HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

# COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

## Avis
## 10 juillet 2019

*Date d'examen par la Commission : 22 mai 2019*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 5 juin a fait l'objet d'observations écrites examinées le 10 juillet 2019.*

## *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 | **C03XA01 (antagoniste de la vasopressine)** |
| Motif de l'examen | **Extension d'indication**<br>**Réévaluation à la demande du laboratoire du périmètre du SMR[1].** |
| Listes concernées | **Sécurité Sociale** (CSS L.162-17)<br>**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 4[2] à l'initiation du traitement, avec des signes d'évolution rapide de la maladie. »** |

## *Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint*

[1] Le périmètre de l'indication remboursable de JINARC est actuellement restreint selon des critères bien précis (cf. 02 Contexte et 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS). La demande porte sur une modification des critères de définition des signes d'évolution rapide de la maladie quel que soit le stade de la maladie
[2] L'AMM antérieure était restreinte aux stades 1 à 3, désormais le stade 4 correspondant à une maladie rénale chronique sévère peut être traité par JINARC.

| | |
|---|---|
| **SMR** | **SMR modéré**, uniquement chez les patients adultes atteints de **polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) authentifiée** (critère de Ravine modifiés par Pei, histoire familiale, ou test génétique) **avec une maladie rénale chronique (MRC) avec un DFG > 25 mL/min/1,73 m$^2$ et progresseurs** selon les critères suivants :<br>- **une néphromégalie importante associée à un risque de perte de fonction rénale** c'est-à-dire :<br>• un volume rénal ajusté à la taille > 600 mL/m à l'IRM ; ≥ 630 mL/m à l'échographie,<br>ou<br>• une longueur des reins > 16,7 cm à l'IRM ; > 16,8 cm à l'échographie.<br>**et**<br>**- des signes d'évolution rapide de la maladie tels que :**<br>• 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)<br>ou<br>• 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).<br><br>Le SMR est **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans toutes les autres situations cliniques. |
| **ASMR** | **Dans la population proposée au remboursement (cf ci-dessus) prenant en compte :**<br>- **les données initiales de l'étude TEMPO 3 :4, chez les patients de stade 1 à 3 de MRC, ayant démontré un volume rénal total significativement moins augmenté après 3 ans de traitement dans le groupe tolvaptan que dans le groupe placebo, avec une différence de -2,708% (IC95%= [-3,269; -2,147], p<0,0001),**<br>- **les nouvelles données d'efficacité issues de l'étude REPRISE de bonne qualité méthodologique mais de durée de suivi limitée à 1 an, démontrant, chez des patients avec DFGe> 25 mL/min/1,73 m$^2$, une moindre dégradation du DFGe à 1 an avec JINARC qu'avec le placebo avec une différence de 1,271 mL/min/1,73 m$^2$ (IC95%= [0,859; 1,684] p < 0,001) considérée comme cliniquement pertinente,**<br>- **les données de tolérance avec les risques de déshydratation sévère, la persistance d'incertitudes 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,**<br>- **l'absence de données sur la morbi-mortalité étant donné que l'impact du traitement par tolvaptan sur la mise sous dialyse ou sur la greffe rénale n'a pas été étudié,**<br>- **l'absence de données robustes sur l'impact sur la qualité de vie des patients traités,**<br>- **le besoin médical dans la PKRAD, avec JINARC comme seul médicament ayant l'AMM,**<br>**La Commission considère que JINARC (tolvaptan) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle, y compris chez les patients de stade 4 avec DFG > 25 mL/min/1,73 m$^2$.** |
| **ISP** | **JINARC n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.** |
| **Place 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 m$^2$.**<br>**Il a démontré son efficacité chez les patients de stade 1 à 3 dans la réduction du volume rénal total (VRT) et chez les patients de stade 1 à 4 précoce (DFG > 25 mL/min/1,73 m2) sur la moindre diminution de la variation du DFGe annualisé par rapport au placebo. A noter que d'après avis d'expert et sur la base des données d'une étude observationnelle, il est suggéré que plus le traitement est débuté à un stade précoce d'insuffisance rénale, plus le gain** |

| | |
|---|---|
| | **de temps avant d'atteindre l'insuffisance rénale de stade 5 est important. A l'opposé, si le traitement est débuté à un stade avancé d'insuffisance rénale, le gain de temps avant progression vers le stade 5 est plus modeste. Le traitement par JINARC 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 demeure inconnue. Dans ce contexte, l'utilisation de cette spécialité doit être limitée aux seuls patients avec un DFGe > 25 mL/min/1,73 m2 et progresseurs selon les critères suivants :**<br>**- une néphromégalie importante associée à un risque de perte de fonction rénale** c'est-à-dire :<br>• un volume rénal ajusté à la taille > 600 mL/m à l'IRM ; ≥ 630 mL/m à l'échographie,<br>ou<br>• une longueur des reins > 16,7 cm à l'IRM ; > 16,8 cm à l'échographie.<br>**et**<br>**- des signes d'évolution rapide de la maladie tels que :**<br>• 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)<br>ou<br>• 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).<br><br>**Dans toutes les autres situations, JINARC n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.** |
| **Recommandations** | ◗ **Demandes de données**<br>La Commission maintient ses demandes de données formulées dans l'avis de JINARC du 2 décembre 2015.<br><br>◗ **Autres demandes**<br>La Commission regrette l'absence de données robustes de qualité de vie, notamment sur l'impact de la forte augmentation de la diurèse. |

# 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|---|---|
| AMM | Date initiale : 27/05/2015 (procédure centralisée) dans le stade 1 à 3<br>Rectificatif d'AMM : 26/07/2018 extension d'indication aux patients atteints d'une PKRAD avec MRC de stade 4.<br>Autres modifications de RCP :<br>• Variation du 11/09/2017 et 24/10/2017 qui ont fait l'objet d'un courrier de la Commission sans avis spécifique suite à l'ajout des données préliminaires de l'étude TEMPO 4 :4 et ajout de l'anurie dans les contre-indications ;<br>• Variation du 12/04/2018 avec la modification de la rubrique 4.5 sur la co-administration du tolvaptan et des inhibiteurs du CYP3A ;<br>• Variation du 31/05/2018 impactant les rubriques 4.3 et 4.4, avec l'ajout d'une contre-indication à la benzazépine et à ses dérivés;<br>• Variation du 13/09/2018 avec l'ajout d'une alerte suite à la survenue d'un cas d'insuffisance hépatique aigüe ayant nécessité une transplantation ;<br>• Variation du 12/02/2019 avec l'ajout de la « goutte » parmi les effets indésirables.<br><br>L'AMM est accompagnée d'un plan de gestion des risques (cf. chapitre 9.3.3).<br>JINARC fait l'objet d'une surveillance renforcée notamment pour limiter le risque d'atteinte hépatique. |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Médicament à prescription initiale hospitalière<br>Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en néphrologie.<br>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.<br>Prescription semestrielle. |
| Classification ATC | C Systèmes cardio-vasculaire<br>C03 Diurétiques<br>C03X Autres diurétiques<br>C03XA Antagoniste de la vasopressine<br>C03XA01 Tolvaptan |

# 02 CONTEXTE

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 entraine 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.

La spécialité JINARC (tolvaptan) est inscrite sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités. Le 2 décembre 2015, la Commission l'a évalué dans l'indication « 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 » et lui a attribué un SMR modéré et une ASMR IV dans

une population restreinte à savoir : 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 :
- 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).»

Cet avis était assorti d'une demande d'étude post-inscription dont l'objectif était de vérifier le respect des critères de mise sous traitement en pratique courante.

Le dossier déposé par le laboratoire comprend 2 demandes :
- une extension de l'indication remboursable aux patients ayant une PKRAD de stade 4 de MRC ;
- une modification pour la totalité de l'indication (tous stades confondus) des signes d'évolution rapide de la maladie définissant la population susceptible de recevoir le traitement, ce qui impacte la place dans la stratégie thérapeutique, le SMR et l'ASMR. Il s'agit de :
    - la modification de la valeur de perte significative du DFG (actuellement la perte est considérée significative lorsque > 5 mL/min/an, le laboratoire revendique un abaissement de ce seuil à > 3,5 mL/min/an).
    - l'ajout de 2 critères à la définition de « manifestation clinique » à savoir l'hypertension précoce et les complications urinaires.

## 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 **4** à l'initiation du traitement, avec des signes d'évolution rapide de la maladie. »

## 04 POSOLOGIE

« *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.
*Titration*
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 MEDICAL[3,4]

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 a 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 ont 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 manifestions vasculaires, notamment des ruptures d'anévrismes cérébraux.

