

JINARC^{MC} – Maladie polykystique rénale autosomique dominante

Avis transmis au ministre en juillet 2018

Marque de commerce : Jinarc

Dénomination commune : Tolvaptan

Fabricant : Otsuka Can

Forme : Comprimé

Teneurs : 45 mg et 15 mg, 60 mg et 30 mg, 90 mg et 30 mg

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Jinarc^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement la maladie polykystique rénale autosomique dominante (MPRAD).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tolvaptan est un antagoniste sélectif des récepteurs V2 de la vasopressine aussi appelée hormone antidiurétique (ADH). En inhibant la liaison de la vasopressine au récepteur V2 dans le rein, il abaisse l'activité de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) dans les cellules épithéliales du rein, diminuant ainsi le taux de croissance des kystes et, par le fait même, celui du volume rénal total. Il est indiqué « pour ralentir la progression de l'hypertrophie des reins chez les patients atteints de la maladie polykystique rénale autosomique dominante (MPRAD) ». Actuellement, aucun médicament n'est inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Il s'agit de la troisième évaluation de Jinarc^{MC} par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Février 2016 [Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique](#)

Juin 2016 [Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Dans les évaluations précédentes, la valeur thérapeutique du tolvaptan n'a pas été reconnue pour le traitement de la MPRAD. Ces évaluations étaient basées principalement sur l'étude TEMPO 3:4 (Torres 2012) ainsi que sur une analyse *post hoc* de cette étude (Torres 2016). Les résultats de l'étude principale montrent, après trois ans de traitement, que le tolvaptan comparativement au placebo ralentit modestement la croissance annuelle du volume rénal total ainsi que le déclin de la fonction

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

rénale. Toutefois, ces données cliniques n'avaient pas permis de déterminer si les effets du tolvaptan se maintiennent à long terme, ni si le tolvaptan prolonge le délai gagné avant l'atteinte de l'insuffisance rénale terminale (IRT).

Dans la seconde évaluation, la faible qualité des données de l'analyse *post hoc* n'avait pas permis de circonscrire une population pour laquelle le tolvaptan pourrait engendrer plus de bénéfices par rapport à l'ensemble de la population atteinte de MPRAD. De plus, il n'y avait pas de données de qualité de vie des patients qui auraient permis de prendre en considération les effets indésirables incommodes. Les données sur l'évaluation de la douleur n'ont pas été retenues, car elles provenaient d'un indice composite. Ainsi, les principales préoccupations de l'INESSS concernant le maintien de l'efficacité à long terme ainsi que le délai gagné avant l'atteinte de l'IRT demeuraient.

Dans les présents travaux, les études TEMPO 4:4 (Torres juillet 2017), REPRISE (Torres novembre 2017) ainsi que celles de Casteleijn (2017) et de Devuyst (2017) ont été retenues.

L'essai TEMPO 4:4 est une étude multicentrique de phase III, à devis ouvert. D'une durée de deux ans, elle constitue la prolongation de l'étude TEMPO 3:4. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du tolvaptan chez des adultes atteints de MPRAD. Les 871 participants de cette étude, soit environ 92 % des sujets ayant complété TEMPO 3:4, devaient avoir un débit de filtration glomérulaire estimé à 30 ml/min/1,73 m² ou plus. Tous les sujets ont reçu le tolvaptan deux fois par jour jusqu'à un maximum de 90 mg le matin et 30 mg en fin d'après-midi, selon la tolérance. Ainsi, les personnes qui recevaient antérieurement un placebo ont été traitées. Le paramètre d'évaluation principal est le maintien de la différence sur la croissance du volume rénal total entre les deux groupes par rapport aux valeurs de base dans l'étude TEMPO 3:4. L'analyse a été réalisée d'après un modèle mixte de mesures répétées selon une séquence dégressive prédéfinie. Les principaux résultats de cette prolongation sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude TEMPO 4:4 (Torres juillet 2017)

