

Recommandation sur le remboursement de l'ACMTS

Patiromer (Veltassa)

Indication : Dans le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte atteint de néphropathie chronique

Promoteur : Otsuka Canada Pharmaceutical

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'un tribunal de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Messages clés

- Les données probantes cliniques laissent entendre que Veltassa devrait être remboursé dans le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte atteint de néphropathie chronique qui reçoit un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone.
- Les données probantes économiques indiquent qu'il faudrait une réduction de prix d'au moins 85 % pour que Veltassa soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité gagnée.
- Il se peut qu'une réduction de prix encore plus importante soit nécessaire si le médicament est utilisé pendant une période prolongée, si un nombre plus grand que prévu de patients prennent la dose maximale ou si le bénéfice de l'administration d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone est moindre.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, l'impact budgétaire sur trois ans du médicament serait de 86 948 298 \$.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Veltassa?

L'ACMTS recommande le remboursement de Veltassa par les régimes d'assurance médicaments publics dans le traitement de l'hyperkaliémie sous réserve de certaines conditions.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Veltassa ne doit être remboursé que si son coût est réduit.

Quels sont les patients admissibles?

Veltassa ne doit être remboursé que chez les adultes atteints de néphropathie chronique qui présentent une hyperkaliémie et qui reçoivent un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

Des données probantes issues d'un essai clinique démontrent l'efficacité de Veltassa pour l'atteinte et le maintien d'un taux de potassium normal chez les patients atteints de néphropathie chronique présentant une hyperkaliémie. De plus, Veltassa semble permettre aux patients de poursuivre leur traitement par un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone. Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, chez la population indiquée, Veltassa n'est pas considéré comme une option rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité gagnée comparativement au traitement usuel. Une réduction de prix est donc nécessaire.

Qu'est-ce que l'hyperkaliémie?

On parle d'hyperkaliémie lorsque le taux de potassium sanguin est supérieur à la normale (> 5,0 mmol/L). Le potassium est un élément essentiel au fonctionnement des muscles et des nerfs. L'hyperkaliémie est principalement causée par une augmentation de la libération de potassium par les cellules et une réduction de l'élimination de potassium dans l'urine, deux situations pouvant résulter de différentes affections cliniques (le plus souvent d'insuffisance rénale) ou de la prise de médicaments (p. ex. inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone). On ignore la fréquence exacte de l'hyperkaliémie dans la

population générale, mais ce trouble serait associé à 2,6 % des visites aux urgences et à 3,5 % des hospitalisations au Canada.

Qu'est-ce que Veltassa?

Veltassa est un médicament oral autorisé par Santé Canada dans le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte atteint de néphropathie chronique. Il se fixe au potassium de la nourriture ingérée dans l'intestin afin d'empêcher son absorption dans l'organisme. Cette réduction de l'absorption du nutriment entraîne une diminution du taux de potassium sanguin.

Combien coûte-t-il?

Le traitement par Veltassa devrait coûter annuellement environ de 3 577 \$ à 7 154 \$ par patient, selon la dose.

Quels sont les autres médicaments offerts dans le traitement de l'hyperkaliémie?

Il existe d'autres traitements contre l'hyperkaliémie, notamment la réduction de la consommation d'aliments riches en potassium, l'arrêt ou la réduction de dose de médicaments qui augmentent le taux de potassium sanguin, les diurétiques, les laxatifs, le bicarbonate oral et les liants de potassium (résines échangeuses de cations).

Besoins non comblés des patients présentant une hyperkaliémie

Les patients expriment un besoin de médicaments oraux plus palatables qui réduisent le taux de potassium sanguin et leur permettent de poursuivre les traitements qui protègent leurs reins et leur cœur (p. ex. inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone).

Combien coûtent les autres traitements?

Les résines échangeuses de cations coûtent entre 507 \$ et 8 464 \$; toutefois, elles sont rarement utilisées. Ainsi, Veltassa serait pour la plupart des patients un traitement d'appoint.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du patiromer dans le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte atteint de néphropathie chronique, sous réserve des conditions énoncées dans le tableau 1.

