

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
2 décembre 2015

tolvaptan

JINARC 15 mg, comprimé

B/7 (CIP : 34009 300 134 3 4)

JINARC 30 mg, comprimé

B/7 (CIP : 34009 300 134 5 8)

JINARC 15 mg + 45 mg, comprimés

B/56 (28 x 15 mg + 28 x 45 mg) (CIP : 34009 300 160 6 0)

JINARC 30 mg + 60 mg, comprimés

B/56 (28 x 30 mg + 28 x 60 mg) (CIP : 34009 300 160 9 1)

JINARC 30 mg + 90 mg, comprimés

B/56 (28 x 30 mg + 28 x 90 mg) (CIP : 34009 300 161 1 4)

Laboratoire OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS

Code ATC (2015)	C03XA01 (antagoniste de la vasopressine)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Jinarc est indiqué pour ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) chez l'adulte atteint d'une maladie rénale chronique (MRC) de stade 1 à 3 à l'initiation du traitement, avec des signes d'évolution rapide de la maladie (voir rubrique 5.1). »

SMR	<p>Modéré, uniquement chez les patients adultes atteints de PKRAD authentifiée (critère de Ravine modifiés par Pei, histoire familiale, ou test génétique) et progresseurs c'est-à-dire avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un DFG > 30 ml/min/1,73 m² <p>et</p> <ul style="list-style-type: none"> - une néphromégalie importante associée à un risque de perte de fonction rénale c'est-à-dire : <ul style="list-style-type: none"> - un volume rénal ajusté à la taille > 600 ml/m à l'IRM ; ≥ 630 ml/m à l'échographie, ou <ul style="list-style-type: none"> - une longueur des reins > 16,7 cm à l'IRM ; > 16,8 cm à l'échographie. <p>et</p> <ul style="list-style-type: none"> - des signes d'évolution rapide de la maladie tels que : <ul style="list-style-type: none"> - la présence de manifestations cliniques (douleurs rénales, ou hémorragie ou infection intra-kystique, hématurie macroscopique) ou <ul style="list-style-type: none"> - une perte significative du DFG d'au moins 5 ml/min/an (appréciée par les formules du MDRD, CKD-EPI ou par la clairance de la créatinine).
ASMR	<p>JINARC apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients adultes atteints de PKRAD authentifiée (critère de Ravine modifiés par Pei, histoire familiale, ou test génétique) et progresseurs c'est-à-dire avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un DFG > 30 ml/min/1,73 m² <p>et</p> <ul style="list-style-type: none"> - une néphromégalie importante associée à un risque de perte de fonction rénale c'est-à-dire : <ul style="list-style-type: none"> - un volume rénal ajusté à la taille > 600 ml/m à l'IRM ; ≥ 630 ml/m à l'échographie, ou <ul style="list-style-type: none"> - une longueur des reins > 16,7 cm à l'IRM ; > 16,8 cm à l'échographie. <p>et</p> <ul style="list-style-type: none"> - des signes d'évolution rapide de la maladie tels que : <ul style="list-style-type: none"> - la présence de manifestations cliniques (douleurs rénales, ou hémorragie ou infection intra-kystique, hématurie macroscopique) ou <ul style="list-style-type: none"> - une perte significative du DFG d'au moins 5 ml/min/an (appréciée par les formules du MDRD, CKD-EPI ou par la clairance de la créatinine).
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>L'utilisation de cette spécialité doit être limitée aux seuls patients avec un DFG > 30 ml/min/1,73 m² et avec une néphromégalie importante associée à un risque de perte de fonction rénale (un volume rénal ajusté à la taille > 600 ml/m à l'IRM ; ≥ 630 ml/m à l'échographie ou une longueur des reins > 16,7 cm à l'IRM ; > 16,8 à l'échographie.) et des signes d'évolution rapide de la maladie tels que la présence de manifestations cliniques (douleurs rénales, ou hémorragie ou infection intra-kystique, hématurie macroscopique) ou une perte significative du DFG d'au moins 5 ml/min/an (appréciée par les formules du MDRD, CKD-EPI ou par la clairance de la créatinine).</p>
Recommandations	<p>► Conditionnements</p> <p>Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Médicament d'exception.</p> <p>► Demandes de données</p> <p>La Commission souhaite connaître les caractéristiques des patients traités afin de savoir si les critères de mise sous traitement sont respectés. Elle souhaite de plus des données en conditions réelles d'utilisation montrant l'efficacité du tolvaptan sur des critères cliniques telle la progression de</p>

l'IRC ou vers la greffe. Elle souhaite donc que des données soient collectées avec les objectifs suivants :

- **Description des caractéristiques des patients mis sous traitement,**
- **Proportion de patients évoluant vers l'insuffisance rénale chronique avancée et terminale, la greffe rénale, avec un suivi des variations de la créatinine plasmatique.**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : 27/05/2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en néphrologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription semestrielle.
Classification ATC	2015 C Systèmes cardio-vasculaire C03 Diurétiques C03X Autres diurétiques C03XA Antagoniste de la vasopressine C03XA01 Tolvaptan

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités de la spécialité JINARC (tolvaptan).

