

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

## Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale)

### **CYCLOSILICATE DE ZIRCONIUM SODIQUE (LOKELMA — ASTRAZENECA CANADA)**

Indication : Le traitement de l'hyperkaliémie.

#### **RECOMMANDATION**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le cyclosilicate de zirconium sodique dans le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament

Version : Finale

Date de publication : Le 27 mars 2020

Longueur du rapport : 11 pages

**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, par-là, 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'une cour 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 à des fins non commerciales est autorisée 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 Common Drug Review Confidentiality Guidelines.

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.

# CYCLOSILICATE DE ZIRCONIUM SODIQUE (LOKELMA — ASTRAZENECA CANADA)

Indication : Le traitement de l'hyperkaliémie.

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas rembourser le cyclosilicate de zirconium sodique dans le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte.

## Motifs de la recommandation

1. Rien de suffisamment probant n'indique que le cyclosilicate de zirconium sodique répond à des besoins cliniques qui ne sont pas comblés par les traitements remboursés actuellement chez les patients atteints d'hyperkaliémie. Plusieurs essais comparatifs randomisés (ECR) établissent que le cyclosilicate de zirconium sodique est plus efficace que le placebo à réduire le taux de potassium sérique élevé et à le maintenir dans l'écart normal. Toutefois, on ne peut tirer de conclusion quant à l'efficacité du cyclosilicate de zirconium sodique dans la diminution et la normalisation de la kaliémie ou sur les plans de la survie ou des complications cardiovasculaires ou rénales, de la qualité de vie liée à la santé et des effets indésirables comparativement aux traitements de référence en l'absence de données probantes comparatives. Donc, on ne sait pas en ce moment si le cyclosilicate de zirconium sodique est semblable aux médicaments remboursés dans la prise en charge de l'hyperkaliémie ou s'il offre une valeur thérapeutique supplémentaire.
2. En raison des limites des données probantes, le CCEM ne peut identifier les groupes de patients pour qui le cyclosilicate de zirconium sodique serait plus avantageux que les traitements actuels ou chez qui il serait relativement rentable. Cela s'applique à la population de patients dont il est question dans la demande de remboursement du promoteur, à savoir le traitement d'entretien chez les patients en insuffisance rénale chronique dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, qui ont connu au moins deux épisodes d'hyperkaliémie et chez qui la prise en charge par un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est sous-optimale. Aucun des ECR retenus n'évalue les effets du cyclosilicate de zirconium sodique dans ce groupe de patients en particulier, et le Comité ne peut identifier d'autres groupes de patients pour qui le médicament serait utile.

## Points de discussion

- Bien que les essais cliniques démontrent que le cyclosilicate de zirconium sodique abaisse le taux de potassium dans la phase de correction et dans la phase d'entretien du traitement ambulatoire, la pertinence clinique de ce constat est incertaine. Les essais étudiant la phase de correction comptent une proportion variable de patients dont la kaliémie va de 5,0 à 5,5 mmol/l (près de 60 % des patients répartis de manière aléatoire dans les groupes de traitement de l'étude pivot ZS-003). Selon les cliniciens experts consultés, le traitement pharmacologique de l'hyperkaliémie n'est pas offert habituellement à ce taux de potassium. Donc, le caractère applicable des résultats de l'étude — qui compte des patients dont la kaliémie va de 5,0 à 5,5 mmol/l — dans la pratique clinique est incertain. De plus, il n'y a aucune donnée probante clinique indiquant que le cyclosilicate de zirconium sodique améliore la survie ou la qualité de vie, diminue les complications cardiaques ou rénales, ou offre aux cliniciens la possibilité d'optimiser le traitement d'inhibition du SRAA, le cas échéant.
- Les résultats des analyses par sous-groupes sont difficiles à interpréter en raison des limites, dont l'absence de stratification de la répartition aléatoire en fonction des catégories de sous-groupes et l'analyse ultérieure de certains sous-groupes d'intérêt (p. ex., DFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, utilisation d'un inhibiteur du SRAA).
- L'absence de données comparatives est une limite importante du corpus de données probantes au sujet du cyclosilicate de zirconium sodique. Le promoteur a entrepris un ECR pour comparer son médicament au sulfonate de polystyrène sodique, mais l'essai a été interrompu prématurément par un comité indépendant de surveillance de l'innocuité en raison de préoccupations soulevées par le sulfonate de polystyrène. Aucun autre renseignement sur cet essai n'est disponible. En ce moment, il n'y a pas d'ECR comparant le cyclosilicate de zirconium sodique à des traitements de référence de l'hyperkaliémie.
- Le cyclosilicate de zirconium sodique est associé à des événements indésirables de type œdémateux, dont la surcharge liquidienne (hypervolémie), l'œdème généralisé et l'œdème périphérique. Dans son examen du médicament, Santé Canada fait état d'une incidence accrue d'œdème, soit 1,8 % à la dose de 5 g, 5,3 % à la dose de 10 g et 14,3 % à la dose de 15 g comparativement à 1,7 % avec le placebo, mais ajoute que l'œdème s'est résorbé dans 53 % des cas grâce à un diurétique ou à

la modification de la dose du diurétique utilisé et que le traitement n'a pas été nécessaire dans les autres cas. Néanmoins, le CCEM estime que ces événements sont importants dans la population de patients susceptibles de recevoir le médicament, c'est-à-dire des patients en insuffisance cardiaque ou en insuffisance rénale chronique ou des patients diabétiques.

- On ne connaît pas l'innocuité à long terme du cyclosilicate de zirconium sodique. Les ECR examinés durent de deux à huit semaines. Deux études de prolongation à long terme (ZS-004E et ZS-005) offrent des données sur une période allant jusqu'à 12 mois; toutefois, ces études n'ont qu'un seul groupe, se déroulent sans insu et sont menées auprès de patients sélectionnés en fonction de caractéristiques précises. De plus, les données de ces études sont limitées par le haut taux de cessation du traitement, 35,8 % dans l'étude ZS-004E et 37,5 % dans l'étude ZS-005. D'où la difficulté à interpréter les résultats sur l'innocuité de ces études.
- Le CCEM ne peut déterminer le rapport coût/efficacité du cyclosilicate de zirconium sodique en raison notamment de l'incertitude des données probantes cliniques.

## Contexte

Santé Canada a autorisé la commercialisation du cyclosilicate de zirconium sodique dans le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte. Le cyclosilicate de zirconium sodique est un silicate de zirconium microporeux à la géométrie cristalline particulière qui réduit le taux de potassium en captant de manière sélective les ions potassium en échange de cations de sodium et d'hydrogène dans la lumière du tube digestif. Il est offert en sachets de 5 g ou de 10 g de poudre à dissoudre dans l'eau pour obtenir une suspension orale. La dose initiale recommandée lorsque le taux de potassium sérique est supérieur à 5,0 mmol/l (phase de correction) est de 10 g administrée trois fois par jour en suspension orale pendant deux jours au maximum. Dans le traitement d'entretien pour maintenir la normokaliémie, la dose recommandée est de 5 g par jour; elle peut augmenter jusqu'à 10 g une fois par jour ou diminuer à 5 g tous les deux jours, au besoin. Dans le traitement d'entretien, la dose ne devrait pas dépasser 10 g par jour.

## Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une revue systématique d'ECR sur le cyclosilicate de zirconium sodique et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte l'opinion de cliniciens experts, spécialistes du traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte, et les commentaires de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

## Résumé des observations de patients

Deux groupes de défense des patients, La Fondation canadienne du rein et Diabète Canada, ont transmis un exposé commun. L'information sur le point de vue des patients a été collectée par un sondage en ligne auquel ont participé sept patients atteints d'une maladie rénale chronique et quatre patients atteints de diabète. Voici le résumé des principaux commentaires des groupes de défense des patients :

- Régulariser le taux de potassium est une préoccupation pour les patients atteints d'une maladie rénale chronique, en particulier pour ceux en dialyse. Cela peut se faire notamment par des modifications des habitudes de vie, mais ces modifications sont très restrictives au point où elles ont un effet défavorable sur la qualité de vie.
- Deux patients ont été traités par le sulfonate de polystyrène sodique, un chélateur de potassium. Ils n'aiment pas la texture et le goût du médicament, ils souhaiteraient qu'il soit offert en pilules.
- Les préoccupations ou symptômes importants ou très importants pour la plupart des répondants sont la fatigue, la perturbation du sommeil, l'œdème des pieds, l'effet sur l'humeur, les interactions médicamenteuses, les changements d'appétit, le coût et la durée du traitement.
- Les patients mentionnent aussi que les effets secondaires et l'efficacité sont d'autres facteurs importants à prendre en considération au moment de choisir un nouveau médicament pour traiter la maladie rénale chronique.

