ligne. Page consultée le 13 avril 2021] : <https://renal.org/sites/renal.org/files/RENAL%20ASSOCIATION%20HYPERKALAEMIA%20GUIDELINE%202020.pdf>
- **Bakris GL, Pitt B, Weir MR, et coll.** Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. JAMA 2015;14(2):151-61.
- **Dépret F, Peacock F, Liu KD, et coll.** Management of hyperkalemia in the acutely ill patient. Ann Intensive Care 2019;9(32):1-16.
- **Epstein M, Reaven NL, Funk SE, et coll.** Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Am J Manag Care 2015;21(Suppl):S212-20.
- **Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et coll.** 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. Can J Cardiol 2017;33(11):1342-433.
- **Ferreira JP, Couchoud C, Edet S, et coll.** Adverse gastrointestinal events with sodium polystyrene sulphonate and calcium polystyrene sulphonate use in dialysis patients: a nationwide registry study. Nephrol Dial Transplant 2021;36:339-45.
- **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group.** KDIGO 2020 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int 2020;98(4S):S1-S115.
- **Kovesdy CP, Appel LJ, Grams ME, et coll.** Special Report. Potassium homeostasis in health and disease: A scientific workshop cosponsored by the National Kidney Foundation and the American Society of Hypertension. J Am Soc Hypertens 2017;11(12):783-800.
- **Laureati P, Xu Y, Trevisan M, et coll.** Initiation of sodium polystyrene sulphonate and the risk of gastrointestinal adverse events in advanced chronic kidney disease: a nationwide study. Nephrol Dial Transplant 2019:1-9.
- **Lepage L, Dufour AC, Doiron J, et coll.** Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10(12):2136-42.
- **Natale P, Palmer SC, Ruospo M, et coll.** Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 6. Art. No.: CD013165.DOI: 10.1002/14651858.CD013165.pub2.
- **Noel JA, Bota SE, Petrcich W, et coll.** Risk of hospitalization for serious adverse gastrointestinal events associated with sodium polystyrene sulfonate use in patients of advanced age. JAMA Intern Med. 2019;179(8):1025-33.
- **Palaka E, Leonard S, Buchanan-Hughes A, et coll.** Evidence in support of hyperkalaemia management strategies: A systematic literature review. Int J Clin Pract 2018;72(2).
- **Palmer BF, Clegg DJ.** Treatment of abnormalities of potassium homeostasis in CKD. Adv Chronic Kidney Dis 2017;24(5):319-24.
- **Peacock WF, Rafique Z, Clark CL, et coll.** Real world evidence for treatment of hyperkalemia in the emergency department (REVEAL-ED): A multicenter, prospective, observational study. J Emerg Med 2018;55(6):741-50.
- **Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, et coll.** Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. Eur Heart J 2011;32(7):820-8.
- **Rafique Z, Chouihed T, Mebazaa A, et coll.** Current treatment and unmet needs of hyperkalaemia in the emergency department. European Heart J Suppl 2019; 21(Suppl A):A12-19.
- **Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, et coll.** 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;4(3):180-8.
- **Rossignol P, Legrand M, Kosiborod M, et coll.** Emergency management of severe hyperkalemia: Guideline for best practice and opportunities for the future. Pharmacol Res 2016;113(Pt A):585-91.
- **U.S Food and Drug Administration.** Kayexalate (sodium polysterene sulfonate). [En ligne. Page consultée le 17 mai 2021]: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/011287s022lbl.pdf

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et coll.** Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. N Engl J Med 2015;372(3):211-21.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).