Les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) sont classés en 5 stades, en fonction du débit de filtration glomérulaire[4,5] :

**Tableau 1: Description des stades pour les maladies rénales chroniques[4]**

| Stade | Débit de filtration glomérulaire en mL/min/1,73 $m^2$ | Définition |
|---|---|---|
| 1 | >90 | Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté |
| 2 | 60-89 | Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué |
| 3 | 30-59 | Insuffisance rénale chronique modérée |
| 4 | 15-29 | Insuffisance rénale chronique sévère |
| 5 | <15 | Insuffisance rénale chronique terminale |

*avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs).

Dans le stade 4 de la MRC, correspondant à l'extension d'indication d'AMM obtenue pour JINARC en juillet 2018 et faisant l'objet de la présente évaluation, la prise en charge thérapeutique est actuellement symptomatique. Elle 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 cytobactériologique 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/1,73 $m^2$).

[3] La polykystose rénale dominante autosomique. Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques, AIRG France Troisième édition Juin 2017
[4] HAS. Guide de Parcours de soins. Maladie rénale chronique. Février 2012.
[5] Clinical Practice Guideline for chronic kidney disease : Evaluation, Classification and stratification. National Kidney Fundation. KDOQI CKD classification. 2002

- 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

Enfin, la cure de diurèse est également recommandée chez ces patients, avec pour objectif de diminuer la sécrétion exagérée d'ADH observée dans la PKRAD et ainsi freiner la progression de la maladie.

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 chez les patients de stade 4 de MRC n'est actuellement disponible.

La dialyse et la greffe rénale sont les traitements du stade ultime de l'insuffisance rénale (IRC terminale, stade 5) observé chez 50% des malades.

Actuellement, le besoin médical est partiellement couvert par le tolvaptan, seul médicament ayant l'AMM dans la PKRAD pour les stades 1 à 3 de MRC et désormais dans les stades 4. Néanmoins, en l'absence de traitement permettant de prévenir ou de freiner la croissance des kystes rénaux et de ralentir la progression de l'insuffisance rénale de la PKRAD hormis la dialyse ou la greffe au stade terminal, il persiste un besoin médical dans la prise en charge de cette maladie.

# 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

## 06.1 Médicaments

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux dans l'indication de JINARC.

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparateur non médicamenteux dans l'indication de JINARC.

### ◗ Conclusion

**Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.**

# 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|---|---|---|
| | OUI (date)/NON | Population(s)<br>Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | 15/08/2015 | Limité aux patients de stades 2 et 3 de la MRC |
| Allemagne | Juillet 2015 | Patients aux stades 1 à 4 à l'initiation du traitement, avec des signes de progression rapide |
| Espagne | 09/02/2017 | Patients de moins de 50 ans, aux stades 1 à 3, avec des signes de progression rapide (les patients appartenant à la classe 1C ou en dessous, déterminées par le logiciel de la Mayo Clinic, ne sont pas remboursés). Le traitement n'est plus remboursé quand le patient entre au stade 4 de la MRC |
| Italie | 11/09/2017 | Patients de stades 2 à 3a, avec signes de progression rapide |

| | | |
|---|---|---|
| Belgique | 01/09/2016 | Limité aux patients appartenant aux classes 1C, 1D, 1E déterminées par le logiciel de la Mayo Clinic. Le traitement n'est plus remboursé quand le patient entre au stade 4 de la MRC |
| Luxembourg | 01/10/2016 | AMM (stades 1 à 4) |
| Pays Bas | 01/02/2017 | Patients de l'AMM (stades 1 à 3a) répondant aux critères de progression rapide déterminés par l'ERA-EDTA |
| Norvège | 03/08/2015 | AMM (stades 1 à 4) |
| Suède | 29/03/2017 | Limité aux stades 2 et 3. Contrats avec les payeurs régionaux |
| Suisse | 01/11/2016 | Patients de l'AMM répondant aux critères de progression rapide déterminés par l'ERA-EDTA |
| Autriche | 05/08/2015 | Patients de l'AMM (stade 1 à 4) répondant aux critères de progression rapide déterminés par l'ERA-EDTA |

JINARC a l'AMM aux Etats-Unis, sous le nom JYNARQUE.

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

| | |
|---|---|
| **Date de l'avis** | 2 décembre 2015 (inscription) |
| **Indication** | « 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 » |
| **SMR** | « 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 :<br>- un DFG > 30 mL/min/1,73 m2<br>et<br>- une néphromégalie importante associée à un risque de perte de fonction rénale c'est-à-dire :<br>- un volume rénal ajusté à la taille > 600 mL/m à l'IRM ; ≥ 630 mL/m à l'échographie,<br>ou<br>- une longueur des reins > 16,7 cm à l'IRM ; > 16,8 cm à l'échographie.<br>et<br>- des signes d'évolution rapide de la maladie tels que :<br>- la présence de manifestations cliniques (douleurs rénales, ou hémorragie ou infection intra-kystique, hématurie macroscopique)<br>ou<br>- 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** | « 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 :<br>- un DFG > 30 mL/min/1,73 m2<br>et<br>- une néphromégalie importante associée à un risque de perte de fonction rénale c'est-à-dire :<br>- un volume rénal ajusté à la taille > 600 mL/m à l'IRM ; ≥ 630 mL/m à l'échographie,<br>ou<br>- une longueur des reins > 16,7 cm à l'IRM ; > 16,8 cm à l'échographie.<br>et<br>- des signes d'évolution rapide de la maladie tels que :<br>- la présence de manifestations cliniques (douleurs rénales, ou hémorragie ou infection intra-kystique, hématurie macroscopique)<br>ou<br>- 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). » |
| **Etudes demandées** | « La Commission souhaite connaitre 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 :<br>- Description des caractéristiques des patients mis sous traitement,<br>- Proportion de patients évoluant vers l'insuffisance rénale chronique avancée et terminale, la greffe rénale, avec un suivi des variations de la créatinine plasmatique. » |

# 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de tolvaptan repose sur :
- les résultats finaux de l'étude de phase III -TEMPO 3:4, randomisée en double aveugle, concernant le taux annuel d'augmentation du volume de rein total chez des patients de stade 1 à 3 de MRC (maladie rénale chronique) déjà évalués par la Commission dans son avis du 2 décembre 2015 ; ils seront rappelés succinctement ;
- les données finales uniquement descriptives de l'étude TEMPO 4 :4, de suivi en ouvert, des patients de stade 1 à 4, inclus dans les études cliniques ayant évalué le tolvaptan dont l'étude TEMPO 3:4, qui seront présentées dans cet avis ;
- une étude de phase III, REPRISE, de supériorité, randomisée, multicentrique, en double aveugle, comparative versus placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tolvaptan versus placebo chez les patients de stade 2 à 4. Cette étude a été réalisée à la demande de l'EMA et de la FDA afin d'obtenir des résultats en termes de variation de débit de filtration glomérulaire estimée (DFGe), critère de jugement principal de l'étude, ces résultats sont présentés dans cet avis;
- une étude d'Edwards ME et al[6], ouverte, monocentrique, ayant inclus des patients issus des études réalisées avec le tolvaptan dont TEMPO 3 :4, TEMPO 4 :4 et REPRISE, avait pour objectif d'évaluer la persistance à long terme de l'effet du tolvaptan sur le DFGe. Ces résultats ne seront pas pris en compte en raison des limites concernant la sélection des patients et leur appariement sans critère de jugement principal prédéfini, ainsi que l'absence de méthodologie robuste pour l'analyse. A noter par ailleurs, que dans le sous-groupe de patients traités par tolvaptan plus de 5 ans (n = 39), il n'y avait aucun patient de stade 4.

## 09.1 Efficacité

### 9.1.1 Rappel des données de l'étude TEMPO 3 :4[7] chez les patients de stade 1 à 3 de MRC

Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée en double aveugle comparant le tolvaptan au placebo (2:1) en termes de variation du volume du rein par rapport à l'inclusion chez 1 444 patients avec PKRAD (polykystose rénale autosomique dominante) suivis pendant 3 ans, avec 961 patients dans le groupe tolvaptan et 483 dans le groupe placebo. Pour être inclus, les patients devaient avoir un diagnostic cliniquement confirmé de PKRAD et une clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft-Gault ≥ 60 mL/min. La posologie initiale dans le groupe 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.
Le volume rénal moyen des patients à l'inclusion était de 1705±921 dans le groupe tolvaptan et de 1668±873 dans le groupe placebo.
Après 3 ans de traitement, le volume rénal total a été significativement moins augmenté dans le groupe tolvaptan avec 2,78% (écart-type : 5,66) d'augmentation que dans le groupe placebo avec 5,61% (écart-type : 5,33) d'augmentation, soit une différence de -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] Edwards Me, Chebib FT et al. Long-Term Administration of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13:1153-61.
[7] Cette étude de phase III, TEMPO 3:4 est présentée dans son intégralité dans l'avis de JINARC du 2 décembre 2015.