## Essais cliniques

La revue systématique porte sur cinq ECR à double insu, soit trois études sur les deux phases (correction et entretien), ZS-003, ZS-004 et ZS-D9480, une étude sur la phase de correction, ZS-D9482, et une étude sur la phase d'entretien, DIALIZE. Dans les trois études sur les deux phases, les patients n'étaient admissibles à la phase d'entretien que si leur taux de potassium se normalisait (dans l'écart allant de 3,5 à 5,0 mmol/l) au terme de la phase de correction. Les cinq études retenues ont exclu les patients ayant reçu du sulfonate de polystyrène sodique dans les sept jours précédant la sélection. L'étude DIALIZE est la seule à compter des patients en insuffisance rénale terminale traitée par la dialyse.

L'étude ZS-003 compte 754 participants âgés de plus de 18 ans en hyperkaliémie légère à modérée (potassium sérique allant de 5,0 à 6,5 mmol/l). Les patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1:1:1:1 dans cinq groupes : le placebo ou le cyclosilicate de zirconium sodique aux doses de 1,25 g, 2,5 g, 5 g ou 10 g, administrés trois fois par jour pendant les 48 premières heures (jours 1 et 2); le PCEM s'en tient aux doses de 5 g et de 10 g dans sa revue systématique, car les doses de 1,25 g et de 2,5 g ne font pas partie de la posologie recommandée par Santé Canada. Les patients dont le taux de potassium se situe dans l'écart normal (3,5 à 5,0 mmol/l) après ces 48 heures sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans deux groupes : le cyclosilicate de zirconium sodique à la même dose qu'à la phase de correction ou le placebo, administrés une fois par jour pendant 12 jours (jours 3 à 14). La dernière évaluation de l'étude a lieu sept jours après la dernière dose du médicament à l'étude (jour 21 pour les patients admis à la phase d'entretien, jour 9 pour les autres).

L'étude ZS-004, ou essai HARMONIZE, comprend deux phases, soit une phase de correction de deux jours en mode ouvert suivie d'une phase d'entretien de 28 jours avec répartition des patients de manière aléatoire. Les patients sont répartis selon un rapport de 7:4:4:4 dans quatre groupes : le placebo et le cyclosilicate de zirconium sodique aux doses de 5 g, de 10 g ou de 15 g, administrés une fois par jour pendant 28 jours. La revue systématique fait abstraction de la dose de 15 g qui ne figure pas dans la posologie recommandée par Santé Canada. L'étude compte 258 participants âgés de plus de 18 ans dont le taux de potassium sérique est de 5,1 mmol/l ou plus au moment de la sélection, à la phase de correction de 48 heures en mode ouvert; ceux-ci reçoivent le cyclosilicate de zirconium sodique à raison de 10 g trois fois par jour. Les patients dont la kaliémie se normalise dans ces 48 heures sont admissibles à la phase d'entretien. Les patients présents au terme de la phase d'entretien et ceux qui cessent le traitement pour cause d'hypokaliémie ou d'hyperkaliémie ont la possibilité de participer à l'étude de prolongation en mode ouvert (ZS-004E) qui évalue l'innocuité et l'efficacité à long terme du cyclosilicate de zirconium sodique. Les patients qui ne participent pas à cette étude de prolongation sont suivis pendant sept jours après la dernière dose du médicament à l'étude (jour 35).

L'étude ZS-D9480, ou essai HARMONIZE Global, a un devis similaire à celui de l'étude ZS-004. Elle compte dans sa phase de correction 267 participants âgés de 18 à 90 ans dont la kaliémie est de 5,1 mmol/l ou plus à deux dosages consécutifs; ces patients reçoivent le cyclosilicate de zirconium sodique à raison de 10 g trois fois par jour pendant 48 heures. Les patients dont la kaliémie se normalise durant cette phase sont admissibles à la phase d'entretien de 28 jours; à cette phase, les patients (N = 248) sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:2:2 dans trois groupes : le placebo ou le cyclosilicate de zirconium sodique à la dose de 5 g ou de 10 g, administrés une fois par jour. L'évaluation à la fin de l'étude a lieu sept jours après la dernière dose du médicament à l'étude (jour 35).

