

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

JINARC (tolvaptan), antagoniste de la vasopressine

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge des adultes atteints de polykystose rénale autosomique dominante évolutive.

L'essentiel

- ▶ JINARC a l'AMM 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'instauration du traitement, avec des signes d'évolution rapide de la maladie.
- ▶ Il réduit le volume rénal total mais 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.
- ▶ Son utilisation doit être limitée aux seuls adultes atteints de PKRAD authentifiée (critères de Ravine modifiés par Pei, histoire familiale, ou test génétique), progresseurs et à risque d'évolution défavorable de la fonction rénale.
- ▶ Il persiste des incertitudes concernant la tolérance hépatique à long terme et sur les conséquences d'une association aux médicaments bloquant le système rénine-angiotensine.

Stratégie thérapeutique

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. Au stade d'insuffisance rénale terminale, la dialyse ou la greffe sont proposés.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

JINARC doit être limité aux seuls patients avec un DFG > 30 ml/min/1,73 m² et 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 cm à l'échographie) et des signes d'évolution rapide de la maladie telle 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).

Données cliniques

- Une étude, réalisée chez 1 445 patients avec PKRAD suivis pendant 3 ans, a montré l'efficacité du tolvaptan versus placebo. Le volume rénal total a été le critère de jugement principal. 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 observée : 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.

- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la soif, la polyurie, la nycturie et la pollakiurie. Le tolvaptan a par ailleurs été associé à des augmentations des taux sanguins d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase (ALAT et ASAT), avec de rares cas d'augmentation concomitante de la bilirubine totale.
- Pour limiter le risque d'atteinte hépatique significative ou irréversible, un dosage sanguin des transaminases hépatiques est requis avant l'instauration 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 puissent boire en quantité suffisante afin de compenser la polyurie induite par le médicament. Le bilan volémique des patients prenant du tolvaptan doit être surveillé pour prévenir toute déshydratation.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle
- Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en néphrologie
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par JINARC est modéré, uniquement chez les patients adultes atteints de PKRAD authentifiée (critères de Ravine modifiés par Pei, histoire familiale, ou test génétique) et progressifs, 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).
- JINARC apporte une amélioration du service médical rendu** (ASMR IV, mineure) chez les patients précités.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 2 décembre 2015 (CT-14555) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »