

PATIROMER (VELTASSA®)

Date de l'évaluation: septembre 2022

En Suisse, on estime qu'environ 200'000 patients souffrent d'insuffisance cardiaque (IC) ; cette prévalence étant susceptible d'augmenter au vu de l'amélioration de l'espérance de vie des sujets présentant des pathologies cardiovasculaires. L'IC est ainsi devenue la principale cause d'hospitalisation des patients âgés dans le pays, avec un risque important de réhospitalisation. Parmi les facteurs sous-jacents à ces réadmissions, l'utilisation sous-optimale de thérapies fondées sur les preuves dans l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite (HFrEF) semble jouer un rôle majeur. L'hyperkaliémie figure parmi les facteurs limitant l'optimisation du traitement médical de l'HFrEF (5). L'hyperkaliémie est un trouble électrolytique grave favorisé par certaines comorbidités comme l'insuffisance rénale chronique (IRC) ou le diabète, ou certains traitements tels que les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Ces traitements représentent un pilier pharmacologique dans la prise en charge de l'IC et leur utilisation sous-optimale a été associée avec des issues défavorables chez ces patients, incluant la mortalité. Toutefois, associé à d'autres comorbidités fréquemment retrouvées chez ces patients (diabète, IRC), ces traitements potentialisent le risque d'hyperkaliémie, dont les stratégies actuelles n'offrent pas une prise en charge optimale selon les spécialistes. De plus, l'introduction de ces traitements peut entraîner une altération de la fonction rénale, qui augmente encore le risque d'hyperkaliémie (Blanc Martin 2018, Kumar et al 2017, Meyer et al 2020)

Les deux chélateurs jusqu'à maintenant les plus utilisés sont le sulfonate de polystyrène sodique (SPS/Resonium®) et le sulfonate de polystyrène calcique (SPC/Sorbisterit®). Il s'agit de résines échangeuses de cations, l'une échange le potassium contre un ion sodium (Resonium®), et l'autre contre un ion calcium (Sorbisterit®). Elles contiennent du sorbitol, à mélanger dans de l'eau et à prendre de manière pluriquotidienne afin de capter et d'échanger le potassium dans la lumière digestive, principalement dans le côlon (où la plus grande partie du potassium est sécrétée). L'efficacité de ce processus est limitée, avec une variabilité imprévisible. Elle est généralement de l'ordre de 33%, mais la fourchette est si large que les paramètres biologiques de l'équilibre électrolytique doivent être activement contrôlés (FDA 2017). Malgré leur très large utilisation, il existe très peu d'études, notamment randomisées, de bonne qualité et suffisamment puissantes pour évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité de ces résines échangeuses de cations à long terme. Sur le plan de la tolérance et de la sécurité, à court terme, ces composés ont une tolérance médiocre, un début et un délai d'action instable et une magnitude imprévisible de la baisse de kaliémie (Ferreira et 2020).

Entre 2015 et 2018, deux chélateurs du potassium de nouvelle génération ont été approuvés et commercialisés aux Etats-Unis: le patiromer (Veltassa®) et le cyclosilicate de zirconium sodique (CZS/Lokelma®).

Le patiromer est un polymère organique qui lie le potassium en échange de calcium. Il n'est ni dégradé ni absorbé dans le tractus intestinal et agit préférentiellement dans le côlon (concentration maximale de potassium). Il ne contient pas de sodium, comporte moins de sorbitol que les résines et

l'augmentation de la calciurèse observée suggère que seule une faible quantité de calcium est absorbée (Blanc Martin 2018, Kumar et al 2017, Meyer et al 2020 Bridgeman et al 2017).