Le tolvaptan est un antagoniste sélectif des récepteurs AVPRV2 de la vasopressine qui bloque spécifiquement la liaison de la vasopressine naturelle aux récepteurs AVPRV2 au niveau du segment distal du néphron. Le blocage des récepteurs AVPRV2 de la vasopressine entraîne une diminution de la concentration cytoplasmique en AMPc, bloque l'activation de la phosphokinase A (PKA, enzyme jouant un rôle important dans la formation et la croissance des kystes) ce qui conduit à une diminution de la prolifération cellulaire, du développement des kystes et à une diminution de la sécrétion des fluides dans les kystes. Du fait de l'absence de récepteurs AVPRV2 au niveau hépatique, le tolvaptan n'a pas d'effet thérapeutique au niveau du foie.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« JINARC est indiqué pour ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) chez l'adulte atteint d'une maladie rénale chronique (MRC) de stade 1 à 3 à l'initiation du traitement, avec des signes d'évolution rapide de la maladie (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

« JINARC doit être administré deux fois par jour fractionné en 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg ou 90 mg + 30 mg. La dose du matin doit être prise au réveil, au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner. La seconde dose quotidienne peut être prise avec ou sans nourriture. Selon ces schémas posologiques, les doses quotidiennes totales sont de 60, 90 ou 120 mg.

La dose initiale de tolvaptan est de 60 mg par jour, fractionnée en 45 mg + 15 mg (45 mg pris au réveil, avant le petit-déjeuner et 15 mg pris 8 heures plus tard). La dose initiale doit être progressivement augmentée pour arriver à une dose fractionnée de tolvaptan de 90 mg (60 mg + 30 mg) par jour, puis à une dose cible fractionnée de tolvaptan de 120 mg (90 mg + 30 mg) par jour, si tolérée, avec un intervalle d'au moins une semaine entre chaque augmentation de dose. La

titration doit se faire avec prudence afin d'éviter une intolérance liée à une augmentation trop rapide des doses. La dose peut être réduite en fonction de la tolérance des patients. Les patients doivent être maintenus à la dose maximale tolérée de tolvaptan. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est une maladie héréditaire définie par le développement de kystes à partir du tube distal et du tube collecteur des néphrons ainsi qu'au niveau hépatique (polykystose hépatorénale). La majorité des familles présente une mutation du gène PKD1 situé sur le chromosome 16, et une proportion plus faible une mutation du gène PKD2 situé sur le chromosome 4. Les patients atteints de la forme PKD1 ont des kystes de plus grande taille, une organomégalie plus importante et une mise en dialyse pour insuffisance rénale chronique terminale plus précoce (40-50 ans) que la forme PKD2 moins sévère.

Il s'agit de la forme la plus fréquente de polykystose rénale. Les sujets atteints de PKRAD présentent une hypertension artérielle, des douleurs rénales et hépatiques, des épisodes d'hématurie (macroscopique) suite à des hémorragies intrakystiques, des infections des kystes, des lithiases et une insuffisance rénale chronique progressive et d'évolution lente souvent sur une ou plusieurs décennies.

La polykystose rénale autosomique dominante est responsable de 10% des insuffisances rénales terminales et entraîne également des manifestations vasculaires, notamment des ruptures d'anévrismes cérébraux.

La prise en charge thérapeutique des patients présentant une polykystose rénale est actuellement symptomatique et repose sur la prévention et le traitement des complications de la maladie et la préservation de la fonction rénale :

- la prise en charge des symptômes et des complications rénales et extra-rénales repose sur :
 - o le repos en cas d'épisodes d'hématurie,
 - o la prise de médicaments antalgiques en cas de douleurs,
 - o la prévention des risques d'infection des voies urinaires avec une surveillance très régulière avec examen cyto bactériologique des urines,
 - o la mise en route d'une épuration extra-rénale lorsque la fonction rénale est altérée de façon irréversible (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 10 ml/min/1,73m²).
- la réduction des risques cardiovasculaires repose essentiellement sur
 - o le contrôle de la pression artérielle (IEC, sartans, en première intention, bêtabloquants ou diurétiques souvent en association) ; le contrôle tensionnel strict permettant de ralentir la vitesse de dégradation de la fonction rénale,
 - o les mesures hygiéno-diététiques dont la cure de diurèse destinée à freiner la sécrétion exagérée d'ADH observée dans la PKRAD.

Aucun traitement permettant de prévenir ou de freiner la croissance des kystes rénaux et de ralentir la progression de l'insuffisance rénale de la PKRAD n'est actuellement disponible.

La dialyse et la greffe rénale sont les traitements du stade ultime de l'insuffisance rénale (IRC terminale) observé chez 50% des malades.

¹ www.orpha.net

² HAS. Guide du parcours de soins. Maladie rénale chronique. Février 2012

³ Arlene B. Chapman et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference 2015 International Society of Nephrology

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

JINARC est le premier traitement indiqué pour ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD). Il est indiqué chez les adultes atteints d'une maladie rénale chronique (MRC) de stade 1 à 3 à l'initiation du traitement, avec des signes d'évolution rapide de la maladie.

