

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

JINARC (tolvaptan), antagoniste de la vasopressine



Intérêt clinique modéré dans la prise en charge des adultes atteints de polykystose rénale autosomique dominante évolutive et progrès thérapeutique mineur dans la stratégie thérapeutique, y compris chez les patients de stade 4 avec DFG > 25 mL/min/1,73 m².

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 4 à l'instauration du traitement, avec des signes d'évolution rapide de la maladie.
- ▶ Son efficacité a été démontrée versus placebo dans 2 études randomisées, en double aveugle, l'une incluant des patients de stade 1 à 3, et l'autre incluant des patients de stade 2 à 4 de MRC.
- ▶ Les limites de l'efficacité du traitement ont été mentionnées dans l'avis initial du 2 décembre 2015 à savoir que le tolvaptan ne permet pas d'empêcher la croissance des kystes ni d'entraîner leur affaissement. A l'arrêt du traitement la croissance des kystes reprend.

Indications préexistantes*

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.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement des patients ayant une polykystose rénale repose sur la prévention des complications de la maladie et la protection de la fonction rénale :
 - o la prise en charge des symptômes et des complications rénales et extra-rénales,
 - o 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 du médicament dans la stratégie thérapeutique

JINARC est le seul médicament à visée physiopathologique indiqué dans la PKRAD chez l'adulte atteint de MRC avec DFG > 25 mL/min/1,73 m², il doit être réservé aux patients progressseurs selon les critères suivants :

- o 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, hémorragie intra-kystique, infection intra-kystique, hématurie macroscopique, hypertension artérielle avant 35 ans, complications urologiques avant 35 ans) ou une perte significative du DFG d'au moins 3,5 mL/min/an.

* Cette synthèse comprend également une réévaluation dans ces indications.

Données cliniques

- Les résultats d'une étude de suivi (TEMPO 4 :4) sont présentés uniquement de manière descriptive étant donné ses nombreuses limites : non-randomisée, ouverte, sans calcul du nombre de patients nécessaires. Les patients pouvaient être inclus après avoir participé à TEMPO 3 :4, ou à condition notamment d'avoir terminé avec succès l'une des études de phase I, II ou III réalisées avec le tolvaptan, et d'avoir un DFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m². Le nombre total de patients inclus dans l'analyse d'efficacité, était de 871. La variation du volume rénal total (VRT) évaluée à 24 mois après la fin de l'étude initiale (TEMPO 3 :4) a été augmentée de 29,85 % chez les patients traités précocement par tolvaptan (5 ans au total) et augmenté de 31,56 % chez les patients traités tardivement (2 ans au total), soit une différence non significative de -1,70 % (IC95 % = [-5,529 ; 2,121]). On ne dispose pas des données d'efficacité concernant spécifiquement le sous-groupe des stades 4 dont le nombre était très limité.
- L'étude REPRISE de phase 3b, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle a montré une différence de variation du DFGe annualisé de 1,271 mL/min/1,73m² (IC95%= [0,859; 1,684] p < 0,001), statistiquement significative en faveur de tolvaptan par rapport au placebo chez des patients ayant une maladie rénale chronique de stade 2, de stade 3 ou de stade 4 précoce (DFGe compris entre 25 et 30 mL/min/1,73 m²). Le nombre de patients inclus de stade 4 précoce avec un DFGe compris entre 25 et 30 mL/min/1,73 m² était de 267/ 1370 (19,5 %).
- Des incertitudes persistent concernant la tolérance hépatique à long terme et le risque d'aggravation de l'insuffisance rénale en cas d'association aux médicaments bloqueurs du système rénine-angiotensine.

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 avec une MRC avec un DFG > 25 mL/min/1,73 m² et progresseurs selon les critères suivants :
 - o 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.
 - o et des signes d'évolution rapide de la maladie tels que : la présence de manifestations cliniques (douleurs rénales, hémorragie intra-kystique, infection intra-kystique, hématurie macroscopique, hypertension artérielle avant 35 ans, complications urologiques avant 35 ans) ou une perte significative du DFG d'au moins 3,5 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) dans la stratégie thérapeutique actuelle chez les patients précités.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital dans un périmètre restreint.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 10 juillet 2019 (CT-17491) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 »