Justification

Le patiromer s'est avéré efficace pour réduire les taux de potassium sériques et pour maintenir ces taux dans la plage normale dans le cadre d'une étude en deux parties (OPAL-HK). Les patients participant à l'étude présentaient une hyperkaliémie (taux de potassium sanguin de départ de 5,1 mmol/L à < 6,5 mmol/L), étaient atteints de néphropathie chronique (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de départ de 15 ml/min/1,73 m² à < 60 ml/min/1,73 m²), et recevaient une dose stable d'au moins un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (ISRAA). Le patiromer a entraîné une réduction statistiquement significative du taux de potassium sérique de -1,01 mmol/L (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -1,07 à -0,95 mmol/L; P < 0,001) du début de l'étude à la 4^e semaine dans la partie A de l'étude. Le pourcentage de patients dont le taux se trouvait dans les valeurs cibles (entre 3,8 mmol/L et < 5,1 mmol/L) était de 76 % (IC à 95 % de 70 % à 81 %) à la 4^e semaine dans la partie A. Dans la partie B de l'étude, il n'y a eu aucun changement au taux de potassium sérique (différence médiane = 0 mmol/L) chez les patients recevant le traitement par le patiromer durant quatre semaines, alors qu'il y a eu une hausse médiane de 0,72 mmol/L chez ceux recevant le placebo (P < 0,001). Une analyse exploratoire indique que 73 % des patients recevant le patiromer durant la partie B n'ont pas eu besoin de modifications de leurs doses de l'ISRAA ou de patiromer pour traiter une hyperkaliémie récurrente, comparativement à 33 % des patients recevant le placebo. Les patients expriment un désir de traitements plus palatables permettant de maîtriser l'hyperkaliémie sans exiger de régime alimentaire très strict.

Le prix indiqué est de 9,80 \$ le sachet de patiromer, le coût annuel estimé se trouvant entre 3 577 \$ et 7 154 \$ par patient, selon la posologie. Selon la réanalyse de l'ACMTS portant sur le modèle pharmacoéconomique, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du patiromer combiné à la pratique courante comparativement à la pratique courante seule serait de 475 196 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée. Une réduction de prix serait nécessaire pour obtenir un RCED en deçà du seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ.

Guide de mise en œuvre

1. L'ISRAA peut appartenir à l'une des catégories suivantes : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, et antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes.
2. La monographie du patiromer mentionne que, étant donné son long délai d'action (de quatre à sept heures après l'administration), ce médicament ne devrait pas être utilisé comme traitement d'urgence en cas d'hyperkaliémie mettant la vie en danger. Les patients étaient admissibles à l'étude OPAL-HK s'ils avaient des taux de potassium sériques de 5,1 mmol/L à moins de 6,5 mmol/L. Ils étaient exclus si leur hyperkaliémie exigeait une intervention d'urgence ou s'ils présentaient des anomalies associées au potassium à l'ECG.

Points de discussion

- Les patients participant à l'étude OPAL-HK comprenaient notamment des personnes ayant un taux de potassium sérique de 5,1 mmol/L à moins de 5,6 mmol/L. Le clinicien expert consulté mentionne que les patients dont le taux de potassium serait dans ces valeurs ne recevraient typiquement pas de médicament contre l'hyperkaliémie. Il est donc difficile de déterminer la pertinence des résultats de l'étude dans la pratique clinique. Par ailleurs, il n'existe pas de données probantes indiquant que le patiromer améliore des résultats pertinents pour les patients, comme la survie ou des issues cardiovasculaires ou rénales, qu'il prévient les hospitalisations ou les visites aux urgences, ou qu'il améliore la qualité de vie liée à la santé.