06.1 Médicaments

Sans objet

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

A ce jour, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent de JINARC.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Remboursement limité aux patients de stades 2 et 3 de la MRC
Espagne Italie		Evaluation en cours
Allemagne	Juillet 2015	Pas d'évaluation par l'IQWIG

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et la tolérance de tolvaptan repose sur :

- une étude de phase III (TEMPO 3:4) dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité du tolvaptan au placebo en termes de taux annuel d'augmentation du volume rénal par IRM chez 1 445 patients avec PKRAD suivis pendant 3 ans,
- une étude de suivi en ouvert de l'étude précitée (TEMPO 4:4) pour laquelle seuls des résultats préliminaires sont disponibles.

Pour la tolérance, le laboratoire a également transmis les données du dernier PSUR et du PGR.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude TEMPO 3:4⁴

Méthode : étude de phase III, randomisée en double aveugle.

Le tolvaptan a été comparé au placebo (2:1) en termes de variation du volume du rein par rapport à l'inclusion chez 1 444 patients avec PKRAD, suivis pendant 3 ans.

Critères d'inclusion : Patients adultes de 18 à 50 ans avec un diagnostic cliniquement confirmé de PKRAD :

- au moins 3 kystes dans chaque rein identifiés par ultrasons ou au moins 5 kystes identifiés par scanner ou IRM, chez les patients avec des antécédents familiaux de PKRAD ou,
- 10 kystes dans chaque rein, quelle que soit la méthode d'imagerie, et exclusion des autres maladies rénales kystiques, chez les patients sans antécédent familial de PKRAD.
- une clairance de la créatinine (ClCr) estimée par la formule de Cockcroft-Gault ≥ 60 mL/min dans les 31 jours avant la randomisation,
- un volume rénal total mesuré par IRM ≥ 750 ml lors de la randomisation, excepté les patients remplissant les critères volumétriques seulement en raison de ≤ 6 kystes prédominants.

Traitements : population ITT n=1 445

- tolvaptan n= 961

La posologie initiale de tolvaptan était de 45 mg le matin, 15 mg le soir (45/15 mg) puis titrée au cours des trois premières semaines de traitement jusqu'à l'atteinte de la posologie maximale tolérée individuelle : 45/15 mg, 60/30 mg ou 90/30 mg.

- placebo, n= 483.

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 1400 patients. Le calcul repose sur les hypothèses suivantes : test t bilatéral, risque α de 0,05, taux annuel d'évolution du VRT de 7% dans le bras placebo et de 5,6% dans le bras tolvaptan (correspondant à une différence cliniquement significative de l'évolution du VRT de 20% en faveur du bras tolvaptan), puissance de 85%.

Critère de jugement principal : taux annuel d'augmentation du volume de rein total⁵ (VRT) évalué par IRM par rapport l'inclusion.

Critère de jugement secondaire composite : survenue d'un premier événement lié à la progression clinique de la PKRAD reposant sur un critère combiné associant les critères suivants :

- dégradation de la fonction rénale, définie par une augmentation de 25% de la créatinine sérique *versus* la valeur à la fin de la période de titration au cours de 2 visites espacées d'au moins 2 semaines ;
- douleurs rénales cliniquement significatives nécessitant le recours à un traitement médicamenteux, radiologique ou chirurgical ;
- apparition ou dégradation d'une HTA,
- dégradation de l'albuminurie, déterminée par un ratio albuminurie/créatinine urinaire au moins double par rapport à l'inclusion et un changement de catégorie⁶ pour l'albuminurie a 2 sur 3 visites consécutives.

⁴ Vicente E. Torres et al. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med 2012.

⁵ Volume des deux reins. Ce critère intermédiaire a été choisi suite à l'étude CRISP mise en place par le NIH (publiée en 2006 dans le N.England J Med) qui a montré sur une cohorte prospective que le volume rénal total et sa variation mesurés en IRM sont hautement prédictifs du risque ultérieur de dégradation de la fonction rénale dans la PKRAD.

Autres critères de jugement secondaires, notamment :

- Dégradation de la fonction rénale appréciée par la modification de la pente de la réciproque du taux de créatinine plasmatique (rapport 1/créatinine plasmatique (courbe de Mitch),
- Modification des douleurs rénales (Echelle de douleur sur 10 points, utilisation d'antalgiques morphiniques et d'antidépresseurs tricycliques, recours à des chirurgies de drainage ou de décompression).

RESULTATS : en FAS (cf. tableau 1)

A l'inclusion les groupes de patients étaient globalement comparables.

Les taux de créatinine sérique moyens étaient de 1,05±0,30 mg/dl (groupe tolvaptan) et 1,04±0,32 mg/dl (groupe placebo).

Le DFGe moyen (apprécié par la formule CKD-EPI) était de 81,35 ±21,02 ml/min/1,73 m² dans le groupe tolvaptan et 82,14±22.73 ml/min/1,73 m² dans le groupe placebo.

Le volume rénal total moyen était de 1705±921 ml dans le groupe tolvaptan et de 1668±873 ml dans le groupe placebo.