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 mg/mL/an) comparativement au groupe placebo (−3,81 mg/mL/an) avec une différence de 1,20 (mg/mL/an) p< 0,001).

### 9.1.2 Données de l'étude de suivi TEMPO 4 :4, avec inclusion de patients de stade 4 de MRC

L'étude TEMPO 4 :4 est une étude de suivi, non randomisée, multicentrique, ouverte dont le critère de jugement principal était la variation du volume rénal total (VRT) évaluée 24 mois après la fin de l'étude initiale TEMPO 3 :4 chez les patients traités précocement par tolvaptan (avec 5 ans d'exposition pour les patients issus du groupe tolvaptan dans l'étude TEMPO 3 :4) versus les patients traités tardivement (avec 2 ans d'exposition, pour les patients ayant reçu préalablement un placebo dans l'étude TEMPO 3 :4). Le critère de jugement principal a été évalué avec un modèle ajusté par mesures répétées à effets mixtes (MMRM) avec l'utilisation notamment des variables suivantes : âge, sexe, DFGe, ACR urinaire (ratio albumine/créatinine). Aucun calcul du nombre de patients nécessaires n'a été effectué, la puissance de l'étude n'est donc pas assurée. Les résultats de TEMPO 4 :4 uniquement descriptifs sont présentés.

Un des critères de jugement secondaire, déjà évalué dans une analyse intermédiaire, non prévue au protocole était la variation du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) (évalué par la formule CKD-EPI) à 24 mois par rapport à l'inclusion dans l'étude initiale TEMPO 3 :4.
Pour rappel, cette analyse intermédiaire de TEMPO 4:4, a été présentée dans l'avis JINARC du 2 décembre 2015. Elle a été réalisée chez 871 patients issus de l'étude TEMPO 3 :4, 557 patients dans le groupe tolvaptan et 314 dans le groupe placebo. Il a été montré que la réduction du déclin de la fonction rénale évaluée par le DFGe [CKD-EPI] persistait pendant 5 ans chez les patients préalablement traités par tolvaptan dans TEMPO 3:4. Cependant la Commission avait conclu qu'« 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. »

Pour être inclus dans l'étude TEMPO 4 :4 les patients devaient avoir terminé avec succès l'une des études de phase I, II ou III réalisées avec le tolvaptan, et avoir un DFGe ≥ 30 mL/min/1,73 $m^2$ correspondant aux stades 1 à 3 de maladie rénale chronique. Les patients avec une DFG < 30 mL/min/1,73 $m^2$ (correspondant au stade 4 et au stade 5) pouvaient participer à l'étude en cas d'autorisation documentée du référent médical. Seuls les patients non japonais et issus de la phase TEMPO 3 :4 étaient inclus dans l'analyse d'efficacité de TEMPO 4 :4.
Durant l'étude TEMPO 4 :4, les patients recevaient le tolvaptan en 2 prises par jour : la 1ère dose au réveil, et la 2ème dose environ 9 heures plus tard. Au total, 3 schémas posologiques étaient possibles selon la dose maximale tolérée : 45/15 mg, 60/30 mg ou 90/30 mg.
Le questionnaire de qualité de vie, EQ-5D a été utilisé dans cette étude en ouvert. Il explore 5 domaines de qualité de vie : mobilité, autonomie, activités quotidiennes, douleur ou inconfort et anxiété ou dépression.

#### ◗ Résultats de l'analyse finale de l'étude TEMPO 4 :4

Lors de l'analyse finale, 1083 patients, dont 52,3 % (567/1083) d'homme avaient été inclus dans cette étude de suivi entre mai 2010 et février 2016. L'âge moyen des patients était de 41,7 ans (min-max : 18-64 ans).
Parmi les patients inclus, 871/1083 (80,4 %) étaient issus de l'étude de phase III TEMPO 3 :4, avec 557 patients issus du groupe tolvaptan, et 314 issus du groupe placebo. Les 212/1083 autres patients, analysés uniquement pour la tolérance, provenaient d'autres études ayant inclus 181 patients recevant du tolvaptan et 31 patients un placebo.
Le volume rénal moyen des patients à l'inclusion dans TEMPO 4 :4 était de 1966,4 mL.
Les patients avec un DFGe > 60 mL/min/1,73 $m^2$ étaient au nombre de 628/1083 (57,7 %), 374/1083 (34,5 %) avaient un DFGe compris entre 30 et 60 mL/min/1,73 $m^2$, 42/1083 (3,9 %) des patients avaient un DFGe compris entre 15 et 30 mL/min/1,73 $m^2$, 1 patient avait un DFGe < 15 mL/min/1,73 $m^2$ et pour 38 patients, le DFGe à l'inclusion était inconnu. Le nombre de patients correspondant à un stade 4 inclus dans l'étude de suivi était donc très limité.

Au total, 507/557 (91,0 %) patients issus du groupe tolvaptan dans l'étude TEMPO 3 :4 ont terminé les 24 mois d'étude TEMPO 4 :4 et 256/314 (81,5 %) patients issus du groupe placebo dans l'étude TEMPO 3 :4 ont terminé les 24 mois d'étude TEMPO 4 :4.

#### ◗ Critère de jugement principal

Le volume rénal total (VRT) évalué à 24 mois par rapport au VRT à la fin de l'étude initiale TEMPO 3 :4 a été augmentée de 29,85 % chez les patients traités précocement (5 ans au total) par tolvaptan 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]).

#### ◗ Autres critères de jugement exploratoire

Des analyses post hoc ont été réalisées sur la pente du volume rénal total et sur la pente du DFGe (selon la formule CKD-EPI), mais ne sont pas présentées, étant donné leur faible niveau de preuve.

### 9.1.3 Etude REPRISE, chez des patients de MRC de stade 2 à 4 précoce (DFGe > 25 mL/min/1,73 m$^2$)

| Référence | Etude REPRISE |
|---|---|
| **Clinicaltrials .gov** | NCT02160145 EudraCT N° 2014-000226-38 |
| **Objectif principal de l'étude** | Démontrer la supériorité de tolvaptan par rapport au placebo en termes de variation du DFGe évaluée après 12 mois de traitement chez des patients ayant une maladie rénale chronique de stade 2, de stade 3 ou de stade 4 précoce. |
| **Type de l'étude** | Étude de phase 3b, multicentrique, de supériorité, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle (patient et investigateur à partir de la randomisation), en groupe parallèle, stratifiée à l'inclusion en fonction de :<br>• DFGe à l'inclusion (≤ 45 ou > 45 mL/min/1,73 m2),<br>• l'âge du patient (≤ 55 ou > 55 ans),<br>• le volume rénal total (≤ 2000 mL ou > 2000 mL ou inconnu). |
| **Date et durée de l'étude** | Recrutement des patients : du 21 mai 2014 au 18 avril 2017<br>Etude conduite dans 213 centres dans 21 pays (dont 10 centres en France ayant inclus 59 patients) |
| **Principaux critères d'inclusion** | - hommes ou femmes<br>- âgés de 18 à 55 ans, avec un DFGe compris entre 25 et 65 mL/min/1,73 m$^2$<br>- âgés de 56 à <66 ans avec un DFGe compris entre 25 et 44 mL/min/1,73 m$^2$. Ces patients devaient présenter des signes de progression de la PKRAD, c'est-à-dire un déclin du DFGe > 2,0 mL/min/1,73 m2 par an.<br>- diagnostic de PKRAD selon les critères diagnostiques modifiés de Ravine définis selon les antécédents familiaux :<br>• chez les patients avec des antécédents familiaux de PKRAD, avec plusieurs kystes à chaque rein (au moins 3 par ultrasons ou au moins 5 par scanner ou IRM),<br>• chez les patients sans antécédents familiaux, avec 10 kystes à chaque rein (quelle que soit la méthode de radiologie précédemment citée) et l'absence d'autres maladies rénales kystiques.<br>- une distribution et un nombre de kystes cohérents avec le déficit fonctionnel rénal observé,<br>- absence d'antécédents de traitement par tolvaptan. |
| **Principaux critères de non inclusion** | - patients devant recevoir un traitement chronique par un diurétique,<br>- la présence d'insuffisance hépatique ou d'anomalies de la fonction hépatique autres que celles attendues pour la PKRAD avec des kystes hépatiques typiques durant la période de pré-randomisation,<br>- patients avec un diabète avancé, une maladie rénale significative additionnelle, un cancer du rein, patients avec un seul rein ou ayant bénéficié d'une chirurgie rénale dans les 6 derniers mois ou ayant une lésion rénale aiguë. |
| **Schéma de l'étude** | L'étude REPRISE était divisée en 3 phases principales : |

**1) Pré-randomisation de 8 semaines (Cf. Figure 1)**

Durant cette phase, l'investigateur connaissait les différentes périodes, et savait donc quels traitements les patients recevaient. Les patients étaient en aveugle à partir de la période de traitement par placebo, ils étaient informés qu'ils pouvaient recevoir alternativement le traitement ou le placebo, mais n'avaient pas connaissance des différentes périodes et n'étaient pas non plus informés du début de randomisation.