Tableau 1: Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. Le patient présente une hyperkaliémie dans un contexte de néphropathie chronique; le DFGe est > 15 ml/min/1,73 m ² et < 60 ml/min/1,73 m ² .	Il s'agit d'un critère d'admission de l'étude OPAL-HK.
2. Le patient reçoit un traitement par un ISRAA.	Il s'agit d'un critère d'admission de l'étude OPAL-HK.
Cessation	
1. Le patient ne reçoit plus de traitement par un ISRAA.	Une des principales issues cliniques du traitement est qu'il permet au patient de continuer de prendre un ISRAA à une dose thérapeutique. Si le patient ne reçoit plus d'ISRAA, le traitement par le patiromer doit cesser.
2. Le patient a besoin d'une dialyse (DFGe < 15 ml/min/1,73 m ²).	L'indication approuvée par Santé Canada vise les patients ayant un DFGe ≥ 15 ml/min/1,73 m ² . Les patients de l'étude OPAL-HK cessaient le traitement par le patiromer s'ils avaient besoin de dialyse.
Prescription	
Le patient ne doit pas recevoir un autre liant de potassium en même temps que le patiromer.	Il n'existe pas de données probantes confirmant l'efficacité ou l'innocuité de l'utilisation combinée du patiromer et d'autres médicaments liant le potassium.
Prix	
Une baisse du prix.	D'après la réanalyse de l'ACMTS, le RCED serait de 475 196 \$ l'AVAQ gagnée; ainsi, une réduction de prix de 85 % est nécessaire pour que le seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée soit respecté. Le RCED sera plus élevé si le médicament est utilisé durant une période prolongée, si un nombre plus grand que prévu de patients prennent la dose maximale ou si le bénéfice de l'administration d'un ISRAA est réduit; une réduction de prix plus importante serait alors nécessaire.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé; ISRAA = inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

- Une étude de phase II de plus longue durée, AMETHYST-DN (N = 304), démontre que le patiromer permet de maintenir le taux de potassium sérique dans les valeurs cibles, soit entre 3,8 mmol/L et < 5,1 mmol/L, chez environ 80 % des patients durant la période d'entretien de 44 semaines. Il n'existe toutefois pas de données à long terme concernant les effets du médicament sur des issues cliniques.
- L'absence de données comparatives est une limite importante dans le corpus de données probantes sur le patiromer.
- Étant donné la place attendue qu'occuperait le patiromer dans le traitement des patients ayant besoin d'un traitement continu par un ISRAA, le CCEM estime que le médicament sera vraisemblablement utilisé durant une longue période et réfute ainsi l'hypothèse du promoteur selon laquelle la plupart des patients cesseraient le traitement dans la première année. L'assouplissement de cette hypothèse entraîne une augmentation du RCED. Le CCEM conclut donc que la réduction de prix de 85 % jugée nécessaire pour ramener le RCED à 50 000 \$ l'AVAQ gagnée est probablement une estimation prudente.
- Les patients expriment un désir de traitements plus palatables contre l'hyperkaliémie; or le CCEM souligne que cet aspect n'est pas examiné dans l'étude OPAL-HK.

Contexte

Le patiromer est autorisé par Santé Canada dans le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte atteint de néphropathie chronique (DFGe ≥ 15 ml/min/1,73 m²). Il s'agit d'un polymère échangeur de cations qui se lie au potassium et utilise un complexe calcium-sorbitol comme contre-ion. Le patiromer se lie au potassium dans le tractus gastro-intestinal et augmente l'excrétion fécale de potassium. Le médicament est offert en sachets individuels contenant 8,4 g, 16,8 g ou 25,2 g de poudre de calcium de sorbitex de patiromer à dissoudre en suspension orale; toutefois, seuls les deux plus petits formats sont sur le marché. La dose de départ recommandée par Santé Canada est de 8,4 g une fois par jour. La posologie peut ensuite être augmentée par tranches de 8,4 g à intervalles d'une semaine ou plus selon le taux de potassium sérique et les valeurs cibles, jusqu'à concurrence de 25,2 g par jour. La monographie mentionne que, étant donné son long délai d'action (de quatre à sept heures après l'administration), le patiromer ne devrait pas être utilisé comme traitement d'urgence en cas d'hyperkaliémie mettant la vie en danger.

Survol des données probantes

Pour formuler sa recommandation, le CCEM s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue portant sur un essai clinique de phase III mené à simple insu auprès de patients atteints de néphropathie chronique présentant une hyperkaliémie;
- des observations des patients présentées par un groupe de défense des intérêts des patients, La Fondation canadienne du rein;
- des observations présentées par un spécialiste possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de l'hyperkaliémie chez les patients atteints de néphropathie;
- deux exposés d'observations de cliniciens : un exposé individuel provenant d'un clinicien de l'hôpital Sunnybrook et un exposé collectif au nom de dix cliniciens du programme régional de néphrologie de Scarborough;
- un examen du modèle et du rapport pharmacoéconomiques présentés par le promoteur.