Tableau 1 : taux annuel d'augmentation du volume rénal total (VRT) et du critère combiné

	Tolvaptan N=819	Placebo N=458
Taux annuel d'augmentation du VRT (critère principal)		
- Moyenne % (DS)	2,777 (5,659)	5,608 (5,330)
- Différence [IC 95%]	-2,708 [-3,269 ; -2,147]	
- p	p<0,0001	
Survenue d'un premier événement de la progression clinique (critère secondaire combiné) :		
- nombre d'événements, 43,94	1 049	665
- événements pour 100 patients / années,	43,94	50,04
- HR [IC 95%]	0,87 [0,78 ; 0,97]	
- p	p=0,01	

Après 3 ans de traitement, le volume rénal total a été significativement moins augmenté dans le groupe tolvaptan que dans le groupe placebo : 2,78% (5,66) versus 5,61% (5,33), différence - 2,708% [-3,269 ; -2,147], p<0,0001.

De même une réduction de la survenue d'un premier événement lié à la progression clinique de la PKRAD (critère secondaire combiné) a été observé : HR 0,87 [0,78 ; 0,97], p=0,01. La progression clinique de la PKRAD appréciée par le critère composite était liée aux modifications de la fonction rénale et des douleurs rénales.

⁶ L'albuminurie était évaluée à partir du ratio albuminurie/créatinine selon les catégories suivantes dépendantes du genre:

- « albuminurie normale » : ratio albuminurie/créatinine < 2,8 mg/mmol chez la femme et <2,0 mg/mmol chez l'homme ;
- « micro-albuminurie » : ratio albuminurie/créatinine de 2,8 à 28 mg/mmol chez la femme et de 2,0 à 20,0 mg/mmol chez l'homme ;
- « protéinurie manifeste » : ratio albuminurie/créatinine > 28 mg/mmol chez la femme et > 20,0 mg/mmol chez l'homme.

La pente de la courbe de fonction rénale (appréciée par le ratio 1/créatinine plasmatique) différait de façon significative entre le groupe tolvaptan ($- 2,61 \text{ mg/ml/an}^{-1}$) comparativement au groupe placebo ($-3,81 \text{ mg/ml/an}^{-1}$; différence de $1,20 \text{ (mg/ml/an)}^{-1}$ $p < 0,001$).

Pour les douleurs rénales le nombre d'événement était de 7/100 personnes-années dans le groupe placebo et de 5/100 personnes-années dans le groupe tolvaptan (HR : 0,64 [0,47 à 0,89], $p=0,007$).

8.1.2 Etude de suivi ouvert TEMPO 4:4

Méthode : étude de suivi en ouvert dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité à moyen terme (au minimum 2 ans de suivi au-delà des études initiales). Les patients inclus devaient avoir terminé avec succès l'une des études de phase I, II ou III réalisées avec le tolvaptan, avec un DFG estimé $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Critère de jugement principal : variation du volume rénal total (VRT) à 24 mois par rapport à l'inclusion dans TEMPO 4 :4 (non testé lors de l'analyse intermédiaire).

Critère de jugement secondaire : variation de la fonction rénale appréciée par la modification et la pente du DFGe (apprécié par la formule CKD-EPI) à 24 mois.

Résultats :

Le critère de jugement principal n'a pas été testé lors de l'analyse intermédiaire ; seuls les résultats portant sur les critères secondaires sont disponibles.

Pour cette analyse intermédiaire (gel de la base en 2014), 871 patients ayant terminé TEMPO 3:4 ont été inclus dans TEMPO 4:4 et constituaient la population d'analyse de la tolérance dont :

- 557 patients traités par tolvaptan dans l'étude TEMPO 3:4,
- 314 patients ayant reçu le placebo dans l'étude TEMPO 3:4.

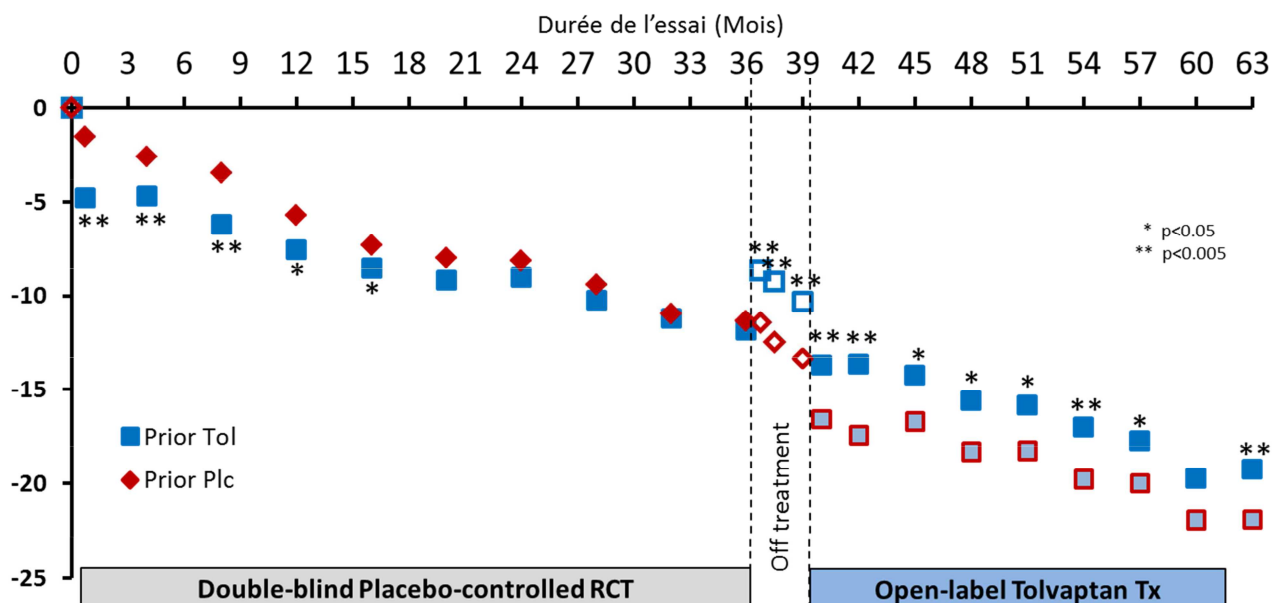
Sur les 1157 patients ayant terminé l'étude TEMPO 3:4, 871 ont été inclus dans l'étude TEMPO 4 :4 (75,3%) 286 patients n'ont pas été inclus dont la totalité des patients japonais (171 patients). Au total, 89,1% des patients ont poursuivi l'étude TEMPO 4:4 pendant au moins 24 mois dont : 91,9% (512/557) des patients traités par tolvaptan dans l'étude TEMPO 3:4 et 84,1% (264/314) des patients ayant reçu le placebo.

