



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

TOLVAPTAN

(Samsca – Otsuka Canada Pharmaceutical Inc.)

Indication : Hyponatrémie non hypovolémique et symptomatique

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire le tolvaptan.

Motifs de la recommandation

1. Deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) ont démontré que le tolvaptan produisait une amélioration significative des taux de sodium sérique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une hyponatrémie non hypovolémique. Toutefois, les données probantes ne démontraient pas que le traitement par le tolvaptan réduisait la mortalité, la morbidité et la durée de l'hospitalisation par rapport aux autres traitements convenables possibles ou au placebo.
2. Le tolvaptan n'a pas été jugé rentable chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une hyponatrémie non hypovolémique et il n'y avait pas assez de données probantes pharmacoéconomiques pour évaluer l'utilisation du tolvaptan pour le traitement de l'hyponatrémie non hypovolémique dans d'autres populations de patients.

Contexte

Le tolvaptan est approuvé par Santé Canada pour le traitement de l'hyponatrémie non hypovolémique cliniquement importante, soit un taux de sodium sérique inférieur à 130 mEq/L, ou de l'hyponatrémie symptomatique. Le tolvaptan est un antagoniste non peptidique sélectif du récepteur V2 à la vasopressine à prendre par voie orale qui bloque la liaison de l'arginine-vasopressine au niveau du récepteur V2, lequel assure la médiation de la réabsorption de l'eau par les reins. Il est présenté en comprimés à 15 mg et 30 mg. La dose initiale de 15 mg une fois par jour peut, selon la réponse du patient, être augmentée jusqu'à concurrence de 60 mg une fois par jour.

Synthèse des considérations du CCEM

Le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique des ECR à double insu sur le tolvaptan et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Le fabricant a présenté un prix confidentiel pour le tolvaptan.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Observations de groupes de patients

On n'a pas reçu d'observations de groupes de patients sur la demande concernant le tolvaptan.

Essais cliniques

L'examen méthodique a porté sur deux ECR menés auprès de patients présentant une hyponatrémie légère ou modérée non aiguë. SALT-1 (n = 205) et SALT-2 (n = 243) étaient des essais multicentriques à double insu d'une durée de 30 jours et de protocole identique. Les patients ont été randomisés pour recevoir les comprimés de tolvaptan ou un placebo apparié. La randomisation a été stratifiée en fonction du taux de sodium sérique initial (< 130 mEq/L ou de ≥ 130 mEq/L à < 135 mEq/L) et de la maladie sous-jacente (insuffisance cardiaque chronique [ICC] ou maladie autre que l'ICC). On pouvait faire passer les patients à une dose de tolvaptan de 30 mg ou 60 mg, selon le changement du taux de sodium sérique.

Les patients inscrits présentaient une hyponatrémie attribuable à une insuffisance cardiaque (33 %), à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) (25 %) ou à une cirrhose du foie (27 %), ou de cause non précisée (21 %). Les patients étaient en majorité des hommes (59 %) et leur âge moyen était de 61,4 ans.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis a priori dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité s'est penché sur les suivants : mortalité, hospitalisation, qualité de vie, taux de non-réponse, variation de la concentration de sodium plasmatique, effets indésirables graves, ensemble des effets indésirables et retraits en raison des effets indésirables.

La qualité de vie a été évaluée au moyen des domaines de la santé physique et mentale du questionnaire sur la santé SF-12. On parlait de non-réponse au traitement si le taux de sodium sérique était inférieur à 130 mEq/L après quatre jours de traitement.

Résultats

Efficacité potentielle

- Au cours des deux essais, rien n'a donné à penser qu'il y avait une différence entre les patients traités par le tolvaptan et ceux du groupe placebo pour ce qui est des taux de mortalité ou d'hospitalisation.
- Le tolvaptan a été associé à une augmentation statistiquement significative des taux de sodium sérique par rapport au placebo, indépendamment de la cause de la maladie (dont insuffisance cardiaque, SIADH et cirrhose du foie). La différence moyenne (DM) combinée était de 3,71 mEq/L (intervalle de confiance [IC] de 95 % de 3,24 à 4,2) après quatre jours et de 4,56 mEq/L (IC de 95 % de 3,9 à 5,21) après trente jours.
- Chez les patients dont le taux de sodium sérique initial était de moins de 130 mEq/L, le taux de non-réponse au tolvaptan (après quatre jours) a été plus faible, et de façon statistiquement significative. Les résultats des deux essais ont été les mêmes et le risque relatif combiné chez les patients qui ne répondaient pas au traitement était de 0,31 (IC de 95 % de 0,21 à 0,45) après quatre jours.

- Le tolvaptan a été associé à une amélioration statistiquement significative du score de santé mentale du questionnaire SF-12 par rapport au placebo au cours de l'essai SALT-1, mais pas au cours de l'essai SALT-2; la DM a été de 3,89 (IC de 95 % de 0,59 à 7,18) au cours de l'essai SALT-1. La différence était aussi statistiquement significative quand on réunissait les résultats des deux essais (DM [IC de 95 %] de 2,93 [0,71 à 5,15]). Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre le tolvaptan et le placebo pour ce qui est du score de santé mentale du questionnaire SF-12 chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.
- Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre le tolvaptan et le placebo pour ce qui est du score de santé physique du questionnaire SF-12.