L'étude ZS-D9482, essai de phase II/III étudiant la phase de correction de l'hyperkaliémie, est menée auprès de 103 Japonais âgés de 18 ans ou plus dont la kaliémie se situe dans l'écart allant de 5,1 à 6,5 mmol/l à deux dosages i-STAT consécutifs. Les patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1:1 dans trois groupes : le placebo ou le cyclosilicate de zirconium sodique à la dose de 5 g ou de 10 g, administrés trois fois par jour pendant 48 heures. La revue systématique du PCEM fait abstraction de la dose de 5 g qui n'est pas recommandée à la phase de correction par Santé Canada. Les patients sont suivis pendant sept jours après la dernière dose (jour 9).

L'étude DIALIZE est un essai de phase IIIb qui compte des participants atteints d'insuffisance rénale terminale en hémodialyse trois fois par semaine. La période de traitement s'étire sur huit semaines : les quatre premières sont consacrées à l'adaptation posologique et les quatre dernières constituent la période de traitement à une dose stable où l'efficacité est évaluée. Au total, 196 patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans deux groupes : le placebo ou le cyclosilicate de zirconium sodique à la dose initiale de 5 g une fois par jour, administrés les jours sans dialyse. La dose augmente par tranches de

5 g, jusqu'au maximum de 15 g une fois par jour, pour maintenir la normokaliémie, soit un taux sérique de potassium avant dialyse allant de 4,0 à 5,0 mmol/l. Les patients sont suivis pendant deux semaines après la dernière dose du médicament à l'étude.

## Critères d'évaluation

Le PCEM a déterminé les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné ceux que voici :

### Phase de correction

- La variation du taux de potassium sérique
- Le délai de normalisation (3,5 à 5,0 mmol/l)
- Le délai de première baisse de 0,5 mmol/l du taux de potassium
- La proportion de patients en normokaliémie au terme de 24 et de 48 heures
- Le taux exponentiel de variation du potassium sérique dans les 48 premières heures de traitement
- L'évolution du taux de potassium
- Le taux exponentiel de variation du potassium sérique dans les 24 premières heures

### Phase d'entretien

- Le taux exponentiel de variation du potassium sérique durant la phase d'entretien
- Le délai de rechute (retour au taux de potassium initial)
- Le nombre de jours en normokaliémie
- La proportion de patients en normokaliémie au terme de la phase d'entretien
- La variation du taux de potassium par rapport au taux initial
- Le délai de hausse de 0,5 mmol/l du taux de potassium
- La moyenne des moindres carrés de toutes les valeurs de potassium sérique
- Le délai d'hyperkaliémie (potassium  $\geq$  5,1 mmol/l)
- La proportion de patients en normokaliémie

### Effets néfastes

- Les événements indésirables (EI), les EI graves (EIG), les abandons de traitement pour cause d'évènements indésirables (ACEI), l'hypokaliémie, l'œdème, les troubles gastro-intestinaux, dont la constipation et l'occlusion intestinale.

L'étude ZS-D9480 évalue en outre la qualité de vie liée à la santé à l'aide du questionnaire EuroQol 5-Dimension 5 Levels (EQ-5D-5L) le jour 1 de la phase de correction et à la fin de la phase d'entretien. Seule l'étude ZS-004 évalue les hospitalisations et les visites aux urgences. La poursuite ou l'arrêt du traitement d'inhibition du SRAA ou du traitement antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes à la dose habituelle sont considérés lorsque les données sont disponibles; cependant, aucune des études n'est conçue pour évaluer l'effet du cyclosilicate de zirconium sodique sur le traitement d'inhibition du SRAA ou le traitement antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes, et rien dans le protocole ne précise en quoi constitue un changement dans ces traitements.

Dans les études ZS-003 et ZS-D9482, le principal critère d'évaluation est le taux exponentiel de variation du potassium sérique dans les 48 premières heures de la phase de correction. L'étude ZS-003 examine aussi le taux exponentiel de variation du potassium sérique dans les 12 jours de la phase d'entretien. Dans les études ZS-004 et ZS-D9480, le principal critère d'évaluation est la moyenne des moindres carrés (MMC) de toutes les valeurs de potassium sérique disponibles durant la phase d'entretien (jours 8 à 29). Le principal critère d'évaluation dans l'étude DIALIZE est la proportion de patients dont la kaliémie avant la dialyse se maintient dans l'écart allant de 4,0 à 5,0 mmol/l durant trois des quatre séances d'hémodialyse après le plus long intervalle entre les séances, et ce, sans traitement de secours.

D'autres critères d'évaluation de l'efficacité sont précisés dans le protocole de la revue systématique, notamment la survie, l'arythmie et les événements indésirables cardiovasculaires importants, et la maladie rénale et les événements indésirables rénaux importants, mais aucune des études retenues ne les examine. Toutefois, ces paramètres sont présentés à la partie des effets néfastes.