Cette phase comprenait :

✓ <u>période de sélection des patients</u>

Cette période était d'une durée d'une à 2 semaine, à laquelle pouvait s'ajouter jusqu'à 8 semaines additionnelles pour les patients nécessitant un ajustement spécifique de leurs traitements. Les patients ne recevaient aucun traitement.

✓ <u>période de traitement par placebo</u>

Cette période était d'une durée d'une semaine.

Les patients ne pouvant tolérer le placebo, n'étaient pas inclus dans la randomisation.

Durant ces 2 périodes, 3 mesures de créatinine sérique étaient effectuées. La valeur moyenne de ces 3 mesures était utilisée pour calculer, via la formule de CKD-EPI, le DFGe initial de référence de chaque patient.

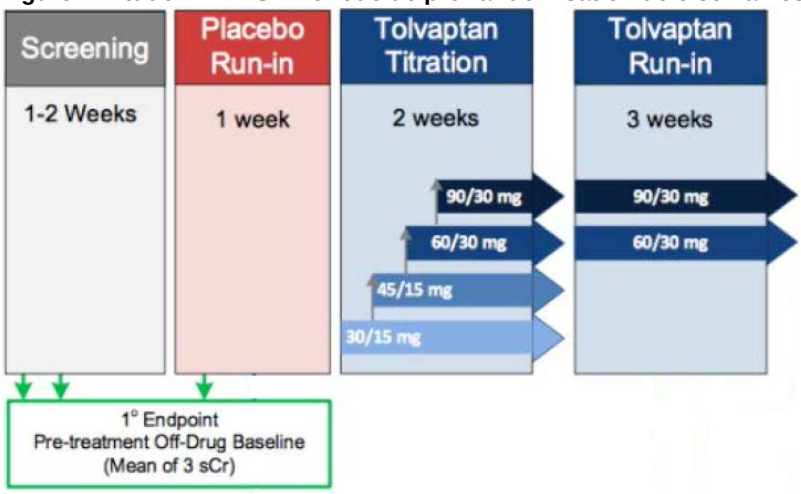
✓ <u>période de titration du tolvaptan</u>

Cette période était d'une durée de deux semaines durant laquelle la dose de traitement, en 2 prises par jour séparées d'environ 9 heures, était graduellement augmentée tous les 3 à 4 jours: initiation à la dose de 30/15 mg, puis 45/15 mg, puis 60/30 mg jusqu'à la dose maximale de 90/30 mg. Les patients ne pouvant tolérer au moins la posologie quotidienne 60/30 mg n'étaient pas inclus dans la randomisation.

✓ <u>période de traitement par tolvaptan</u>

Pendant 3 semaines, les patients continuaient de recevoir la dose 60/30 mg ou 90/30 mg, celle qu'ils toléraient lors de la période de titration, pour s'assurer de la tolérance du tolvaptan. A la fin de cette période, les patients ne pouvant tolérer au moins la posologie quotidienne 60/30 mg n'étaient pas inclus dans la randomisation.

**Figure 1: Etude REPRISE-Période de pré-randomisation de 8 semaines**




**2) Période de traitement randomisé, en double aveugle, de 12 mois**

Tous les patients ayant toléré les doses de 60/30 mg ou 90/30 mg de tolvaptan ont été stratifiés et randomisés (1 :1) en 2 groupes :

- groupe tolvaptan recevant le traitement tolvaptan à la dose maximale toléré en pré-randomisation, correspondant à 60/30 mg ou 90/30 mg, en 2 prises par jour séparées d'environ 9 heures. Ces doses pouvaient être diminuées ou interrompues en cas de survenue d'événement indésirable.
- groupe placebo recevant un placebo en 2 prises par jour séparées d'environ 9 heures.

La stratification était faite en fonction de :

- DFGe à l'inclusion (≤ 45 ou > 45 mL/min/1,73 m2),
- l'âge du patient (≤ 55 ou > 55 ans),
- le volume rénal total (≤ 2000 mL ou > 2000 mL ou inconnu).

| | |
|---|---|
| | **3) Période de suivi de 3 semaines**<br>Les patients randomisés ayant terminé les 12 mois d'étude ainsi que ceux ayant arrêté prématurément le traitement entraient dans une période de suivi de 3 semaines (aucune évaluation la première semaine de la période, puis 3 visites d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance, devant être espacé de 24 heures minimum, au cours des 2 dernières semaines du suivi).Pour les patients ayant arrêté prématurément l'étude, la période de suivi pouvait s'étendre jusqu'à 40 jours au total. Cette période de suivi devait permettre la réalisation de 3 mesures de créatinine sérique. La valeur moyenne de ces 3 mesures était utilisée pour calculer, via la formule de CKD-EPI, le DFGe de fin d'étude de chaque patient. |
| **Traitements étudiés** | Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :<br>Groupe tolvaptan :<br>- tolvaptan, 60/30 mg ou 90/30 mg (en fonction de la dose toléré en pré-randomisation), comprimés par voie orale, en 2 prises par jour séparées d'environ 9 heures, pendant une durée totale de 12 mois<br><br>Groupe placebo :<br>- placebo, comprimés par voie orale, en 2 prises par jour séparées d'environ 9 heures pendant une durée totale de 12 mois |
| **Critère de jugement principal** | Différence de variation du DFGe entre les deux groupes de traitement, sur la moyenne des moindres carrés, calculé à partir de la formule CKD-EPI[8], entre l'inclusion (avant l'administration de la première dose de tolvaptan ou de placebo) et la fin de la période de suivi (après les 12 mois de traitement) avec un ajustement annualisée pour les patients suivis pendant une durée d'étude effective inférieure à la durée prévue de 12 mois.<br>L'analyse a été réalisée dans la population ITTm. |
| **Critères de jugement secondaires** | Critères de jugement secondaire hiérarchisé :<br>Différence entre les deux groupes de traitement de la pente annualisée du DFGe calculée à partir des pentes individuelles de chaque patient, avec la formule CKD-EPI et un ajustement pour la durée des observations (ont été exclus de cette analyse la phase de titration du tolvaptan et la 1ère semaine de la période de suivi).<br><br>Autres critères de jugement secondaires/ exploratoires :<br>- Tolérance évaluée à partir des EI, des signes vitaux et des examens biologiques (incluant les taux sériques de transaminases, de bilirubine totale, de phosphatase alcaline et de sodium sérique).<br>- paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (non retenues pour cette évaluation).<br><br>D'autres critères exploratoires étaient évalués notamment sur l'impact de la maladie sur l'utilisation de ressources à l'hôpital, et le nombre de jours d'arrêts du patient. |
| **Taille de l'échantillon** | Afin de mettre en évidence une différence de déclin du DFGe à 1 an de 1,07 mL/min/1,73 $m^2$ (avec un écart-type de 5,73) [9,10], entre les deux groupes de traitement, avec une puissance de 90 %, un risque α = 0,05, et un taux de perdu de vue de 10 % le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 1336.<br>Pour le critère de jugement secondaire hiérarchisé concernant la pente annualisée du DFGe[9] l'estimation de la variance inter-patient de la pente annualisée du DFGe était de 4,39 mL/min/1,73 $m^2$ par an, et la variance intra-patient était de 22,45 mL/min/1,73 $m^2$ par an. En considérant :<br>- un déclin du DFGe de 4,5 mL/min/1,73 $m^2$ par an pour les patients recevant le placebo<br>- un déclin diminué de 25 % chez les patients recevant le tolvaptan |

[8] Formule CKD-EPI pour calculer le DFGe = J x A x $(Scr/B)^C$ x $(0,9933)^{Age}$ avec J, un coefficient variable selon l'origine japonaise ou non du patient, A un coefficient intégrant le sexe et l'origine noire ou non du patient, B un ocefficient lié au sexe uniquement et Scr la mesure de créatinine sérique effectuée sur la base de prise de sang.