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

- Une proportion semblable des patients traités par le tolvaptan et de ceux recevant le placebo a présenté un effet indésirable grave.
- Une proportion légèrement plus élevée des patients traités par le tolvaptan (80,7 %) que de ceux recevant le placebo (76,8 %) a signalé un effet indésirable. Les effets indésirables les plus courants dans le groupe traité par le tolvaptan ont été soit, sécheresse de la bouche, asthénie, constipation, pollakiurie et hypoglycémie.
- La proportion des patients qui se sont retirés des essais en raison des effets indésirables a été semblable dans les groupes traités par le tolvaptan et dans les groupes placebo.

Coût et rentabilité

Le fabricant a procédé à une analyse coût-utilité dans un sous-groupe de patients présentant une insuffisance cardiaque décompensée et une hyponatrémie marquée (< 130 mEq/L) à partir des données de l'essai EVEREST ayant comparé l'association du tolvaptan au traitement de référence (dont diurétiques, digoxine, inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteurs de l'aldostérone, bêta-bloquants, dérivés nitrés et/ou hydralazine) à l'association d'un placebo au traitement de référence pendant un horizon de deux ans. L'évaluation économique était fondée sur un modèle de Markov comportant quatre états : traitement dans une unité de soins intensifs, traitement dans un service hospitalier normal, traitement à titre externe et décès. Le fabricant a obtenu un rapport coût-utilité différentiel (RCUD) de 57 936 \$ par année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée pour l'association tolvaptan-traitement de référence par rapport à l'association placebo-traitement de référence.

Selon le PCEM, les hypothèses du modèle utilisées par le fabricant comportaient certaines limites :

- Selon l'hypothèse de base du fabricant, la mortalité est plus faible avec le tolvaptan dans le sous-groupe de l'essai EVEREST présentant une hyponatrémie grave, mais au cours des essais cliniques, la différence pour ce qui est de la mortalité n'a pas atteint le seuil de signification statistique.
- Le fabricant a supposé que le séjour à l'unité de soins intensifs des patients traités par le tolvaptan était plus court, mais il n'y a pas de données qui le démontrent.
- Au cours de l'essai EVEREST, il y a eu des différences en faveur du tolvaptan pour ce qui est de la durée de l'hospitalisation et de la réhospitalisation (résultats ultérieurs), mais elles n'ont pas atteint le seuil de signification statistique.
- Le fabricant a supposé que la durée maximale du traitement était de 30 jours, mais la durée minimale du traitement a été de 60 jours au cours de l'essai EVEREST.

- L'évaluation économique n'a porté que sur les patients atteints d'insuffisance cardiaque décompensée. On ne sait donc pas si le tolvaptan est rentable chez d'autres patients hyponatrémiques, notamment ceux qui souffrent de SIADH ou de cirrhose.

Si on utilise une hypothèse de base plus prudente, qui suppose que la mortalité et la durée du séjour au service de soins intensifs sont identiques avec l'association tolvaptan-traitement de référence et avec le traitement de référence seul, le PCEM a fait remarquer que le RCUd passe à 271 729 \$ par QALY gagnée. Si on suppose que les autres paramètres (p. ex. durée de l'hospitalisation et réhospitalisation), pour lesquels la différence n'est pas statistiquement significative, sont égaux, le RCUd dépasse 500 000 \$ (selon les analyses du PCEM).

Le coût quotidien du tolvaptan (30 mg à 60 mg par jour) est de (*prix confidentiel retiré à la demande du fabricant*). Le Comité s'est fondé sur le prix confidentiel pour recommander la non-inscription du médicament et le fabricant a demandé à ce que ce prix demeure confidentiel, en vertu des *CDR Confidentiality Guidelines*.

Autres sujets de discussion

Le Comité a fait les observations suivantes :

- Le fabricant a demandé l'inscription du tolvaptan seulement pour le traitement des patients atteints d'insuffisance cardiaque décompensée qui présentent une hyponatrémie non hypovolémique marquée (soit taux de sodium sérique inférieur à 130 mmol/L) ou qui sont symptomatiques.
- Selon les données probantes des essais SALT-1 et SALT-2, le tolvaptan ne réduit pas la mortalité, la morbidité, la durée de l'hospitalisation ni le besoin d'ultrafiltration.
- La rentabilité du tolvaptan chez des patients hyponatrémiques autres que ceux atteints d'insuffisance cardiaque décompensée est inconnue.
- Le tolvaptan a produit une amélioration statistiquement significative des scores de santé mentale du questionnaire SF-12 par rapport au placebo, mais la pertinence clinique de ce résultat est incertaine, car on ne connaît pas la différence minimale cliniquement importante pour ce paramètre chez les patients atteints d'hyponatrémie hypovolémique.

Membres du CCEM

D^r Robert Peterson (président), D^{re} Lindsay Nicolle (vice-présidente), D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, Mme Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D^r John Hawboldt, D^r Peter Jamieson, D^{re} Julia Lowe, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r James Silvius et D^r Adil Virani.

Réunion du 16 janvier 2013

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun

À propos du présent document

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation sont accessibles sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*,

La recommandation finale du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.