Résumé des observations de patients

Un groupe de défense des patients, La Fondation canadienne du rein, a présenté des observations de patients. Les points de vue des patients sont tirés d'un sondage en ligne. On trouvera ci-dessous les principales observations recueillies. Soulignons que les répondants se sont prononcés au sujet du fardeau de la maladie et des régimes thérapeutiques en contexte de néphropathie chronique :

- La néphropathie chronique a un effet négatif sur la santé physique et mentale ainsi que sur la vie quotidienne des patients et des aidants, et tout particulièrement leur carrière.
- Aux stades précoces, la néphropathie chronique peut être prise en charge par des médicaments, des changements au mode de vie et la réduction de l'apport alimentaire en sodium et en potassium. Plusieurs patients ont déjà pris du sulfonate de polystyrène sodique, du sulfonate de polystyrène calcique ou du patiomer; ces personnes se plaignent de la texture, de la fréquence d'administration et du goût des deux sulfonates. Aux stades avancés, notamment en cas d'insuffisance rénale, la dialyse et la greffe de rein deviennent les seules options; la vie quotidienne est alors grandement limitée, et les patients sont contraints de suivre un régime alimentaire très strict limitant leur apport en potassium afin d'éviter l'hyperkaliémie entre les traitements.
- Les répondants s'attendent à de nouveaux traitements qui soient abordables et efficaces, qui s'accompagnent de peu d'effets indésirables, dont l'administration soit pratique (fréquence et aisance), qui facilitent la vie avec une néphropathie chronique et qui améliorent la qualité de vie.

Essais cliniques

La revue systématique de l'ACMTS porte sur un essai clinique à simple insu (patients) de phase III menée auprès de patients présentant une hyperkaliémie (taux de potassium sérique de 5,1 mmol/L à < 6,5 mmol/L) et atteints de néphropathie chronique (DFGe de 15 ml/min/1,73 m² à < 60 ml/min/1,73 m²) qui recevaient une dose stable d'au moins un ISRAA. L'étude comporte deux parties successives. La première (partie A) est une phase de traitement non randomisée de quatre semaines durant laquelle 92 patients ont reçu 8,4 g/jour (taux de potassium sérique de départ de 5,1 mmol/L à < 5,5 mmol/L) et 151 patients ont reçu 16,8 g/jour de patiomer (taux de départ de 5,5 mmol/L à < 6,5 mmol/L). La seconde partie (partie B) est une phase de sevrage randomisée de 8 semaines durant laquelle des patients ayant répondu au patiomer durant la partie A (taux de potassium sérique entre 3,8 mmol/L et < 5,1 mmol/L, à partir d'une valeur de départ ≥ 5,5 mmol/L [maximum < 6,5 mmol/L]) ont reçu 8 g par jour de placebo (n = 52) ou de patiomer (n = 55).

La nature sélective de la population de patients de chacune des parties constitue une importante limite de cette étude, et elle limite la généralisabilité des résultats. Les patients de la partie A de l'étude ne présentaient aucune comorbidité d'importance, et la plupart d'entre eux présentaient une hyperkaliémie légère (< 6,0 mmol/L). La partie B ne porte que sur ceux qui ont répondu au patiomer, et certains ont été répartis aléatoirement dans un groupe de sevrage recevant un placebo. Ce plan d'étude enrichi pourrait gonfler les avantages du traitement, minimiser les effets secondaires, et donner lieu à une observance élevée, ce qui ne reflèterait pas ce à quoi on peut s'attendre en contexte clinique. De plus, les résultats cliniques pertinents pour les patients, comme la survie, des issues cardiovasculaires et rénales, les hospitalisations ou les visites aux urgences et la qualité de vie liée à la santé, ne sont pas évalués.

Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation à priori dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné les suivants : changement du potassium sérique par rapport au début de l'étude, proportion des patients ayant un taux dans les valeurs normales (entre 3,8 mmol/L et < 5,1 mmol/L) et supérieures à la normale ($\geq 5,5$ mmol/L), et proportion des patients dont la posologie du traitement simultané par un ISRAA doit être modifiée.

Le principal critère d'évaluation de l'étude OPAL-HK est le changement du taux de potassium sérique entre les valeurs de départ et les valeurs à la 4^e semaine, pour chacune des parties de l'étude.