Paramètre d'évaluation ^a (résultat à deux ans)	Tolvaptan→Tolvaptan (n = 505)	Placebo→Tolvaptan (n = 267)	Différence ou Valeur-p
Croissance du volume rénal total ^b	29,9 %	31,6 %	p = 0,38
Débit de filtration glomérulaire ^{c,d} (ml/min/1,73 m ²)	n.d.	n.d.	3,15, p < 0,001

n.d. : Non disponible.

a Résultats par rapport à la valeur initiale de l'étude TEMPO 3:4.

b Différence de la moyenne des moindres carrés du volume rénal total entre la dernière année évaluée et les valeurs de base.

c Évalué par le débit de filtration glomérulaire des patients, qui est estimé à partir de la créatinémie par l'équation CKD-EPI (*Chronic Kidney Epidemiology Collaboration*).

d Données exploratoires.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de faible qualité méthodologique. Il s'agit d'une étude de prolongation dont la mise en place a été retardée. C'est pourquoi l'ensemble des participants n'a pas reçu de traitement pendant une période d'attente dont la durée moyenne a été 81 jours. Il est impossible d'évaluer l'effet de l'arrêt du traitement sur l'ensemble des résultats.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- La répartition aléatoire des sujets dans TEMPO 4:4 n'est pas maintenue. Les hommes étaient surreprésentés par rapport aux femmes dans le groupe ayant continué le tolvaptan. Il y a également eu plus d'abandons du côté des femmes, ce qui a accru cette disparité. Or, chez les hommes, la croissance du volume rénal total est plus rapide.
- Le pourcentage d'abandon diffère de façon importante entre les deux groupes. Il est d'environ 9 % dans le groupe ayant continué le tolvaptan et de 18 % dans le groupe transféré au tolvaptan.
- L'absence d'un groupe placebo ne permet pas d'évaluer adéquatement l'effet du tolvaptan sur l'évolution de la maladie.
- À l'instar de l'étude TEMPO 3:4, les sujets ne sont pas nécessairement représentatifs de l'ensemble de la population atteinte de la MPRAD, ce qui crée un doute quant à la possibilité d'extrapoler les résultats chez des patients ayant un débit de filtration glomérulaire plus faible et un volume rénal plus élevé.
- La participation des patients à cette étude de prolongation était optionnelle et varie selon les sites. Les patients japonais (13 % des sujets de TEMPO 3:4) n'y ont pas participé.

Les résultats montrent qu'après une période de traitement de deux ans, aucune différence n'est constatée entre les deux groupes quant à la croissance du volume rénal total. Les auteurs avaient présumé que le tolvaptan modifierait le cours de la maladie et que la différence observée entre les deux groupes dans l'étude TEMPO 3:4 se maintiendrait. Puisque l'objectif principal n'est pas atteint, les objectifs secondaires ne sont présentés qu'à titre exploratoire. Ainsi, bien que la variation du débit de filtration glomérulaire semble moins prononcée dans le groupe ayant continué le tolvaptan par rapport à l'autre groupe, ce résultat ne peut être pris en considération. En raison des nombreuses limites relevées, les résultats ne peuvent être retenus afin d'évaluer le maintien de l'effet du tolvaptan sur l'évolution de la MPRAD.

Les abandons liés à un effet indésirable sont plus importants dans le groupe transféré au tolvaptan (15 %) comparativement au groupe l'ayant continué (5 %). Les effets indésirables liés à l'aquarèse (polyurie, nocturie, bouche sèche et polydipsie) ont été les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes. L'élévation de plus de trois fois la valeur normale supérieure des transaminases est survenue chez 4 % des sujets transférés au tolvaptan, comparativement à environ 3 % des sujets du groupe l'ayant poursuivi. Toutefois, ces anomalies enzymatiques disparaissent lorsque le tolvaptan est cessé.