[9] Le calcul de la taille de l'échantillon a été réalisé à partir des données des patients non japonais avec une maladie rénale chronique de stade 3 inclus dans l'étude TEMPO 3:4.

[10] La différence de DFGe au 12ème mois entre les 2 groupes de traitement dans l'étude TEMPO 3 :4 était de 1,43 mL/min/1,73 $m^2$. Cependant, pour prendre en compte une hétérogénéité potentielle d'un impact hémodynamique de tolvaptan sur les mesures du DFGe, une diminution de 25 % du DFGe a été appliquée, soit une différence entre les 2 groupes considérée comme significative de 1,07 mL/min/1,73 $m^2$.

| | |
|---|---|
| | - un an de suivi avec un suivi mensuel du DFGe<br>Et en utilisant la formule de Lefante[11], avec un risque α = 0,05 et une puissance de 90 %, le nombre de patients nécessaire était estimé à 734. Par conséquent le nombre de patients nécessaires calculé pour le critère de jugement principal (1336 patients) permet d'assurer une puissance à 90 % pour le critère de jugement secondaire hiérarchisé. |
| **Méthode d'analyse des résultats** | Une analyse intermédiaire pour le critère de jugement principal était initialement prévue au protocole, mais n'a finalement pas été conduite. D'après le laboratoire, étant donné la rapidité de recrutement des patients, cette analyse intermédiaire aurait précédé seulement de quelques mois l'analyse finale.<br><br><u>Analyse du critère de jugement principal</u><br>Le critère de jugement principal était évalué par une analyse de la covariance (ANCOVA) (test bilatéral à un seuil de significativité de 0,05) pondérée avec le groupe de traitement et les facteurs de stratification lors de la randomisation comme facteurs et la valeur du DFGe à l'inclusion comme covariable.<br><br>*Règle d'ajustement annualisé du DFGe*<br>La différence de variation du DFGe était ajustée en fonction de la durée totale dans l'étude. Pour les patients suivis pendant une durée d'étude effective inférieure à la durée prévue de 12 mois, un facteur multiplicatif était utilisé pour annualiser cette variable (par exemple : x 6 en cas de suivi de 2 mois). La durée totale d'étude de chaque patient était définie par l'intervalle entre la date médiane des observations à l'inclusion et la date médiane des observations lors de la période de suivi (après les 12 mois de traitement ou plus tôt en cas d'arrêt prématuré).<br>A partir des données des patients ayant été effectivement suivis pendant 12 mois, une valeur extrême minimum et une valeur extrême maximum de la variation du DFGe était définie. Pour les patients ayant arrêté prématurément l'étude, un ajustement annualisé était réalisé. Cet ajustement était susceptible de produire des estimations au-delà des valeurs extrêmes minimum ou maximum mesurées chez les patients effectivement suivi pendant 12 mois.<br>Il a été établi que pour ces patients ayant arrêté prématurément l'étude, les valeurs faibles en deçà de la valeur extrême minimum mesurée effectivement à 12 mois seraient remplacées par cette dernière, et les valeurs hautes, au-delà de la valeur extrême maximum mesurée effectivement à 12 mois seraient remplacées par cette dernière.<br><br><u>Critère de jugement secondaire hiérarchisé</u><br>Une analyse hiérarchisée était prévue au protocole, la pente annualisée du DFGe pouvait être testée si le résultat pour le critère de jugement principal était significatif.<br>Ce critère de jugement secondaire de l'efficacité du traitement était analysé en utilisant un modèle linéaire à effets mixtes (MMRM) ayant pour covariables : le temps (variable continue), le groupe de traitement, l'interaction entre le temps et le groupe de traitement, l'effet hémodynamique aiguë, les facteurs de stratification lors de la randomisation et la valeur du DFGe à l'inclusion (test bilatéral à un seuil de significativité de 0,05).<br><br><u>Analyses de sensibilité</u><br>Des analyses de sensibilité du critère principal (x3) et une analyse de sensibilité sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé ont été réalisées afin d'estimer l'impact du choix du remplacement des données manquantes. Les données de ces analyses de sensibilité sont d'interprétation incertaine et ne seront pas développées.<br><br><u>Population d'analyse</u><br>La population mITT utilisée pour l'analyse du critère de jugement principal comprend l'ensemble des patients randomisés pour lesquels les mesures de créatinine sérique (x 3) ont été réalisées lors de la période de suivi en fin d'étude (à 12 mois ou plus tôt pour les patients ayant arrêté prématurément l'étude) permettant d'avoir la valeur de DFGe final comme définie au protocole.<br>La population mITT utilisée pour l'analyse du critère de jugement secondaire hiérarchisé comprend l'ensemble des patients de la population mITT modifiée ainsi que les patients pour lesquels des mesures de créatinine sérique finale existent mais ne sont pas complètes (1 ou |

[11] Lefante JJ. The power to detect differences in average rates of change in longitudinal studies. Stat Med 1990; 9:437-46.

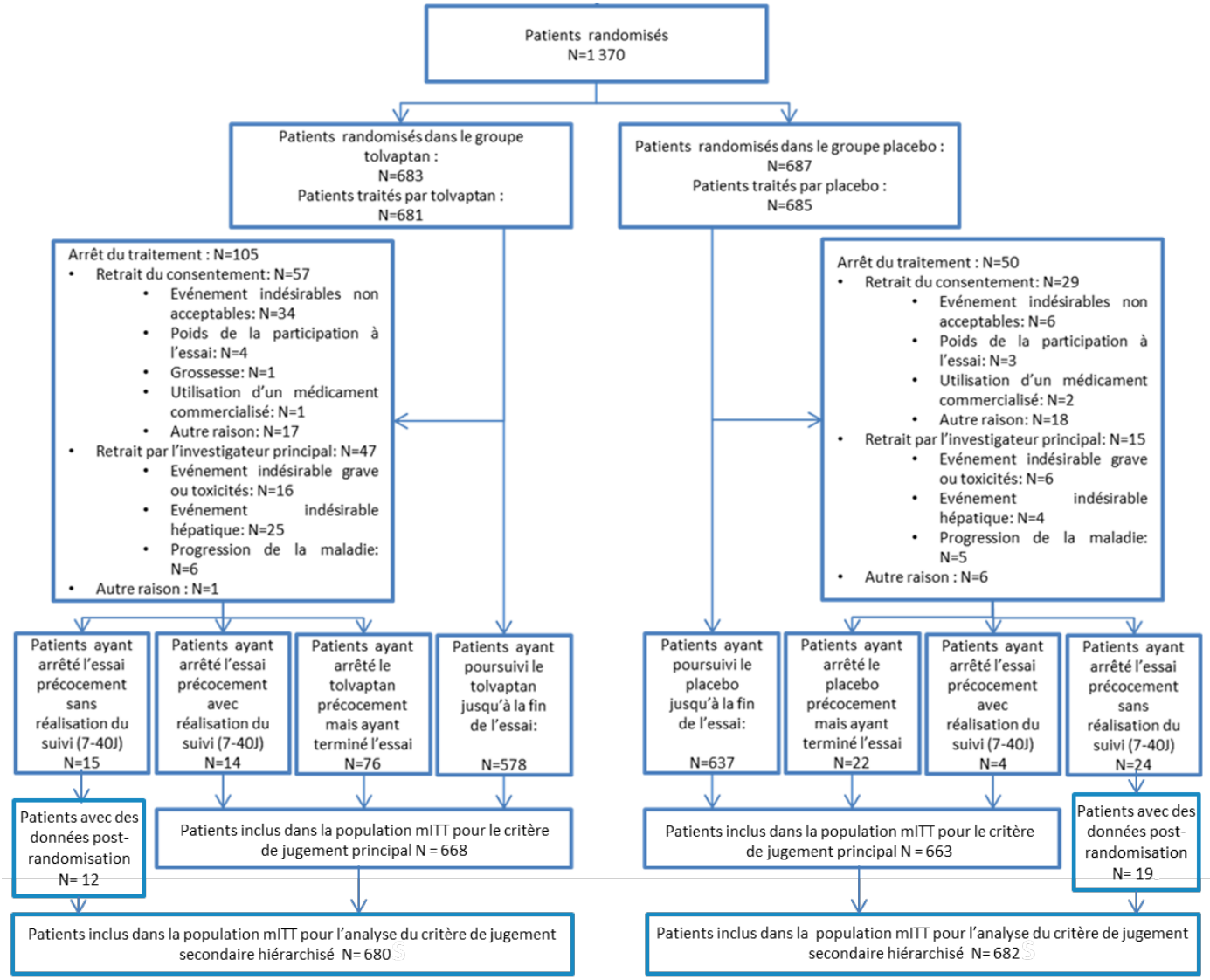
| | |
|---|---|
| | 2 mesures réalisées).<br>Pour l'analyse de la tolérance, une première population était définie en pré-randomisation avec tous les patients ayant reçu le tolvaptan durant cette période. Une deuxième population était définie à partir de la randomisation avec tous les patients ayant reçu le tolvaptan durant cette période.<br><br>Principaux amendements au protocole<br>Un amendement daté du 31 mars 2014 a augmenté la taille de l'échantillon de patients pour augmenter la puissance de l'étude, avant l'inclusion des premiers patients. |