A la date de l'analyse intermédiaire, l'incidence des arrêts de traitement a été de 11,1% (97/871). Les raisons les plus fréquentes d'arrêt de traitement ont été : événements indésirables (5,4% ; 47/871), retrait du consentement (4,1% : 36/871), effets secondaires liés à l'activité aquarétique du médicament (ou impossibilité de poursuivre la cure de diurèse) (1,7% ; 15/871).

En ce qui concerne la variation du DFG (critère secondaire), l'analyse intermédiaire de TEMPO 4:4 a montré que la réduction du déclin de la fonction rénale évaluée par le DFGe [CKD-EPI] persistait pendant 5 ans chez les patients traités par tolvaptan dans TEMPO 3:4 (cf. figure 1).

Il apparaît difficile d'évaluer l'effet à moyen terme (5 ans) du tolvaptan sur les résultats fragmentaires d'une analyse intermédiaire partielle non prévue au protocole.

Figure 1 : Etude TEMPO 4:4 – variation du DFGe en fonction du temps dans l'étude TEMPO 4:4



08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Dans l'étude TEMPO 3:4, 941/961 patients du groupe tolvaptan (97,9%) et 469/483 patients du groupe placebo (97,1%) ont présenté des événements indésirables. Les plus fréquents (>10%) ont été :

- Troubles gastro-intestinaux, avec notamment des diarrhées (13,3% vs 11%), des bouches sèches (16% vs 12,4%), des nausées (10,2% vs 11,8%),
- Troubles rénaux et urinaires, avec notamment des nycturies (29,1% vs 13%), des pollakiuries (23,2% vs 5,4%) et des polyuries (38,3% vs 17,2%).
- La soif : 55,3% vs 20,5%.

Ces événements indésirables ont été considérés comme graves chez 177/961 (18,4%) des patients du groupe tolvaptan et 95/483 (19,7%) du groupe placebo. Des élévations des ALAT (> 3 fois la normale) ont été observées chez 42/961 (4,4%) des patients du groupe tolvaptan et 5/483 (1%) des patients du groupe placebo.

Des arrêts de traitement pour effets indésirables ont été observés chez 144/961 (15%) des patients du groupe tolvaptan et 21/483 (4,3%) du groupe placebo.

Dans l'étude TEMPO 4:4, au moment de l'analyse intermédiaire, 94,8% des patients traités par tolvaptan dans TEMPO 3:4 et 98,1% des patients ayant reçu du placebo ont présenté au moins un événement indésirable.

L'incidence des événements indésirables graves était similaire entre les deux bras (respectivement 22,5% et 22,0%).

Le risque d'élévation en ALAT a été multiplié par 2,5 à l'initiation du traitement par tolvaptan (entre 0 et 9 mois) dans TEMPO 3:4, et dans TEMPO 4:4 pour les patients non prétraités.

8.2.2 Données issues des PSUR

L'analyse du rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) déposé par le laboratoire couvrant la période du 19 mai 2013 au 18 mai 2014, permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à 16 667 patients/année.

Toxicité hépatique : Sur la période considérée par ce PSUR (du 19 mai 2013 au 18 mai 2014), une analyse de la toxicité hépatique a été réalisée. Au 31 mars 2014, 1 275 patients avaient reçu du HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 2 modifié le 20/01/2016

tolvaptan durant la « période de susceptibilité » de 18 mois et il a été observé selon un comité de revue indépendant (CRI):

- 35 effets indésirables hépatiques,
- 16 cas d'élévation d'ALAT,
- Une incidence d'insuffisances hépatiques aiguës de 1/4 000.

Tous ces effets indésirables sont survenus dans les 12 premiers mois du traitement.

Autres signaux de tolérance :

Au cours de la période considérée par ce PSUR, 3 signaux de tolérance ont été évalués :

- 1 signal a été réfuté : thrombocytopénie,
- 1 signal précédemment identifié était toujours en cours d'évaluation : tumeurs cutanées (carcinome des cellules basales),
- 1 signal nouvellement identifié était en cours d'évaluation : pancytopénie.