Le patiomer ne nécessite qu'une prise quotidienne lors d'un repas et son goût est neutre. Le potentiel d'interactions médicamenteuses du patiomer a fait l'objet d'études in vitro spécifiques. Sur les 28 médicaments testés, environ la moitié a montré une interaction positive (définie comme une liaison > 30 %). Sur ces 28 composés, sept (amlodipine, cinacalcet, ciprofloxacine, lévothyroxine, quinidine, thiamine et triméthoprim) ont montré une liaison >50% avec le patiomer, et sept autres (clopidogrel, furosémide, lithium, metformine, métoprolol, vérapamil et warfarine) ont montré une liaison de 30% à 50%. Le rivaroxaban, bien qu'il n'ait pas atteint le seuil de 30 %, a montré une liaison de 28 % (1,5,26). Ce risque d'interactions a conduit in fine dans les monographies, comme pour les résines, à proposer une prise de distance de tout autre traitement oral de 3 à 6 heures minimum.

Le patiomer a été testé dans 4 essais cliniques randomisés, contrôlés ou ouverts, multicentriques, concernant principalement des patients atteints d'IRC (Weir et al 2015, Bakris et al 2015, Agarwal 2019), à l'exception de l'étude PEARL-HF (Pitt et al 2011) qui a été menée spécifiquement chez des patients souffrant d'IC.

Les principaux arguments en faveur de l'efficacité du patiomer dans la réduction des taux de potassium sérique ont été fournis par l'étude OPAL-HK (Weir et al 2015). Il s'agissait d'une étude multicentrique de phase 3 menée chez des patients atteints d'IRC (eGFR de 15 à 60 mL/min) et d'hyperkaliémie au moment de la sélection (potassium sérique de 5,1 à < 6,5 mEq/L), qui prenaient une dose stable d'au moins un inhibiteur du SRAA depuis au moins 28 jours. L'essai comprenait deux parties : une phase de titration posologique ouverte de 4 semaines en simple aveugle (partie A) et une phase de retrait randomisée contre placebo en simple aveugle (partie B).

Les données sur la persistance d'efficacité lors d'une administration à long terme de patiomer ont ensuite été apportées par l'étude AMETHYST-DN, une étude de phase 2 en ouvert de détermination de la dose avec une phase de traitement à long terme. Dans cette étude, 306 patients souffrant de diabète de type 2, d'une maladie rénale chronique (eGFR de 15 à <60 mL/min) et d'hyperkaliémie sous inhibiteur(s) du SRAA ont été traités par patiomer pendant 52 semaines. Dans cette étude la réduction du potassium sérique obtenue dans les jours à semaines suivant l'initiation du traitement a ainsi été maintenue pendant toute la période de traitement. A l'arrêt du traitement à la semaine 52, les niveaux de potassium sérique ont augmenté, bien qu'ils n'aient pas, en moyenne, atteint les niveaux d'avant le traitement (Bakris et al 2015).

Concernant l'étude PEARL-HF, celle-ci était randomisée en double aveugle et a inclus 105 patients souffrant d'IC chronique et ayant une indication à initier un traitement par traitement par spironolactone. Onze patients présentaient FEVG préservée (>50 %). Dans l'ensemble, les FEVG des deux groupes étaient comparables (moyenne d'environ 40 %). Les patients avaient des taux de K⁺ normaux au départ (4,3-5,1 mmol/l) et (i) soit une IRC, (ii) soit un antécédent ou des antécédents d'hyperkaliémie ayant nécessité l'arrêt des inhibiteurs du SRAA au cours des 6 derniers mois. Les patients ont été randomisés pour recevoir du patiomer ou un placebo avant l'instauration de la spironolactone (25 mg/j) et à une augmentation supplémentaire (50 mg/j) après deux semaines si le K⁺ restait ≤5,1 mmol/l. La spironolactone s'est avérée efficace chez 91 % des patients du groupe patiomer contre 74% dans le groupe placebo (p=0,019).

En ce qui concerne les données de sécurité, la constipation et la diarrhée ont été parmi les effets indésirables (EI) les plus fréquents et ont été rapportées chez 7,2 % et 4,8 % des sujets traités par patiromer respectivement dans les données poolées de sécurité issues de ces principaux essais cliniques. Des nausées, des flatulences et des vomissements ont été signalés chez environ 2 % des sujets. Dans l'essai PEARL-HF, l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux, y compris flatulence, constipation, diarrhée et vomissements, était plus élevée dans le groupe traité par le patiromer que dans le groupe placebo (Pitt et al 2011, FDA 2015). D'une manière générale, la majorité des effets indésirables gastro-intestinaux étaient survenus tôt après le début du traitement, étaient d'intensité légère et avaient disparu avec la poursuite du traitement. L'examen des données des essais cliniques n'a pas révélé de cas évidents de toxicité gastro-intestinale sévère liée au médicament et n'a pas soulevé d'inquiétude quant aux problèmes de tolérance conduisant à l'arrêt prématuré du médicament à l'étude.