**Résultats :**

### ◗ Effectifs (cf. Figure 2)

Au total, 1370 patients ont été randomisés dans l'étude, 683 dans le groupe tolvaptan et 687 dans le groupe placebo. Dans chacun des groupes, 2 patients randomisés n'ont pas reçu de traitement.
Le nombre de patients ayant poursuivi leur traitement jusqu'à la fin des 12 mois d'étude était de 578/683 (84,6 %) dans le groupe tolvaptan et 637/687 (92,7 %) dans le groupe placebo.
Les arrêts prématurés de traitement ont concerné 105/683 (15,4 %) patients dans le groupe tolvaptan et 50/687 (7,3 %) patients dans le groupe placebo. Le principal motif d'arrêt de traitement dans le groupe tolvaptan était la survenue d'événements indésirables pour 75/105 (71,4 %) patients, dont 25 événements indésirables hépatiques. Dans le groupe placebo, les événements indésirables étaient la cause de l'arrêt de traitement pour 16/50 (32 %) patients, dont 4 événements indésirables hépatiques, et pour 18/50 (36 %) autres patients, le consentement du patient avait été retiré pour d'autres raisons, non précisées.
Tous les patients randomisés, sauf ceux ayant arrêté prématurément l'essai sans avoir participé à la période de suivi, ont été inclus dans la population d'analyse principale de l'efficacité (population mITT), soit 668 patients dans le groupe tolvaptan et 663 patients dans le groupe placebo.

**Figure 2: Répartition des patients dans l'étude REPRISE**




## Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les données démographiques sont disponibles pour les 1370 patients randomisés, avec 680/1370 (49,6 %) hommes et un âge moyen de 47,3 ans (min-max : 21-65 ans). Le nombre de patients avec un DFGe ≤ 45 mL/min/1,73 $m^2$ était de 880/1370 (64,2 %). Les principales données démographiques, y compris les données sur la stratification au moment de la randomisation sont présentées dans le Tableau 1.

**Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude REPRISE**

| | Groupe tolvaptan (N = 683) | Groupe placebo (N = 687) | Total (N = 1370) |
|---|---|---|---|
| **Age, ans** | | | |
| Moyenne<br>Ecart-type | 47,3<br>8,2 | 47,2<br>8,2 | 47,3<br>8,2 |
| Sexe (%) | | | |
| Homme<br>Femme | 347 (50,8)<br>336 (49,2) | 333 (48,5)<br>354 (51,5) | 680 (49,6)<br>690 (50,4) |
| Stade de maladie rénale chronique (%) | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Stade 2 | 32 (4,7) | 39 (5,7) | 71 (5,2) |
| Stade 3a | 209 (30,6) | 202 (29,4) | 411 (30,0) |
| Stade 3b | 303 (44,4) | 315 (45,9) | 618 (45,1) |
| Stade 4 | 139 (20,4) | 128 (18,6) | 267 (19,5) |
| Stade inconnu | 0 (0,0) | 3 (0,4) | 3 (0,2) |
| DFGe (%) *critère de stratification* | | | |
| ≤ 45 mL/min/1,73m$^2$ | 442 (64,7) | 438 (63,8) | 880 (64,2) |
| > 45 mL/min/1,73m$^2$ | 241 (35,3) | 249 (36,2) | 490 (35,8) |
| Groupe d'âge (%) *critère de stratification* | | | |
| ≤ 55 ans | 585 (85,7) | 588 (85,6) | 1173 (85,6) |
| > 55 ans | 98 (14,3) | 99 (14,4) | 197 (14,4) |
| Volume rénal total (%) *critère de stratification* | | | |
| ≤ 2 000 mL | 76 (11,1) | 73 (10,6) | 149 (10,9) |
| > 2 000 mL | 60 (8,8) | 60 (8,7) | 120 (8,8) |
| Volume inconnu | 547 (80,1) | 554 (80,6) | 1101 (80,4) |

### Critères de jugement principal : différence de variation du DFGe annualisé dans la population ITT modifié

Dans la population mITT, la différence de variation du DFGe annualisé de 1,271 mL/min/1,73 m$^2$ (IC95%= [0,859; 1,684] p < 0,001), a été statistiquement significative en faveur de tolvaptan par rapport au placebo. Dans le groupe tolvaptan, la variation moyenne de DFGe annualisé, évaluée par la moyenne des moindres carrés pour 668 patients, était de -2,339 mL/min/1,73 m$^2$. Dans le groupe placebo, la variation moyenne de DFGe annualisé, évaluée par la moyenne des moindres carrés pour 663 patients, était de -3,610 mL/min/1,73 m$^2$.
A noter que ce résultat correspond à une différence de variation du DFGe annualisé de 35 %.

Les analyses de sensibilité ont toutes été concordantes avec l'analyse principale (p< 0,001).
Les résultats des analyses en fonction des sous-groupes planifiés, stratifiés lors de la randomisation ont été les suivants :

- résultats concordants avec l'analyse principale pour les groupes en fonction du DFGe ≤ 45 mL/min/1,73 m$^2$ ou > à 45 mL/min/1,73 m$^2$. L'analyse exploratoire chez les patients en début de stade 4 (avec un DFGe compris entre 25 et 30 mL/min/1,73 m$^2$) suggère une différence modeste sur la modification du DFGe avec une différence annualisée de -3,8 mL/min/1,73 m$^2$ dans le groupe tolvaptan et de -4,6 mL/min/1,73 m$^2$ dans le groupe placebo, soit une différence entre les 2 groupes de 0,81 mL/min/1,73 m$^2$.
- résultats concordants avec l'analyse principale pour les patients avec un âge ≤ 55 ans mais pas de différence observée entre les 2 groupes de traitement pour les patients d'âge > 55 ans.
- résultats concordants avec l'analyse principale pour les patients avec un volume rénal total ≤ 2 000 mL mais pas de différence observée entre les 2 groupes de traitement pour les patients avec un volume rénal total > 2 000 mL.

### Critère de jugement secondaire hiérarchisé : pente annualisée du DFGe calculée à partir des pentes individuelles de chaque patient

Etant donné que le critère de jugement principal était significatif, le critère de jugement secondaire hiérarchisé pouvait être testé également avec un risque α = 0,05.
Dans la population mITT, la différence de pente du DFGe de 1,011 mL/min/1,73 m$^2$, (IC95% : [0,618 ; 1,403] ; p< 0,0001) a été statistiquement significative en faveur de tolvaptan par rapport au placebo. Dans le groupe tolvaptan, la pente du DFGe, évaluée pour 680 patients, était de -3,16 mL/min/1,73 m$^2$. Dans le groupe placebo, la pente du DFGe, évaluée pour 682 patients, était de -4,17 mL/min/1,73 m$^2$. A noter que ce résultat correspond à une différence de pente de DFGe de 24 %.

### Autres critères de jugement secondaire ou exploratoire

Les autres critères exploratoires ne sont pas présentés.

## 09.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude REPRISE dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.
Dans l'étude TEMPO 4 :4, le questionnaire EQ-5D était utilisé, mais étant donné qu'il s'agissait d'une étude de suivi, en ouvert, les résultats de qualité de vie ne peuvent pas être interprétés.

## 09.3 Tolérance

### 9.3.1 Données issues des études cliniques

#### *9.3.1.1* ***Etude TEMPO 4 :4***

Les patients étaient autorisés à poursuivre l'étude TEMPO 4 :4 jusqu'à ce que le dernier patient issu de l'étude TEMPO 3 :4 éligible pour l'évaluation de l'efficacité, effectue sa visite de fin d'étude, à 24 mois, dans une limite de 60 mois de suivi au maximum. Au total, 1083 patients ont été exposés au tolvaptan durant l'étude de suivi TEMPO 4 :4.
Les patients issus du groupe tolvaptan (n= 557) de l'étude TEMPO 3 :4, ont été exposés en moyenne à 93,68 mg/jour de tolvaptan durant l'étude de suivi TEMPO 4 :4. Par ailleurs, 80,3 % de ces patients (447/557) avaient reçu le traitement pendant plus de 3 ans.
Les patients issus du groupe placebo (n= 314) de l'étude TEMPO 3 :4 ont été exposés en moyenne à 93,98 mg/jour de tolvaptan durant l'étude de suivi TEMPO 4 :4. Par ailleurs, 72,0 % de ces patients (226/314) avaient reçu le traitement pendant plus de 3 ans.
Les patients issus d'un groupe tolvaptan à partir d'autres études avaient reçu en moyenne 84,79 mg/jour de tolvaptan, mais seulement 34,3 % (62/181) avaient reçu le traitement pendant plus de 3 ans. Les patients issus d'un groupe placebo dans d'autres études avaient reçu en moyenne 89,40 mg/jour de tolvaptan, mais aucun des 31 patients n'avait reçu plus de 3 ans de traitement.