8.2.3 Données issues du RCP

Selon le RCP :

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et attendus sur le plan pharmacodynamique sont la soif, la polyurie, la nycturie et la pollakiurie, qui surviennent chez environ 55 %, 38 %, 29 % et 23 % des patients, respectivement. Le tolvaptan a par ailleurs été associé à des augmentations idiosyncrasiques des taux sanguins d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase (ALAT et ASAT), avec de rares cas d'augmentation concomitante de la bilirubine totale (BT). ».

« Description des effets indésirables particuliers : Pour limiter le risque d'atteinte hépatique significative ou irréversible, un dosage sanguin des transaminases hépatiques est requis avant l'initiation du traitement par Jinarc, puis mensuellement pendant 18 mois et tous les 3 mois par la suite (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables les plus fréquents sont liés à la perte d'eau. Il est donc essentiel que les patients aient accès à l'eau et puissent boire en quantités suffisantes. Le bilan volémique des patients prenant du tolvaptan doit être surveillé pour prévenir toute déshydratation (voir rubrique 4.4). »

8.2.4 Données issues du PGR

Risques importants identifiés :

- Déplétion volémique et déshydratation
- Déshydratation associée à un dysfonctionnement rénal
- Correction trop rapide de la natrémie et séquelles neurologiques (encéphalopathie, démyélinisation osmotique)
- Hyper/hypoglycémie
- Hyperuricémie, goutte
- Hyperkaliémie chez des patients insuffisants cardiaques
- Interaction avec les inhibiteurs CYP3A4
- Interaction avec les antagonistes des récepteurs de la vasopressine
- Interaction pharmacodynamique du tolvaptan et administration concomitante de diurétiques menant à une déshydratation et à un dysfonctionnement rénal
- Anaphylaxie

Risques potentiels importants :

- Rétention urinaire aiguë (chez les patients avec une obstruction des voies urinaires)
- Réactions allergiques cutanées
- Augmentation de la pression oculaire/glaucome
- Interaction du tolvaptan et des substances augmentant la kaliémie
- Interaction pharmacodynamique du tolvaptan et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion pouvant mener à une déshydratation et à un dysfonctionnement rénal

- Interaction pharmacodynamique du tolvaptan et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine pouvant mener à une déshydratation et à un dysfonctionnement rénal
- Interaction du tolvaptan et de l'administration concomitante de la warfarine et des antiagrégants plaquettaires chez des patients insuffisants cardiaques
- Arythmie cardiaque secondaire à des modifications électrolytiques chez des patients insuffisants cardiaques
- Ischémie du myocarde après le traitement chez des patients insuffisants cardiaques
- Dyspnée chez des patients insuffisants cardiaques
- Hypercoagulation (attaque cardiaque, infarctus du myocarde) chez des patients insuffisants cardiaques
- Saignement gastro-intestinal chez des patients cirrhotiques
- Lésion hépatique chez des patients souffrant d'hyponatrémie
- Tératogénicité

Risques nécessitant une évaluation supplémentaire :

- Données pédiatriques
- Données relatives à la grossesse
- Données relatives à l'allaitement
- Utilisation hors AMM
- Utilisation chez des patients en insuffisance hépatique

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de tolvaptan repose principalement sur les résultats d'une étude de phase III (TEMPO 3:4) dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité du tolvaptan au placebo en termes de taux annuel d'augmentation du volume rénal chez 1 445 patients avec PKRAD suivis pendant 3 ans et d'une étude de suivi en ouvert de l'étude précitée (TEMPO 4:4) pour laquelle seuls des résultats intermédiaires sont disponibles.

Principaux résultats d'efficacité

Dans l'étude TEMPO 3:4, après 3 ans de traitement, le volume rénal total a été significativement moins augmenté dans le groupe tolvaptan que dans le groupe placebo : 2,78% (5,66) versus 5,61% (5,33), différence -2,708% [-3,269 ; -2,147], $p < 0,0001$.

De même une réduction de la survenue d'un premier événement lié à la progression clinique de la PKRAD (critère secondaire combiné) a été observé : HR 0,87 [0,78 ; 0,97], $p = 0,01$.

La progression clinique de la PKRAD appréciée par le critère composite était liée aux modifications de la fonction rénale et des douleurs rénales.

La pente de la courbe de fonction rénale (appréciée par le ratio 1/créatinine plasmatique) différait de façon significative entre le groupe tolvaptan ($- 2,61 \text{ mg/ml/an}^{-1}$) comparativement au groupe placebo ($-3,81 \text{ mg/ml/an}^{-1}$) ; différence de $1,20 \text{ (mg/ml/an)}^{-1}$ $p < 0.001$).

Pour les douleurs rénales le nombre d'événement était de 7/100 personnes-années dans le groupe placebo et de 5/100 personnes-années dans le groupe tolvaptan (HR : 0,64 [0,47 ; 0,89], $p = 0,007$).

L'étude de suivi en ouvert avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité à long terme (au minimum 2 ans de suivi en sus des études précédentes) en termes de VRT (critère principal). Le critère principal de jugement n'a pas été évalué lors de l'analyse intermédiaire et seuls des résultats sur les critères secondaires sont disponibles pour les 871 patients inclus. Ainsi, la réduction du déclin de la fonction rénale évaluée par le DFGe [CKD-EPI] semble persister pendant 5 ans.