L'hypokaliémie n'a semblé jouer un rôle dans aucun des décès et aucun sujet n'a présenté d'EIG lié à l'hypokaliémie. Les abandons de traitement pour cause d'hypokaliémie étaient également peu fréquents (<1 %). Environ 4,7 % des sujets (n=31) de l'ensemble des données de sécurité poolées ont présenté kaliémie < 3,5mEq/L en cours de traitement. Le pourcentage de sujets était un peu plus élevé dans l'essai de phase 2 (5,9 % ; n=18) et un peu plus faible dans l'essai de phase 3 (3,2 % ; n=8). Moins de 1 % des sujets (n=3, tous de l'étude AMETHYST) ont présenté une kaliémie de 3,0 mEq/L et aucun sujet n'a eu une valeur < 3,0 mEq/L en cours d'étude et nécessitant un traitement (26). Des hypomagnésémies ont été signalées chez 5,3 % des sujets et des diminutions du magnésium sanguin ont été signalées chez 0,8 % des sujets. Dans l'étude AMETHYST, des hypomagnésémies ont été signalées à la fois au début du traitement (3%), au cours de l'étude (3%) ainsi que pendant la période d'entretien à long terme (7,3%). L'hypomagnésémie ne semble avoir joué un rôle dans aucun des décès et aucun sujet n'a présenté d'EIG d'hypomagnésémie ou n'a interrompu définitivement le traitement par patiromer en raison d'une hypomagnésémie (Bakris et al 2015, FDA 2015).

Ces études ont toutes montré que le patiromer pouvait réduire la kaliémie à moyen voire à long terme, et pouvait améliorer l'initiation/la titration de spironolactone chez des patients souffrant d'IRC et traités par inhibiteurs du SRAA, avec un profil de sécurité a priori favorable. Toutefois chez les patients présentant une HFrEF, les données sont plus limitées. En effet, à l'exception de l'étude PEARL-HF, la proportion de patients souffrant d'IC était relativement faible et ces populations n'étaient pas très bien caractérisées dans les autres études notamment en ce qui concerne la FEVG. Il n'est donc à ce jour pas possible de conclure sur les bénéfices de l'ajout du patiromer chez les patients atteints d'HFrEF présentant une hyperkaliémie ou à risque d'hyperkaliémie afin de permettre l'optimisation des traitements de l'IC (i.e. bloqueurs du SSRA) (5).

Dans une publication de l'American College of Cardiology de 2020 sur la prise en charge des dyskaliémies dans l'insuffisance cardiaque, il est recommandé d'utiliser les chélateurs de potassium pour faciliter la poursuite du traitement par inhibiteurs du SRAA. Ainsi : « si la kaliémie se situe entre 5,5 et 6,0 mmol/l, il est recommandé de réduire de 50 % la dose du traitement bloqueur (ARM, IEC/ARB ou ARNI) et de révéifier le potassium dans les 5 à 7 jours, jusqu'à ce qu'il soit revenu à la ligne de base. Si la kaliémie sérique ne retourne pas à la ligne de base à court terme, le compromis d'ARM, d'IEC/ARA ou d'ARNI à long terme n'est pas recommandé et l'utilisation de chélateurs du potassium doit être fortement envisagée pour pouvoir permettre un traitement optimal de l'IC ». Concernant le choix de la molécule, le Collège recommande de préférence les chélateurs de potassium pour lesquels il existe des données de validation à long terme, c'est-à-dire le patiromer ou le CZS. Pour les hyperkaliémies