Un total de 9136 événements indésirables survenus en cours d'étude ont été rapportés pour 1045/1083 (96,5 %) patients.
Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés pour ≥ 10 % des patients ont concerné les systèmes organiques (SOC) suivants :

- troubles du rein et des voies urinaires (684/1083 ; 63,2%) avec notamment : polyurie, nycturie, pollakiurie et douleur rénale.
- troubles généraux et anomalies au site d'administration (544/1083 ; 50,2%) avec notamment : fatigue et soif.
- troubles du métabolisme et de la nutrition (256/1083 ; 23,6%) avec notamment la polydipsie.
- anomalies biologiques (211/1083 ; 19,5%) avec notamment : augmentation des ASAT, ALAT et augmentation de la créatinine sérique.
- troubles gastro-intestinaux (209/1083 ; 19,3%) avec notamment : constipation, bouche sèche et nausées.
- troubles du système nerveux (108/1083 ; 10,0%) avec notamment : vertiges et maux de tête.

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 261/1083 (24,1 %) patients dont 143/557 (25,7 %) issus du groupe tolvaptan de l'étude TEMPO 3 :4 et 79/314 (25,2 %) issus du groupe placebo de l'étude TEMPO 3 :4. Les patients issus d'autres études et ayant eu des événements indésirables graves, étaient au nombre de 24/181 (18,8 %) patients ayant reçu du tolvaptan au préalable et 5/31 (16,1 %) patients ayant reçu du placebo. Les événements indésirables graves les plus fréquents, rapportés pour ≥ 1 % des patients de l'un des groupes ont été : infection de kyste rénal (n = 14), augmentation de la créatinine sérique (n = 13), hémorragie de kyste rénal (n = 12), augmentation des ALAT (n =11), insuffisance rénale (n = 10), pyélonéphrite (n = 9), maladie rénale chronique (n = 9), anévrisme intracrânien (n = 7), transaminases augmentées (n = 7), augmentation des ASAT (n= 6), accident vasculaire cérébral (n = 4), lésion rénale aigüe (n = 6), embolie pulmonaire (n = 3) ,gastroentérite virale (n = 2), infection des voies respiratoires supérieures (n = 2), lactate déshydrogénase sérique augmentée (n =1), tremblement essentiel (n = 1).

Au total, 5 décès ont été rapportés dans cette étude, les 5 patients étaient issus de l'étude TEMPO 3 :4. Les causes de décès étaient :

- arrêt cardiaque, blessure par balle, anévrysme intracrânien. Pour ces 3 décès, le lien de causalité avec le traitement était qualifié de « peu probable ».
- hémorragie sous-arachnoïdienne. Cet événement était considéré non relié au traitement.
- pancréatite nécrosante. Le lien de causalité avec le traitement était possible.

Il n'y avait pas de tendance claire permettant de suggérer des différences en termes d'événements indésirables entre différents groupes de patients, que ce soit selon le traitement préalable reçu et selon l'étude dans lequel ils se trouvaient.

#### *9.3.1.2 Etude REPRISE*

**En pré-randomisation (8 semaines)**

Tous les patients, avant d'être randomisés, étaient inclus dans une phase de pré-randomisation de 8 semaines et ont reçu du tolvaptan (n = 1491 patients) durant une période allant jusqu'à 5 semaines. La dose moyenne reçue de tolvaptan durant cette période était de 99,7 mg dans le groupe tolvaptan et de 99,4 mg dans le groupe placebo.
Un total de 1051/1491 (70,5 %) patients a eu un événement indésirable. Des événements indésirables graves ont été rapportés pour 43/1491 (2,9 %) patients et un patient est décédé. Le décès suite à une embolie pulmonaire a été considéré comme non relié au traitement. Le nombre de patients ayant arrêté le traitement à cause d'événements indésirables était de 101/1051 (6,8 %).
Des effets indésirables ont été rapportés pour 887/1491 (59,5 %) des patients. Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés chez plus de 10 % des patients comprenaient : les polyuries (468/1491 ; 31,4 %), la soif (421/1491 ; 28,2 %) et les nycturies (302/1491 ; 20,3 %).

**Pendant la randomisation (12 mois)**

Le nombre de patients ayant poursuivi leur traitement jusqu'à la fin des 12 mois d'étude était de 577/683 (84,5 %) dans le groupe tolvaptan et 636/687 (92,6 %) dans le groupe placebo.
A partir de la randomisation, tout événement déjà identifié en pré-randomisation chez un patient, qui ne devenait pas plus grave, et qui n'entrainait pas un arrêt du traitement n'était pas à nouveau comptabilisé.
Le nombre de patients ayant reçu au moins une dose de tolvaptan après la randomisation était de 681, le nombre de patients ayant reçu au moins une fois le traitement placebo était de 685.
Le nombre d'événements indésirables observés était de 581/681 (85,3 %) dans le groupe tolvaptan et 564/685 (82,3 %) dans le groupe placebo. Le nombre d'événements indésirables graves était de 85/681 (12,5 %) dans le groupe tolvaptan et 60/685 (8,8 %) dans le groupe placebo.
Les événements indésirables les plus fréquents (> 5 % dans l'un des groupes) sont présentés dans le Tableau 2.

**Tableau 2: Fréquence des événements indésirables rapportés chez plus de 5 % des patients pour l'un des groupes de traitement ou sur le total de patients**

| | Tolvaptan N = 681 | Placebo N = 685 | Total N= 1366 |
|---|---|---|---|
| Douleur rénale | 113 (16,6) | 130 (19,0) | 243 (17,8) |
| Infection virale des voies respiratoires supérieures | 72 (10,6) | 84 (12,3) | 156 (11,4) |
| Hypertension | 73 (10,7) | 79 (11,5) | 152 (11,1) |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 59 (8,7) | 58 (8,5) | 117 (8,6) |
| Céphalées | 55 (8,1) | 59 (8,6) | 114 (8,3) |
| Augmentation de la créatinine sérique | 46 (6,8) | 46 (6,7) | 92 (6,7) |
| Infection des voies urinaires | 39 (5,7) | 55 (8,0) | 94 (6,7) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Œdème périphérique | 30 (4,4) | 45 (6,6) | 75 (5,5) |
| Douleur dorsale | 34 (5,0) | 41 (6,0) | 75 (5,5) |
| Hématurie | 37 (5,4) | 35 (5,1) | 72 (5,3) |
| Diarrhée | 47 (6,9) | 23 (3,4) | 70 (5,1) |
| Fatigue | 46 (6,8) | 24 (3,5) | 70 (5,1) |
| Polyurie | 36 (5,3) | 11 (1,6) | 47 (3,4) |

Le nombre d'effets indésirables était de 301/681 (44,2 %) dans le groupe tolvaptan et 188/685 (27,4 %) dans le groupe placebo. Les effets indésirables rapportés chez plus de 3 % des patients du groupe tolvaptan étaient la fatigue (24/681 ; 3,5 %), la soif (26/681 ; 3,8 %), l'augmentation des ALAT (22/681 ; 3,2 %), l'augmentation de la créatinine sérique (31/681 ; 4,6 %), la nycturie (32/681 ; 4,7 %) et la polyurie (36/681 ; 5,3 %).
Dans le groupe placebo, hormis la créatinine sérique (33/685 ; 4,8 %), aucun effet indésirable n'était rapporté chez plus de 3 % des patients.