Compte tenu de la méthodologie de cette étude, du fait que seuls des résultats intermédiaires sont disponibles et de l'absence de données concernant le critère principal, ces résultats ne sont pas interprétables.

Principaux résultats de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et attendus sur le plan pharmacodynamique sont la soif, la polyurie, la nycturie et la pollakiurie. Le tolvaptan a par ailleurs été associé à des augmentations idiosyncrasiques des taux sanguins d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase (ALAT et ASAT), avec de rares cas d'augmentation concomitante de la bilirubine totale (BT).

Pour limiter le risque d'atteinte hépatique significative ou irréversible, un dosage sanguin des transaminases hépatiques est requis avant l'initiation du traitement par Jinarc, puis mensuellement pendant 18 mois et tous les 3 mois par la suite. Les effets indésirables les plus fréquents sont liés à la perte d'eau. Il est donc essentiel que les patients aient accès à l'eau de boisson et puissent boire en quantités suffisantes afin de compenser la polyurie induite par le médicament. Le bilan volémique des patients prenant du tolvaptan doit être surveillé pour prévenir toute déshydratation.

Discussion

Si le tolvaptan a démontré son efficacité sur le VRT, il ne permet pas d'empêcher la croissance des kystes ni d'entraîner leur affaissement. A l'arrêt du traitement la croissance des kystes reprend. Un traitement chronique par tolvaptan est donc nécessaire alors que la sécurité d'une posologie cumulative élevée est inconnue. Dans ce contexte, l'utilisation de cette spécialité doit être limitée aux seuls patients adultes atteints de PKRAD authentifiée (critère de Ravine modifiés par Pei, histoire familiale, ou test génétique) et progresseurs et possédant des facteurs de risque identifiés d'évolution défavorable de la fonction rénale selon l'étude CRISP et les critères d'inclusion de l'étude pivot.

En termes de tolérance, il persiste des incertitudes concernant la tolérance hépatique à long terme et sur l'association aux médicaments bloqueurs du système rénine-angiotensine ; ainsi, ces effets indésirables restent suivis dans le cadre du PGR. De même, une éducation thérapeutique doit être mise en place afin de gérer les conséquences de la polyurie.

08.4 Programme d'études

Le laboratoire a précisé que l'étude TEMPO 4.4 dont seuls des résultats intermédiaires sont disponibles (cf. paragraphes précédents) est toujours en cours (résultats attendus mi-2016).

Par ailleurs, le laboratoire a indiqué l'existence d'une autre étude en cours, l'étude REPRISE dont l'objectif est de comparer l'efficacité du tolvaptan par rapport au placebo en termes de variation du DFGe chez des patients avec maladie rénale chronique de stade 2 à 4 (fin prévue 2018).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2}

Le traitement des patients présentant une polykystose rénale repose sur la prévention des complications de la maladie et la protection de la fonction rénale :

- la prise en charge des symptômes et des complications rénales et extra-rénales,
- la réduction des risques cardiovasculaires repose essentiellement sur le contrôle de la pression artérielle (IEC, sartans, en première intention, bêtabloquants ou diurétiques ; la normalisation tensionnelle exerçant par ailleurs un effet de néphroprotection), les mesures hygiéno-diététiques, etc...

Aucun traitement destiné à ralentir la progression de la PKRAD n'est actuellement disponible hormis la dialyse ou la greffe au stade ultime d'insuffisance rénale terminale.

Place de JINARC (tolvaptan) dans la stratégie thérapeutique :

JINARC est indiqué pour ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) chez l'adulte atteint d'une maladie rénale chronique (MRC) de stade 1 à 3 à l'initiation du traitement.

JINARC est le premier médicament à visée physiopathologique. S'il a démontré son efficacité sur la réduction du volume rénal total (VRT), il ne permet pas d'empêcher la croissance des kystes ni d'entraîner leur affaissement; ainsi l'arrêt du traitement conduit à une reprise du développement des kystes. Un traitement chronique par tolvaptan est donc nécessaire alors que la sécurité d'une posologie cumulative élevée est inconnue.

Dans ce contexte, l'utilisation de cette spécialité doit être limitée aux seuls patients avec un DFG > 30 ml/min/1,73 m² et avec une néphromégalie importante associée à un risque de perte de fonction rénale (un volume rénal ajusté à la taille > 600 ml/m à l'IRM ; ≥ 630 ml/m à l'échographie ou une longueur des reins > 16,7 cm à l'IRM ; > 16,8 à l'échographie.) et des signes d'évolution rapide de la maladie tels que la présence de manifestations cliniques (douleurs rénales, ou hémorragie ou infection intra-kystique, hématurie macroscopique) ou une perte significative du DFG d'au moins 5 ml/min/an (appréciée par les formules du MDRD, CKD-EPI ou par la clairance de la créatinine).

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est une néphropathie caractérisée par le développement de kystes qui peut engager le pronostic vital du patient du fait de la surmortalité, notamment cardiovasculaire, de l'insuffisance rénale terminale et de ses complications.