Efficacité

Dans la partie A de l'étude OPAL-HK, le changement moyen (erreur type [ET]) du taux de potassium sérique entre le début de l'étude et la 4^e semaine est de $-0,65$ ($0,049$) mmol/L chez les patients dont le taux de départ se trouvait entre 5,1 mmol/L et moins de 5,5 mmol/L, et de $-1,23$ ($0,04$) mmol/L chez ceux dont le taux de départ se trouvait entre 5,5 mmol/L et moins de 6,5 mmol/L. Si l'on combine les deux groupes, on obtient un changement moyen statistiquement significatif de $-1,01$ mmol/L (IC à 95 % de $-1,07$ à $-0,95$ mmol/L; $P < 0,001$). Pour qu'un changement au taux de potassium sérique soit considéré comme d'importance clinique, le seuil établi par la FDA est de 0,7 mmol/L. Le pourcentage de patients dont le taux de potassium sérique était dans les valeurs cibles (de $\geq 3,8$ mmol/L à < 5,1 mmol/L) à la 4^e semaine était de 76 % (IC à 95 % de 70 % à 81 %) dans la population totale, les pourcentages étant semblables dans les groupes recevant différentes doses (74 % dans le groupe 1 et 77 % dans le groupe 2).

Durant la partie B, menée auprès de patients de la partie A ayant répondu au traitement, on note une augmentation médiane du taux de potassium sérique de 0,72 mmol/L par rapport à une valeur de départ de 4,45 mmol/L chez les patients du groupe placebo, tandis que le changement médian dans le groupe patiromer est de 0,00 mmol/L par rapport à une valeur de départ de 4,49 mmol/L. La différence intergroupes estimée pour ce qui est de ce changement médian est statistiquement significative (0,72 mmol/L; $P < 0,001$).

Durant la partie B, plus de patients avaient un taux de potassium sérique supérieur aux valeurs normales dans le groupe placebo que dans le groupe patiromer : 91 % des patients du premier groupe et 43 % de ceux du second avaient un taux $\geq 5,1$ mmol/L, et 60 % et 15 % avaient un taux $\geq 5,5$ mmol/L. Ces différences sont statistiquement significatives ($P < 0,001$ pour les deux comparaisons).

Toujours durant la partie B, le pourcentage de patients ayant besoin d'une modification de la dose d'ISRAA et de patiromer à la semaine 8 est examiné à titre exploratoire. En tout, 73 % des patients recevant le patiromer n'ont pas eu besoin d'une modification de dose d'ISRAA ou de patiromer en raison d'une hyperkaliémie récurrente et ont terminé la seconde partie de l'essai, comparativement à 33 % des patients recevant le placebo. Dans le groupe placebo, 66 % des patients ont dû réduire leur dose d'ISRAA et 56 % ont dû arrêter complètement ce traitement pour cause d'hyperkaliémie. Par comparaison, 6 % des patients du groupe patiromer ont dû réduire leur dose ou cesser le traitement par un ISRAA pour cause d'hyperkaliémie. À la fin de l'étude, les patients du groupe patiromer étaient plus nombreux (94 %) à toujours recevoir l'ISRAA que ceux du groupe placebo (44 %).

Effets néfastes (innocuité)

Dans la première partie de l'essai, un pourcentage semblable de patients dans les deux groupes (46 % et 48 %) a subi des événements indésirables. Les événements indésirables les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux, plus de 5 % des patients de chaque groupe signalant souffrir de constipation. Dans la partie B, 50 % des patients du groupe placebo et 47 % de ceux du groupe patiomer ont connu des effets indésirables.

En tout, quatre patients ont subi des événements indésirables graves au cours de l'étude; dix-sept personnes se sont retirées de l'étude en raison d'événements indésirables. Une personne est décédée des suites d'une thrombose dans un vaisseau mésentérique, incident que les chercheurs jugent indépendant du traitement.

Parmi les effets néfastes notables, mentionnons la constipation, signalée par 11 % des patients de la première partie et 4 % de ceux de la seconde partie; la diarrhée, l'hypomagnésémie et l'hypokaliémie sont survenues chez moins de 5 % des patients dans les deux parties, sans égard au traitement reçu. En raison de la courte durée de l'essai (12 semaines), il se peut que d'importantes préoccupations d'innocuité soient passées inaperçues. L'évaluation menée par Santé Canada sur des données agrégées, provenant de quatre essais de phase II et III d'une durée de 28 jours à un an, n'a pas mis en évidence de problèmes nouveaux ou majeurs, comme une perforation ou une nécrose intestinale. Néanmoins, des données d'innocuité à long terme sur le patiomer seraient nécessaires.