L'essai REPRISE est une étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée d'un an. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du tolvaptan comparativement à celles d'un placebo chez des adultes atteints de MPRAD à un stade avancé. Les patients devaient être âgés de 18 à 55 ans et avoir un débit de filtration glomérulaire estimé entre 25 et 65 ml/min/1,73 m² ou être âgés de 56 à 65 ans, avoir un débit de filtration glomérulaire estimé entre 25 et 44 ml/min/1,73 m² ainsi qu'un déclin de plus de 2 ml/min/1,73 m² du débit de filtration glomérulaire par année. Une période de huit semaines était prévue initialement, afin d'exclure les patients qui ne toléraient pas le traitement ou qui ne répondaient plus aux critères d'admissibilité. Par la suite, les 1 370 patients qui ont terminé cette étape ont été répartis selon le stade de la maladie pour recevoir, le matin et en fin d'après-midi, le tolvaptan à la dose maximale tolérée ou un placebo. Le paramètre d'évaluation principal est la variation du débit de filtration glomérulaire estimé lors de la période de suivi, par rapport aux valeurs de base. Les principaux résultats selon l'analyse sur la population en intention de traitement ajustée, sont les suivants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude REPRISE (Torres novembre 2017)

Paramètre d'évaluation (résultat à un an)	Tolvaptan	Placebo	Différence (IC 95%) valeur p
POPULATION TOTALE	n = 668	n = 663	
Variation du débit de filtration glomérulaire ^a (ml/min/1,73 m ²)	-2,34 (-2,81 à -1,87)	-3,61 (-4,08 à -3,14)	1,27 (0,86 à 1,68) p < 0,001
Déclin du débit de filtration glomérulaire ^b (ml/min/1,73 m ²)	-3,16 (-3,43 à -2,89)	-4,17 (-4,45 à -3,89)	1,01 (0,62 à 1,40) p < 0,001
ANALYSE DE SOUS-GROUPES			
Variation du débit de filtration glomérulaire ^a (ml/min/1,73 m ²)			
– Stade 2 ^c	-2,81 (n = 31)	-4,65 (n = 38)	1,84 p = 0,14
– Stade 3a ^d	-2,13 (n = 206)	-4,49 (n = 196)	2,36 p < 0,001
– Stade 3b ^e	-3,20 (n = 294)	-3,99 (n = 304)	0,78 p = 0,008
– Stade 4 ^f	-3,80 (n = 137)	-4,60 (n = 125)	0,81 p = 0,02

IC95 : Intervalle de confiance 95 %.

a La filtration glomérulaire est estimée à partir de la créatinémie avec l'équation CKD-EPI (*Chronic Kidney Epidemiology Collaboration*).

b Calculé selon la pente de la variation du débit de filtration glomérulaire estimé et ajusté pour la période de participation de chaque sujet et annualisé.

c Correspondant à un débit de filtration glomérulaire de 60 à 89 ml/min/1,73 m².

d Correspondant à un débit de filtration glomérulaire de 45 à 59 ml/min/1,73 m².

e Correspondant à un débit de filtration glomérulaire de 30 à 44 ml/min/1,73 m².

f Correspondant à un débit de filtration glomérulaire de 15 à 29 ml/min/1,73 m².

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est relativement de bonne qualité méthodologique. Le nombre de sujets est acceptable, la répartition aléatoire est adéquate et la population est comparable entre les groupes. L'analyse de sous-groupes était préspecifiée. Toutefois, des paramètres d'évaluation de l'efficacité jugés pertinents sont absents et la durée de l'étude est courte.
- Les patients étaient âgés en moyenne de 47 ans et le débit moyen de filtration glomérulaire était de 41 ml/min/1,73 m².
- Contrairement à TEMPO 3:4, cette étude incluait des patients ayant une clairance de la créatinine estimée inférieure à 60 ml/min/1,73 m². Ainsi, la population étudiée est plus représentative de l'ensemble des patients atteints de la MPRAD au Québec, en particulier ceux dont la maladie est à un stade plus avancé.
- Aucune mesure du volume rénal total n'a été réalisée. Il s'agit pourtant d'un paramètre d'évaluation important dans l'évolution de cette maladie.
- Aucune mesure de la qualité de vie n'a été effectuée, ce qui aurait été souhaitable puisque la MPRAD présente de nombreuses complications et que le tolvaptan entraîne des effets indésirables incommodes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- La durée d'un an n'est pas suffisante pour déterminer si les effets du tolvaptan sur le débit de filtration glomérulaire se maintiennent dans le temps. De plus, on ne peut évaluer le temps gagné avant l'atteinte d'une IRT.
- L'exclusion des patients qui ne toléraient pas le tolvaptan durant la période initiale de huit semaines jette un doute sur l'appréciation des effets indésirables.