► L'efficacité du tolvaptan a été démontrée en termes de réduction du volume rénal total par rapport au placebo mais le tolvaptan ne permet pas d'affaiblir totalement les kystes ; ainsi l'arrêt du traitement conduit à une reprise du développement des kystes. L'intérêt du tolvaptan sur la fonction rénale n'a été évalué qu'en tant que critère secondaire et à 3 ans.

En termes de tolérance, il persiste des incertitudes concernant la tolérance hépatique à long terme ; ainsi, ces effets indésirables restent suivis dans le cadre du PGR. De même, une éducation thérapeutique doit être mise en place afin de gérer les conséquences de la polyurie.

Compte tenu de ces éléments, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est modéré.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif de la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la PKRAD.

► Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

► Intérêt de santé publique :

La polykystose rénale dominante est une maladie héréditaire, non rare (prévalence estimée à 1/1000 – Source Orphanet), entraînant des conséquences graves par atteinte rénale progressive (hématurie macroscopique, hémorragie intra-kystique, hypertension artérielle, infections des kystes et insuffisance rénale chronique). Le fardeau de santé publique associé à cette pathologie est modéré.

Le développement de traitements médicamenteux dans cette pathologie ne bénéficiant jusqu'alors d'aucun traitement spécifique ralentissant sa progression s'intègre au Plan National « Maladies Rares » 2005-2008 (Axe 7) et constitue un besoin de santé publique.

Au vu des résultats des études versus placebo, en particulier ceux portant sur la survenue d'événements liés à la progression clinique de la PKRAD (principal critère secondaire composite incluant critères biologiques et symptomatologiques) et sur l'évolution de fonction rénale (débit de filtration glomérulaire), il est attendu un impact faible du tolvaptan sur la morbidité des patients traités. En l'absence de données, l'impact sur la mortalité et la qualité de vie ne peut être quantifié. Il n'est pas attendu d'impact de JINARC sur l'organisation des soins. La transposabilité des données apparaît à l'heure actuelle difficile à établir du fait du délai court de suivi des patients par rapport à la durée d'évolution de cette pathologie.

JINARC apporte une réponse au besoin de santé publique identifié. Cette réponse est partielle. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité JINARC dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par JINARC (tolvaptan) est modéré, uniquement chez les patients adultes atteints de PKRAD authentifiée (critère de Ravine modifiés par Pei, histoire familiale, ou test génétique) et progressseurs c'est-à-dire avec :

- un DFG > 30 ml/min/1,73 m²

et

- une néphromégalie importante associée à un risque de perte de fonction rénale c'est-à-dire :

- un volume rénal ajusté à la taille > 600 ml/m à l'IRM ; ≥ 630 ml/m à l'échographie,

ou

- une longueur des reins > 16,7 cm à l'IRM ; > 16,8 cm à l'échographie.

et

- des signes d'évolution rapide de la maladie tels que :

- la présence de manifestations cliniques (douleurs rénales, ou hémorragie ou infection intra-kystique, hématurie macroscopique)

ou

- une perte significative du DFG d'au moins 5 ml/min/an (appréciée par les formules du MDRD, CKD-EPI ou par la clairance de la créatinine).

► Taux de remboursement proposé : 30 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

JINARC apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients adultes atteints de PKRAD authentifiée (critère de Ravine modifiés par Pei, histoire familiale, ou test génétique) et progressseurs c'est-à-dire avec :

- un DFG > 30 ml/min/1,73 m²

et

- une néphromégalie importante associée à un risque de perte de fonction rénale c'est-à-dire :

- un volume rénal ajusté à la taille > 600 ml/m à l'IRM ; ≥ 630 ml/m à l'échographie,

ou

- une longueur des reins > 16,7 cm à l'IRM ; > 16,8 cm à l'échographie.

et

- des signes d'évolution rapide de la maladie tels que :

- la présence de manifestations cliniques (douleurs rénales, ou hémorragie ou infection intra-kystique, hématurie macroscopique)

ou

- une perte significative du DFG d'au moins 5 ml/min/an (appréciée par les formules du MDRD, CKD-EPI ou par la clairance de la créatinine).

010.3 Population cible¹

La population cible de JINARC (tolvaptan) correspond aux patients adultes atteints d'une PKRAD et progressseurs.

Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

- la prévalence de la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est estimée à 4/10 000 ce qui rapporté à la population adulte française représente environ 27 000 patients.
- Selon les experts, la proportion de patients progressseurs représente environ 20% de cette population, soit environ 5 000 patients.

On ne connaît pas dans cette population la proportion de patients ayant un DFG < 30 ml/mn/1,73m².

Estimation

La population cible peut être ainsi estimée à environ 5 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.

► Demandes de données

La Commission souhaite connaître les caractéristiques des patients traités afin de savoir si les critères de mise sous traitement sont respectés. Elle souhaite de plus des données en conditions réelles d'utilisation montrant l'efficacité du tolvaptan sur des critères cliniques telle la progression de l'IRC ou vers la greffe. Elle souhaite donc que des données soient collectées avec les objectifs suivants :

- Description des caractéristiques des patients mis sous traitement,
- Proportion de patients évoluant vers l'insuffisance rénale chronique avancée et terminale, la greffe rénale, avec un suivi des variations de la créatinine plasmatique.