Données probantes indirectes

Aucune comparaison de traitements indirecte n'a été fournie par le promoteur ou relevée dans la documentation publiée.

Autres données probantes pertinentes

L'essai AMETHYST-DN est un essai de phase II de détermination posologique mené en mode ouvert comprenant un suivi d'un an; il a servi de source de données probantes de soutien sur l'efficacité et l'innocuité à long terme du patiomer. Les patients admis (N = 304) étaient atteints de néphropathie hypertensive et diabétique et recevaient un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, avec ou sans spironolactone. En tout, 266 patients ont participé jusqu'à la fin de la période d'amorce de 8 semaines, et il restait 197 patients à la toute fin de l'étude.

Le critère d'évaluation principal (valeurs établies par un laboratoire central) est atteint : le changement moyen du début de l'étude à la 4^e semaine (ou avant l'ajustement de la dose) pour ce qui est du taux de potassium sérique est statistiquement significatif pour tous les groupes (quelle que soit la dose de départ), dans les deux strates de taux de départ ($P < 0,001$). Le changement moyen selon la méthode des moindres carrés pour ce qui est du potassium sérique à la 4^e semaine est de $-0,47$ mmol/L dans la strate 1 (taux de départ de $> 5,0$ mmol/L à 5,5 mmol/L) et de $-0,92$ mmol/L ($> 5,5$ mmol/L à $< 6,0$ mmol/L) dans la strate 2. La plupart des patients (97,7 %) ont atteint la gamme cible (entre 3,8 mmol/L et 5,0 mmol/L) durant la période d'amorce du traitement de 8 semaines, et sont restés dans les valeurs cibles (moyennes allant de 4,5 mmol/L à 4,8 mmol/L) durant la période d'entretien à long terme. Le potassium sérique a été dans les valeurs cibles durant environ 80 % de la période d'entretien.

Près des deux tiers (65,8 %) des patients de la strate 1 et 77,4 % de ceux de la strate 2 ont connu un événement indésirable, les événements gastro-intestinaux étant les plus fréquents.

Deux patients de chaque strate ont subi une perforation, une ulcération, une hémorragie ou une obstruction gastro-intestinales. En tout, 15 personnes sont décédées, soit 9 (4,1 %) de la strate 1 et 6 (7,1 %) de la strate 2; aucun des décès n'est réputé être lié au patiromer. D'autres événements indésirables graves ont été signalés chez 13,2 % des patients de la strate 1 et 17,9 % de ceux de la strate 2.

Cout et rapport cout/efficacité

Le cout indiqué du patiromer est de 9,80 \$ le sachet, quelle que soit la dose. À la posologie recommandée de 8,4 à 16,8 g par jour, le cout annuel par patient est de 3 577 \$. À la dose quotidienne maximale de 25,2 g, le cout annuel est de 7 154 \$ par patient.

Le promoteur présente un modèle de Markov visant à prédire les critères d'évaluation associés à l'hyperkaliémie et à rendre compte des couts et des effets associés au patiromer combiné à la pratique courante comparativement à la pratique courante seule. Le modèle comprend 26 états de santé. Chaque stade de néphropathie chronique (3 ou 4) est divisé en neuf états de santé selon le taux de potassium sérique (< 5,5 mmol/L, 5,5 mmol/L à 6,0 mmol/L, et > 6,0 mmol/L) et la survenue d'un incident cardiaque (aucun incident, incident cardiaque, après incident cardiaque). Si le taux de potassium sérique est de moins de 5,5 mmol/L, on présume que le patient recevrait sa pleine dose d'ISRAA. Si ce taux est de 5,5 mmol/L à 6,0 mmol/L, le patient reçoit une dose réduite (50 % de la pleine dose). Si le patient a un taux de potassium sérique supérieur à 6,0 mmol/L, il cesse son traitement par un ISRAA. L'état des patients peut également progresser d'un stade à l'autre de néphropathie chronique, jusqu'à l'insuffisance rénale terminale, et les patients peuvent passer de n'importe quel état de santé à l'état décès. En outre, les patients peuvent à tout moment subir un incident cardiaque et soit décéder ou passer à un état « après incident cardiaque ». L'étude OPAL-HK est utilisée pour estimer la probabilité que le taux de potassium sérique d'un patient change. Les probabilités des autres événements sont tirées de la documentation publiée. L'horizon temporel de l'analyse de référence est de 35 ans, le but étant de représenter l'espérance de vie maximale d'un patient dont l'âge à son entrée dans le modèle est de 65 ans; un taux d'actualisation annuel de 1,5 % est utilisé pour les couts et les effets, et l'analyse repose sur des cycles d'un mois.