supérieures à 6 mmol/l, les recommandations sur les chélateurs de potassium, y compris le choix de la molécule, sont identiques (Ferreira et al 2020). Dans les recommandations 2021 de l'European Society of Cardiology sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique, concernant l'hyperkaliémie, il est précisé que : « Le SPS reste indiqué chez les patients anuriques ou gravement oliguriques, mais il ne doit pas être utilisé à moyen ou long terme à cause du risque d'effets secondaires gastro-intestinaux sévères. Le patiromer ou le CSZ sont deux composés efficaces pour normaliser les taux élevés de potassium, maintenir la normokaliémie dans le temps et prévenir la récurrence de l'hyperkaliémie, et peuvent ainsi être envisagés pour le traitement de l'hyperkaliémie » (McDonagh et al 2021).

CONCLUSION

Le patiromer (VELTASSA®) est un chélateur oral du potassium de nouvelle génération, autorisé par la FDA en 2015, puis par l'EMA et la Suisse en 2017 et 2020 respectivement. Il s'agit d'un polymère organique qui lie le potassium en échange de calcium, qui n'est ni dégradé, ni absorbé dans le tractus intestinal. Le patiromer a fait l'objet de plusieurs études de phase II et III qui ont toutes montré que le patiromer pouvait réduire la kaliémie à moyen voire à long terme, et pouvait améliorer l'initiation/la titration de spironolactone chez des patients souffrant d'IRC et traités par inhibiteurs du SRAA, avec un profil de sécurité favorable.

En termes d'efficacité, le patiromer a en effet démontré une réduction cliniquement et statistiquement significative de la kaliémie et a permis à la majorité des sujets d'atteindre et/ou de rester dans la fourchette cible de potassium. L'effet hypokaliémiant s'est en outre maintenu dans le temps (pendant au moins 12 mois). La possibilité de titration de la posologie semble également offrir la possibilité d'obtenir une réduction plus ou moins importante de la kaliémie en fonction de son évolution biologique et de l'état clinique sous-jacent du patient. En terme de sécurité, le patiromer n'est pas absorbé de manière significative et les données de sécurité issues de ces quelques études sont jusqu'ici rassurantes. Ainsi aucun effet indésirable grave gastro-intestinal, ni aucun décès n'a été signalé à ce jour en lien avec l'utilisation du patiromer dans les études. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études étaient les effets gastro-intestinaux, ainsi que l'hypomagnésémie. Ces effets indésirables étaient le plus souvent précoces (dans les quatre premières semaines), d'intensité légère et disparaissaient avec la poursuite du traitement. L'hypokaliémie était peu fréquente, avec une incidence globale dans les études de 1,5 %.

Considérant l'ensemble de ces données pharmaco-cliniques et les recommandations proposées par les autorités du médicament comme par les sociétés savantes internationales, la balance bénéfice/risque du patiromer est perçue comme étant favorable dans le traitement de l'hyperkaliémie.

Références

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;394(10208):1540–50.

Bakris GL, Pitt B, Weir MR 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;314:151-61.

Blanc C & Martin P-Y. Traitements de l'hyperkaliémie version 2.0. *Rev Med Suisse* 2018 ;14 :406-10.

Bridgeman MB, Shah M, Foote E. Potassium-lowering agents for the treatment of nonemergent hyperkalemia: pharmacology, dosing and comparative efficacy. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: iii45–iii50, doi: 10.1093/ndt/gfz223

FDA. Patiromer Medical Review 2015, disponible sur https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/205739Orig1s000MedR.pdf

Food and Drug Administration FDA. KAYEXALATE®- HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, disponible sur https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/011287s026lbl.pdf

Ferreira JP, Butler J, Rossignol P, et al. Abnormalities of Potassium in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2836-2850.

Kumar R, Kanev L, Woods SD, Brenner M, Smith B. Managing hyperkalemia in high-risk patients in long-term care. *Am J Manag Care* 2017;23(2 Supl):S27-36.

Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 48, 21 December 2021, Page 4901, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670>

Meyer P, Lu H, Hullin R. Patiromer and medication optimization in heart failure with reduced ejection fraction: a Swiss perspective. *Swiss Med Wkly* 2020 Oct 6;150:w20362.

Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011;32:820-8.

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