À un an, les résultats démontrent que le tolvaptan diminue davantage la variation du débit de filtration glomérulaire chez les patients atteints de MPRAD à un stade modéré à avancé, comparativement au placebo. Cette différence est jugée cliniquement significative, mais modeste. De plus, pendant les premiers mois de traitement, l'effet sur le débit de filtration glomérulaire peut être davantage imputable aux modifications hémodynamiques produites par le tolvaptan comparativement aux années subséquentes. Ce phénomène pourrait expliquer en partie l'effet néphroprotecteur de ce traitement. Une analyse de sous-groupe semble montrer des bénéfices plus grands chez certains patients, dont ceux qui présentent une insuffisance rénale de stade 3a. Toutefois, il est difficile de tirer des conclusions de cette analyse puisque certains groupes sont sous-représentés et que la durée de l'étude n'est que d'un an. Ainsi, on ne peut identifier les patients atteints de MPRAD qui bénéficieraient le plus d'un traitement avec le tolvaptan.

Les abandons liés à un effet indésirable sont plus importants dans le groupe qui recevait le tolvaptan (10 %) comparativement au groupe placebo (2 %). Les effets indésirables liés à l'aquarèse ont été plus fréquemment rapportés chez les patients qui prenaient le tolvaptan (2 %) par rapport à ceux du groupe placebo (0,1 %). L'élévation de plus de trois fois la valeur supérieure normale des transaminases est survenue chez environ 6 % des sujets du groupe tolvaptan, comparativement à environ 1 % des sujets du groupe placebo. Toutefois, on ne peut généraliser ces résultats à l'ensemble de la population atteinte de MPRAD puisque les patients qui ne toléraient pas le traitement n'ont pas été inclus.

L'essai de Casteleijn est une analyse exploratoire *post hoc* des données de TEMPO 3:4. L'objectif principal consiste en la comparaison de l'incidence d'un premier événement de douleur rénale aiguë dans le groupe tolvaptan par rapport à celle du groupe placebo. La douleur est évaluée en fonction de l'intensité de l'intervention requise pour la contrôler. Ainsi, cinq classes d'intervention ont été constituées. La première consistait en la prescription d'acétaminophène, alors que la dernière impliquait une hospitalisation ou une intervention invasive. Les résultats laissent croire que, dans l'ensemble, les sujets qui recevaient le tolvaptan ont une incidence moins grande d'événements douloureux que ceux qui recevaient un placebo. Toutefois, les caractéristiques de la population étudiée ne sont pas représentatives de celle de l'ensemble de la population atteinte de MPRAD puisque leur fonction rénale correspond aux premiers stades de l'insuffisance rénale. De plus, ces données proviennent d'un indice composite analysé à titre d'objectif secondaire et non d'un paramètre d'évaluation spécifique de la douleur. Par conséquent, la qualité méthodologique de cette analyse est jugée de faible niveau de preuve et les résultats ne peuvent être retenus.

L'essai de Devuyst est une analyse exploratoire *post hoc* des données de TEMPO 3:4 et de TEMPO 4:4. Le but est d'évaluer l'effet des symptômes liés à l'aquarèse sur la décision d'un patient de cesser ou non son traitement. Trois sous-populations ayant présenté ce type d'effets indésirables ont été examinées, soit les patients qui ont poursuivi leur traitement, ceux qui ont cessé leur traitement en raison d'effets liés à l'aquarèse et ceux qui ont cessé leur traitement pour toute autre raison. Les résultats portent à

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

croire qu'une majorité des sujets seraient prêts à tolérer leur traitement pour le reste de leur vie. Cependant, cette étude est de faible niveau de preuve et la population étudiée n'est pas représentative de celle de l'ensemble de la population atteinte de MPRAD. Par conséquent, les conclusions ne peuvent être retenues.