## Efficacité

### **Phase de correction :**

Les résultats à la phase de correction sont estimés conformément à un plan fermé d'analyse statistique séquentielle afin de contrôler le risque d'erreur de type 1. L'analyse du principal critère d'évaluation dans les études ZS-003 (N = 301) et ZS-D9482 (N = 99), le taux exponentiel de variation du potassium en 48 heures, démontre que le cyclosilicate de zirconium sodique à raison de 10 g trois fois par jour réduit le potassium sérique à un taux statistiquement plus élevé que ce que fait le placebo (respectivement  $P = 10^{-31}$  et  $P < 0,0001$ ). Dans l'étude ZS-003, la baisse du taux de potassium sérique en 48 heures est plus grande dans le groupe du cyclosilicate de zirconium sodique que dans le groupe du placebo, dans une proportion de 0,048 mmol/l, tandis que dans l'étude ZS-D9482, l'écart est d'environ 1 mmol/l. Le pourcentage de patients dont la kaliémie est dans l'écart normal (3,5 à 5,0 mmol/l) au terme des 48 heures est de 86,4 % dans le groupe du cyclosilicate de zirconium sodique et de 47,8 % dans le groupe du placebo de l'étude ZS-003 et respectivement de 91,7 % et de 15,2 % dans l'étude ZS-D9482.

### **Phase d'entretien :**

Les patients amorcent la phase du traitement d'entretien si leur taux de potassium sérique se situe dans l'écart des valeurs normales après les 48 heures de la phase de traitement correctif. L'estimation des résultats de la phase d'entretien analysés selon un plan fermé d'analyse statistique séquentielle pour contrôler le risque d'erreur de type 1 est présentée dans trois des quatre études. Ces résultats sont résumés ci-après.

#### *Taux exponentiel de variation de la kaliémie*

On observe un effet positif du cyclosilicate de zirconium sodique dans les quatre études comportant une phase de traitement d'entretien.

Dans l'étude ZS-003 (N = 256), le taux exponentiel de variation de la kaliémie au cours des 28 jours de traitement dans les groupes du cyclosilicate de zirconium sodique aux doses de 5 g et de 10 g est inférieur à celui des groupes du placebo correspondants, c'est-à-dire que le taux de potassium est plus stable dans les groupes du cyclosilicate.

- Cyclosilicate de zirconium sodique 5 g comparativement à placebo : 0,0009 contre 0,0047;  $P = 0,0083$
- Cyclosilicate de zirconium sodique 10 g comparativement à placebo : 0,00137 contre 0,01039;  $P < 0,0001$

#### *Taux de potassium moyen aux jours 8 à 29*

Dans l'étude ZS-004 (N = 181), le taux de potassium sérique moyen (intervalle de confiance [IC] à 95 %) dans la période allant du jour 8 au jour 29 va comme suit :

- Placébo : 5,1 mmol/l (5,0 à 5,2)
- Cyclosilicate de zirconium sodique 5 g : 4,8 mmol/l (4,6 à 4,9);  $P = 0,0001$  comparativement au placebo
- Cyclosilicate de zirconium sodique 10 g : 4,5 mmol/l (4,4 à 4,6);  $P < 0,0001$  comparativement au placebo

Dans l'étude ZS-D9480 (N = 248) également, le taux de potassium sérique moyen du jour 8 au jour 29 est plus bas dans les groupes du cyclosilicate de zirconium sodique aux doses de 5 g et de 10 g que dans les groupes du placebo.

- Différence entre les MMC du cyclosilicate de zirconium sodique 5 g et du placebo (IC à 95 %) : 0,90 (0,88 à 0,93)
- Différence entre les MMC du cyclosilicate de zirconium sodique 10 g et du placebo (IC à 95 %) : 0,82 (0,80 à 0,85)

### Nombre de jours de normokaliémie au jour 29

Dans l'étude ZS-004 (N = 181), le nombre moyen de jours de normokaliémie (erreur type [ET]) est plus élevé dans les groupes du cyclosilicate de zirconium sodique que dans les groupes du placebo.