L'ACMTS a relevé des limites importantes dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- Le promoteur présume une augmentation des hospitalisations en soins actifs, toutes causes confondues, pendant six mois chez les patients présentant une hyperkaliémie. Cette hypothèse repose sur une étude d'observation danoise. Or, les hospitalisations pour cause d'hyperkaliémie ne sont pas mesurées dans l'essai, et on ne vérifie pas l'hypothèse selon laquelle le patiromer réduirait les hospitalisations en soins actifs, toutes causes confondues, durant les six mois suivants.
- L'étude OPAL-HK a une durée de 12 semaines, et le taux de potassium sérique est mesuré à titre de critère d'évaluation de substitution. Tous les bienfaits sur le plan de la santé inclus dans le modèle économique sont médiés par les bienfaits du traitement par un ISRAA et reposent sur l'hypothèse que la prise en charge de l'hyperkaliémie permettra un traitement plus intensif par un ISRAA, ce qui améliorerait la santé. On note une grande incertitude quant à la relation entre le taux de potassium sérique et le recours aux ISRAA, ainsi qu'aux effets sur la santé de l'utilisation plus intensive d'un ISRAA. Aucun de ces critères d'évaluation n'est examiné dans l'essai clinique.

- Le promoteur présume que les patients utiliseront un sachet par jour (de 8,4 ou de 16,8 g, à prix fixe). Cependant, dans l'étude OPAL-HK, la dose quotidienne moyenne est de 21 g, ce qui laisse supposer qu'une forte proportion des patients recevrait une dose supérieure à 16,8 g par jour, pour un coût doublé.
- L'arrêt du traitement par le patiromer est estimé à partir d'une courbe exponentielle reposant sur les données de l'étude OPAL-HK portant sur une période de 8 semaines. Dans l'essai clinique, le taux d'utilisation est de 81 % après 8 semaines; or, dans le modèle, on estime qu'il est de 30 % après un an, et de 0 % après 4,5 ans. Selon l'expert clinique consulté par l'ACMTS, chez les patients qui tolèrent bien le patiromer, ce médicament serait vraisemblablement utilisé pendant longtemps, s'il est approuvé.

L'ACMTS a mené une réanalyse visant à pallier les limites relevées. Voici les changements apportés : retrait de l'avantage associé au patiromer pour ce qui est des hospitalisations en soins actifs, augmentation de la dose du traitement afin qu'elle concorde avec celle de l'essai, et utilisation des avantages des ISRAA trouvés dans la documentation publiée. L'ACMTS n'a pas été en mesure d'aborder toutes les limites repérées dans le dossier présenté par le promoteur; les limites suivantes persistent : incertitude associée aux effets cliniques comparatifs à long terme du patiromer et potentiel que le traitement soit utilisé pendant une longue période. D'après la réanalyse de l'ACMTS, le patiromer n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$, son RCED étant de 475 196 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à la pratique courante. Une réduction du prix de 85 % est nécessaire pour que le médicament soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. L'analyse de scénario de l'ACMTS, qui modifie les avantages associés aux ISRAA (modification des intrants de rapports de cotes de la métaanalyse en réseau de 20 %) entraîne des changements au scénario de référence, qui va de 287 671 \$ à plus de 1 000 000 \$ l'AVAQ gagnée. De plus, si le traitement est prolongé, le RCED grimpe à plus de 4 millions de dollars l'AVAQ. Étant donné cette incertitude, il est possible que le RCED issu de l'analyse de référence de l'ACMTS soit sous-estimé.

Membres du Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre

Date de la réunion : Le 21 avril 2021

Absences : Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.