Besoin de santé

La MPRAD est une maladie systémique associée à une gamme de manifestations cliniques dont les principales sont rénales. Ainsi, la fatigue, les douleurs abdominales, les calculs rénaux ou les infections urinaires sont fréquemment rapportés par les patients. Les premiers symptômes apparaissent entre l'âge de 30 et 50 ans. Ceux-ci limitent la participation des patients aux activités de la vie quotidienne et domestique. Lorsqu'interrogés, les patients mentionnent qu'ils ressentent beaucoup d'inquiétudes pour leur avenir et celui de leurs proches. En effet, étant donné le caractère héréditaire de la MPRAD, les personnes affectées ont souvent été témoins de la détérioration de la qualité de vie d'un proche parent. La situation des aidants naturels est également difficile en raison des conséquences financières, des questions d'intimité, du changement du mode de vie, des problèmes physiques ainsi que de la crainte et de l'inquiétude que suscite la maladie de leur proche.

Lorsque l'insuffisance rénale est amorcée, le débit de filtration glomérulaire diminue rapidement et conduit le patient à l'IRT. La dialyse ou la greffe rénale doivent être alors envisagées. Actuellement, aucun traitement visant la progression de la maladie n'est inscrit sur les listes. Le traitement repose essentiellement sur le contrôle et la gestion des symptômes ou complications de la maladie. Ainsi, le tolvaptan représente le seul traitement qui pourrait permettre de ralentir l'évolution de cette maladie.

Toutefois, les données évaluées ne permettent pas de démontrer que ce médicament pourrait retarder l'IRT ou même la prévenir. De plus, son effet sur la qualité de vie n'est pas connu. Par ailleurs, certaines préoccupations demeurent concernant les effets indésirables liés à l'aquarèse, car ils peuvent affecter le quotidien des patients. Bien que l'INESSS soit interpellé par le contexte spécifique de cette maladie ainsi que par l'absence de traitement disponible pour ces patients, la qualité de la preuve disponible, le doute sur la persistance de l'effet ainsi que le profil d'effets indésirables ne permettent pas de croire que le tolvaptan pourrait combler ce besoin de santé important.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que le tolvaptan ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la MPRAD.

Motifs de la position majoritaire

- Les nouvelles données soumises ne permettent pas de répondre aux préoccupations quant au maintien de l'effet du médicament à plus long terme et le temps gagné avant l'atteinte de l'IRT.
- Les résultats des études TEMPO 4:4 et REPRISE ne permettent pas de circonscrire une population pour laquelle le médicament pourrait engendrer plus de bénéfices par rapport à l'ensemble de la population atteinte de la MPRAD.
- Les nouvelles données concernant la qualité de vie et la douleur sont de faible niveau de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

preuve et leurs résultats ne peuvent être retenus.

- Le besoin de santé est considéré comme important, mais les données évaluées ne permettent pas de croire que le tolvaptan le comblerait.

Motifs de la position minoritaire

- Bien que les nouvelles données cliniques soumises ne permettent pas de répondre aux préoccupations soulevées par l'INESSS lors de l'évaluation précédente, notamment en ce qui a trait au maintien de l'effet à long terme et aux bénéfices sur la douleur et la qualité de vie, l'importance du besoin de santé et les données expérientielles qui en témoignent, permettent de compenser les importantes incertitudes associées aux données évaluées.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Casteleijn NF, Blais JD, Chapman AB, et coll.** Tolvaptan and kidney pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: secondary analysis from a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2017;69:210-9.
- **Devuyst O, Chapman AB, Shoaf SE, et coll.** Tolerability of aquaretic-related symptoms following tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: results from TEMPO 3:4. *Kidney Int Rep* 2017;2:1132-40.
- **Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et coll.** Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-18.
- **Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et coll.** Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(7):1262-75.
- **Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et coll.** Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease THE REPRISÉ STUDY. *N Engl J Med* 2017;377:1930-42.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).