- Placébo : 7,4 (8,0)
- Cyclosilicate de zirconium sodique 5 g : 13,4 (7,6);  $P = 0,0001$  comparativement au placebo
- Cyclosilicate de zirconium sodique 10 g : 13,9 (7,9);  $P < 0,0001$  comparativement au placebo

Dans l'étude ZS-D9480 (N = 248), le nombre moyen par les moindres carrés de jours de normokaliémie (ET) est aussi plus grand dans les groupes du cyclosilicate de zirconium sodique que dans les groupes du placebo.

- Placébo : 3,5 (1,4)
- Cyclosilicate de zirconium sodique 5 g : 10,8 (1,1);  $P < 0,001$  comparativement au placebo
- Cyclosilicate de zirconium sodique 10 g : 15,6 (1,1);  $P < 0,001$  comparativement au placebo

Dans l'étude ZS-004, les patients dont la kaliémie est dans l'écart des valeurs normales le jour 29 sont plus nombreux dans le groupe du cyclosilicate de zirconium sodique à la dose de 5 g (71,1 %) et dans le groupe du cyclosilicate de zirconium sodique à la dose de 10 g (76,0 %) que dans le groupe du placebo (47,6 %). Le jour 35 (fin de l'étude), ces proportions sont respectivement de 63,6 %, 48,1 % et 51,6 %.

Dans l'étude ZS-D9480, les patients dont le taux de potassium est dans l'écart des valeurs normales le jour 29 sont plus nombreux dans les groupes du cyclosilicate de zirconium sodique (5 g : 58,6 %; 10 g : 77,3 %) que dans le groupe du placebo (24,0 %;  $P < 0,001$  comparativement au placebo).

Toutes les études effectuent des analyses par sous-groupes exploratoires, notamment des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, des patients atteints d'insuffisance cardiaque et des patients qui prennent un inhibiteur du SRAA, et elles constatent que l'effet du cyclosilicate de zirconium sodique est supérieur à celui du placebo. Pourtant, rien n'est certain quant à savoir si l'effet bénéfique et les effets néfastes du médicament chez les patients en insuffisance rénale chronique dont le DFGe est inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> seraient les mêmes que chez les patients dont le DFGe est égal ou supérieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pour ce qui est de la population en dialyse dans l'étude DIALIZE, les patients traités par le cyclosilicate de zirconium sodique sont plus nombreux que les autres à maintenir un taux de potassium sérique avant dialyse allant de 4,0 à 5,0 mmol/l sans traitement de secours (41,2 % contre 1,0 %;  $P < 0,001$ ). Peu de données sont disponibles sur des résultats d'intérêt pour les patients et les cliniciens dont la morbidité cardiaque ou rénale, la qualité de vie ou la poursuite du traitement d'inhibition du SRAA ou du traitement antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes à une dose optimale.

### Effets néfastes (innocuité)

#### Phase de correction :

Durant la phase de traitement correctif de 48 heures des études ZS-003, ZS-004, ZS-D9480 et ZS-D9482, les événements indésirables les plus fréquents (> 1 %) sont la constipation, la diarrhée, les vomissements et l'œdème. Trois des patients traités par le cyclosilicate de zirconium sodique abandonnent le traitement pour cause d'effets indésirables. Aucun des patients traités par le cyclosilicate de zirconium sodique ne subit d'EIG, et il n'y a pas de décès. Au chapitre des effets néfastes notables, la constipation, l'œdème, l'hypokaliémie, la fibrillation atriale, les palpitations, l'hypertension et les extrasystoles ventriculaires sont légèrement plus fréquents chez les patients traités par le cyclosilicate de zirconium sodique que chez les patients prenant un placebo. Dans une phase de traitement correctif en mode ouvert, un patient a subi une occlusion intestinale.

#### Phase d'entretien :

Dans trois études (ZS-003, ZS-004 et ZS-D9480), six patients traités par le cyclosilicate de zirconium sodique à la dose de 10 g, 12 patients traités par le médicament à la dose de 5 g et quatre patients qui ont reçu un placebo ont subi un EIG. Pour ce qui est des ACEI, on en compte 8 dans le groupe du médicament à la dose de 10 g, 14 dans le groupe du médicament à la dose de 5 g et

4 dans le groupe du placebo. Dans l'étude DIALIZE, sept patients traités par le cyclosilicate de zirconium sodique et huit patients recevant un placebo ont subi un EIG. Trois décès sont survenus à la phase de traitement d'entretien dans les quatre études. Un patient traité par le cyclosilicate de zirconium sodique à la dose de 5 g a succombé à une détresse respiratoire, un patient traité par le médicament à la dose de 10 g est décédé des suites d'un infarctus du myocarde et un patient en dialyse de l'étude DIALIZE, traité par le cyclosilicate de zirconium sodique, est décédé des suites d'une artériopathie périphérique.

C'est avec le cyclosilicate de zirconium sodique à la dose de 10 g que la constipation, l'un des effets néfastes notables, est la plus fréquente. Un patient traité par le médicament à la dose de 5 g a subi une occlusion intestinale. L'œdème ou l'œdème périphérique survient dans la plupart des études : 20 patients dans les groupes du cyclosilicate de zirconium sodique à la dose de 10 g, 6 patients dans les groupes du médicament à la dose de 5 g et 4 dans les groupes du placebo. L'hypokaliémie est plus fréquente aux doses élevées de cyclosilicate de zirconium sodique. Dans l'étude ZS-004, il y a huit cas d'hypokaliémie dans le groupe du médicament à la dose de 10 g, mais aucun cas dans le groupe du médicament à la dose de 5 g et dans le groupe du placebo. Dans l'étude ZS-D9480, on compte un cas d'hypokaliémie dans le groupe du médicament à la dose de 10 g, mais aucun cas dans les groupes du placebo et du médicament à la dose de 5 g. Dans l'étude DIALIZE, cinq patients du groupe du placebo et cinq patients des groupes du cyclosilicate de zirconium sodique sont en hypokaliémie avant la dialyse.

Deux autres études, ZS-004E et ZS-005, offrent des données sur l'innocuité et l'efficacité à plus long terme du cyclosilicate de zirconium sodique. À la phase d'adaptation posologique étendue de ces deux études, respectivement 66,7 % et 65,5 % des patients rapportent un EI, 19,5 % et 21,6 % des patients rapportent un EIG, 8,9 % et 13,7 % des patients cessent le traitement pour cause d'EI. Huit décès (1,1 %) surviennent dans l'étude ZS-005 et aucun n'est considéré comme étant relié au médicament à l'étude. L'hypertension, l'œdème périphérique et les troubles gastro-intestinaux (constipation, vomissement et diarrhée), effets néfastes notables dans le cadre de la revue systématique, sont certains des événements indésirables les plus fréquents dans ces deux études.

## Comparaisons de traitements indirectes

Aucune comparaison de traitements indirecte n'a été présentée.

## Coût et rapport coût/efficacité

Au prix de 12,50 \$ le sachet de 5 g et de 25 \$ le sachet de 10 g et à la posologie recommandée de 10 g trois fois par jour pendant la phase de traitement correctif, le cyclosilicate de zirconium sodique coûte 75 \$ par jour. Le coût annuel moyen du médicament dans le traitement d'entretien va de 2 283 \$ à 9 131 \$ par patient ou 6,25 \$ à 25 \$ par jour.

Le fabricant présente une analyse coût/utilité qui compare le cyclosilicate de zirconium sodique au traitement symptomatique optimal (TSO), lequel comprend l'utilisation intermittente de sulfonate de polystyrène sodique ou calcique dans le traitement correctif de l'hyperkaliémie et des interventions touchant le style de vie dans le traitement d'entretien (maintien de la kaliémie dans les valeurs normales). Dans son évaluation économique du traitement correctif de l'hyperkaliémie chez l'adulte, le fabricant étudie deux populations distinctes, dont le traitement correctif et le traitement d'entretien de l'hyperkaliémie chez des adultes en insuffisance rénale chronique dont le DFGe est inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> qui ont connu au moins deux épisodes d'hyperkaliémie et pour qui la prise en charge par un inhibiteur du SRAA est sous-optimale. L'analyse principale porte sur une population d'adultes en hyperkaliémie et atteints d'insuffisance rénale chronique avancée ou d'insuffisance cardiaque. Le modèle de référence du fabricant adopte la perspective d'un système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière (jusqu'à l'âge de 100 ans). Dans le modèle, les patients passent d'un état d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale à un autre et peuvent subir une détérioration de leur fonction rénale et passer à l'état de maladie rénale terminale et commencer un traitement de suppléance rénale. Les données cliniques des études ZS-004E et ZS-005 viennent déterminer la kaliémie des patients en fonction du traitement. Le modèle présume que les patients connaissent un épisode d'hyperkaliémie lorsque le taux de potassium dépasse un seuil déterminé (5,5 mmol/l). Les événements indésirables cardiaques importants, l'hospitalisation, les modifications du traitement inhibiteur du SRAA et la mortalité sont fonction du taux de potassium. Le fabricant postule que les patients qui commencent le traitement par le cyclosilicate de zirconium sodique, puis le cessent, passeront au TSO. La reprise du traitement est autorisée après la première période de 28 jours et avant de commencer le traitement de suppléance rénale. Le fabricant en arrive au rapport

cout/utilité différentiel (RCUD) de 82 067 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour le traitement correctif et de 83 693 \$ l'AVAQ pour le traitement d'entretien dans la comparaison entre le cyclosilicate de zirconium sodique et le TSO.

L'ACMTS a relevé d'importantes limites dans l'analyse économique soumise par le fabricant :

- Le fabricant demande le remboursement du cyclosilicate de zirconium sodique dans le traitement d'entretien de l'hyperkaliémie chez l'adulte en insuffisance rénale chronique dont le DFGe est inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, qui a connu deux épisodes d'hyperkaliémie et dont la prise en charge par un inhibiteur du SRAA est sous-optimale. Les données cliniques qui servent de fondement au modèle portent sur des patients dont le DFGe est supérieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ce qui ne concorde pas avec la demande de remboursement. Par conséquent, l'effet clinique du cyclosilicate de zirconium sodique dans la population dont il est question dans la demande de remboursement est inconnu et, de ce fait, le rapport cout/efficacité du médicament est également inconnu.
- Le fabricant pose l'hypothèse voulant que le TSO comprenne l'utilisation intermittente de sulfonate de polystyrène sodique ou calcique dans la correction du taux de potassium et des interventions sur le style de vie dans le but de maintenir la kaliémie dans les valeurs normales par la suite. À l'heure actuelle au Canada, le traitement de référence consiste en un diurétique de l'anse de Henle couplé au sulfonate de polystyrène sodique ou calcique dans le traitement correctif et en la modification de la médication concomitante, plus précisément la diminution de la dose, voire l'arrêt, de l'inhibiteur du SRAA, à la phase d'entretien. De plus, l'efficacité du TSO dans le modèle économique de la phase d'entretien repose sur la réponse observée dans les groupes du placebo des études cliniques. Donc, les comparateurs incorporés au modèle économique et leur efficacité ne correspondent pas au TSO actuel au Canada.
- Alors que la relation entre le traitement inhibiteur du SRAA et la kaliémie est bien établie dans la documentation médicale et par des cliniciens experts, la modélisation fait abstraction de l'effet de ce traitement sur le taux de potassium sérique.
- Le taux de mortalité par insuffisance cardiaque est fondé sur des patients insuffisants cardiaques qui ont subi un infarctus du myocarde. Il aurait été mieux approprié d'estimer le taux de mortalité d'après la population générale de personnes en insuffisance cardiaque chronique.
- Les valeurs d'utilité sont tirées d'un questionnaire d'arbitrage temporel en fonction du stade de la maladie rénale chronique, alors que des valeurs établies selon des préférences EQ-5D sont disponibles et que cette source est plus appropriée.
- Il aurait fallu tenir compte du cout le plus bas du sulfonate de polystyrène sodique.
- Le modèle soumis manque de transparence et est indument complexe. Pour cette raison, il est difficile d'évaluer la validité et d'effectuer une réanalyse.

Pour tenir compte de ces limites, l'ACMTS a utilisé des valeurs d'utilité actualisées des divers stades de maladie rénale chronique et des taux de mortalité plus justes dans la population en insuffisance cardiaque, et a exclu le cout du sulfonate de polystyrène sodique ou calcique du TSO. Dans son estimation concernant le traitement correctif, l'Agence en arrive au RCUD de 187 924 \$ l'AVAQ dans la comparaison entre le cyclosilicate de zirconium sodique et l'absence de traitement; le prix du médicament devrait baisser de près de 90 % pour que le médicament soit une intervention rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ. Pour ce qui est du traitement d'entretien, l'ACMTS en arrive au RCUD de 106 137 \$ l'AVAQ dans la comparaison entre le cyclosilicate de zirconium sodique et l'absence de traitement; le prix du médicament devrait baisser d'environ 85 % pour que le médicament soit une intervention rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ.

## Membres du CCEM

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Rakesh Patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

## Réunion du 16 octobre 2019 (première réunion)

### Absences

Deux membres sont absents.

### Conflits d'intérêts

Aucun

## Réunion du 18 mars 2020 (reconsidération)

### Absences

Un membre est absent.

### Conflits d'intérêts

Aucun