Le nombre d'événements indésirables graves était de 85/681 (12,5 %) dans le groupe tolvaptan et 60/685 (8,8 %) dans le groupe placebo. Les effets indésirables graves survenus chez au moins 3 patients dans le groupe tolvaptan ont été l'augmentation des enzymes hépatiques (11/681 ; 1,6 %), l'augmentation des ALAT (8/681 ; 1,2 %), résultats des tests de la fonction hépatique augmentés (4/681 ; 0,6 %), les infections urinaires (3/681 ; 0,4 %), l'augmentation des ASAT (3/681 ; 0,4 %), les tests de la fonction hépatique anormaux (3/681 ; 0,4 %), les hémorragies de kyste rénaux (3/681 ; 0,4 %).
Dans le groupe placebo, les effets indésirable graves survenus chez au moins 3 patients ont été la pyélonéphrite (3/685 ; 0,4 %), l'hémorragie subarachnoidienne (3/685 ; 0,4 %), l'insuffisance rénale (3/685 ; 0,4 %) et la douleur rénale (3/685 ; 0,4 %).

Durant l'étude, un patient dans le groupe placebo est décédé dans un accident de la circulation, considéré non relié au traitement.

Dans le groupe tolvaptan, 9,5 % (65/681) des patients ont eu des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement, et cela concernait 2,2 % (15/685) des patients du groupe placebo. Les motifs d'arrêts les plus fréquents étaient : l'augmentation des enzymes hépatiques (10/681 ; 1,5 %), l'augmentation des ALAT (7/681 ; 1 %), l'augmentation des ASAT (7/681; 1 %), les résultats des tests de la fonction hépatique augmentés (5/681 ; 0,7 %), la pollakiurie (4/681 ; 0,6 %).

### 9.3.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR de JINARC couvrant la période du 19 novembre 2017 au 18 mai 2018. Un total de 3 signaux a été évalué durant cette période :

- les troubles du sommeil, toujours en cours d'évaluation.
- l'insuffisance hépatique aigue. Ce signal a été clos sur la période, et le risque figure dans le RCP en rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration et en 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi « Hépatotoxicité »,
- l'augmentation de survenue de spasmes musculaires. Ce signal a été clos, sans action particulière.

### 9.3.3 Données issues du PGR

Le résumé du plan de gestion des risques de JINARC est présenté dans le Tableau 3.

**Tableau 3: Résumé du Plan de Gestion des risques de JINARC**

| | |
|---|---|
| Risques importants identifiés | • Perte du volume d'eau corporelle et déshydratation<br>• Déshydration associée à une insuffisance rénale<br>• Augmentation trop rapide du taux sanguin de sodium entrainant des séquelles |

| | |
|---|---|
| | neurologiques (encéphalopathie, démyélinisation osmotique)<br>• Hyper-/hypoglycémie et nouveaux cas de diabètes mellitus<br>• Hyperuricémie / goutte<br>• Hypernatrémie chez les patients ayant une insuffisance cardiaque<br>• Hyperkaliémie chez les patients ayant une insuffisance cardiaque<br>• Interaction avec les inhibiteurs du CYP3A4<br>• Interaction avec les inducteurs du CYP3A4<br>• Interaction avec les agonistes des récepteurs de la vasopressine<br>• Interaction pharmacodynamique du tolvaptan avec les médicaments diurétiques entrainant une déshydratation et une insuffisance rénale<br>• Anaphylaxie |
| Risques potentiels importants | • Rétention urinaire aigüe (chez les patients avec obstruction urinaire)<br>• Réactions allergique cutanées<br>• Elévation de la pression intraoculaire / glaucome<br>• Interaction entre le tolvaptan et les médicaments augmentant la concentration sérique de potassium<br>• Interaction pharmacodynamique entre le tolvaptan et l'administration d'IEC pouvant entrainer une déshydratation et une insuffisance rénale<br>• Interaction pharmacodynamique entre le tolvaptan et l'administration d'ARA-II pouvant entrainer une déshydratation et une insuffisance rénale<br>• Interaction entre le tolvaptan et l'administration de warfarine ou d'anti agrégant plaquettaires chez les patients ayant une insuffisance cardiaque<br>• Arythmies cardiaques dues à des modifications des électrolytes chez les patients ayant une insuffisance cardiaque<br>• Ischémie myocardique chez des patients ayant une aggravation d'une insuffisance cardiaque<br>• Dyspnée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque<br>• Hypercoagulabilité (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) chez les patients ayant une insuffisance cardiaque<br>• Saignement gastrointestinal chez les patients ayant une cirrhose<br>• Lésions hépatiques chez les patients en hyponatrémie<br>• Tératogénicité |
| Informations manquantes | • Utilisation chez l'enfant<br>• Utilisation pendant la grossesse<br>• Utilisation pendant l'allaitement<br>• Utilisation hors AMM<br>• Utilisation chez les insuffisants hépatiques |

Tous les patients doivent être porteurs d'une carte d'alerte comprenant des informations sur les risques de toxicité hépatique et de déshydratation sévère et indiquant la marche à suivre en cas de survenue de ces symptômes.

### 9.3.4 Données issues du RCP

Dans la rubrique 4.8 *Effets indésirables* du RCP il est mentionné : « 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). »

Dans la rubrique 4.4 *Mises en garde et précautions d'emploi* du RCP il est mentionné : « Pour limiter le risque d'atteinte hépatique importante et/ou irréversible, un dosage sanguin des transaminases hépatiques et de la bilirubine est requis avant l'initiation du traitement par Jinarc, puis mensuellement pendant 18 mois et tous les 3 mois par la suite. Une surveillance concomitante des symptômes pouvant indiquer une atteinte hépatique (tels que fatigue, anorexie, nausées, gêne dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen, vomissements, fièvre, éruption cutanée, prurit, urines foncées ou jaunisse) est recommandée. »

## 09.4 Résumé & discussion

Efficacité

Le laboratoire a fourni 2 études, TEMPO 4 :4 et REPRISE pour appuyer sa demande d'extension d'indication de JINARC chez les patients ayant un stade 4 de MRC (maladie rénale chronique) c'est-à-dire avec un DFG compris entre 15 et 30 mL/min/1,73 $m^2$.

Les résultats finaux de l'étude TEMPO 4 :4 ont été présentés en complément des données déjà analysées par la Commission pour l'évaluation initiale de JINARC dans son indication chez les patients ayant un stade 1 à 3 de MRC (Avis du 2 décembre 2015). L'étude TEMPO 4 :4 était une étude de suivi, non-randomisée, ouverte, sans calcul du nombre de patients nécessaires, ne permettant pas d'assurer la puissance nécessaire pour l'analyse. Etant donné ces nombreuses limites, les résultats sont présentés uniquement de manière descriptive. Le critère de jugement principal était la variation du volume rénal total (VRT) évaluée à 24 mois après la fin de l'étude initiale TEMPO 3 :4 chez les patients traités précocement par tolvaptan (avec 5 ans d'exposition pour les patients issus du groupe tolvaptan dans l'étude TEMPO 3 :4[7]) versus les patients traités tardivement (avec 2 ans d'exposition, pour les patients ayant reçu préalablement un placebo dans l'étude TEMPO 3 :4). D'autres patients pouvaient être inclus dans cette étude, à condition d'avoir terminé avec succès l'une des études de phase I, II ou III réalisées avec le tolvaptan, et avoir un DFGe ≥ 30 mL/min/1,73 $m^2$ correspondant aux stades 1 à 3 de maladie rénale chronique. Les patients avec une DFG < 30 mL/min/1,73 $m^2$ (correspondant au stade 4 et au stade 5) pouvaient participer à l'étude en cas d'autorisation documentée du référent médical. Seuls les patients non japonais et issus de la phase TEMPO 3 :4 étaient inclus dans l'analyse d'efficacité de TEMPO 4 :4.
Au total, 1083 patients ont été inclus dans TEMPO 4 :4 avec seulement 42/1083 (3,9 %) patients ayant un DFGe compris entre 15 et 30 mL/min/1,73 $m^2$ (correspondant au stade 4). 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 avait pour objectif de démontrer la supériorité de tolvaptan par rapport au placebo en termes de variation du DFGe évalué après 12 mois de traitement 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 $m^2$). Le nombre de patients inclus de stade 4 précoce avec un DFGe compris entre 25 et 30 mL/min/1,73 $m^2$ était de 267/ 1370 (19,5 %).
Dans la population mITT (n = 1331 patients), la différence de variation du DFGe annualisé de 1,271 mL/min/1,73$m^2$ (IC95%= [0,859; 1,684] p < 0,001), a été statistiquement significative en faveur de tolvaptan par rapport au placebo. Dans le groupe tolvaptan, la variation moyenne de DFGe annualisé, évaluée par la moyenne des moindres carrés pour 668 patients, était de -2,339 mL/min/1,73$m^2$. Dans le groupe placebo, la variation moyenne de DFGe annualisé, évalué par la moyenne des moindres carrés pour 663 patients, était de -3,610 mL/min/1,73$m^2$.
L'analyse stratifiée en fonction du DFGe ≤45 mL/min/1,73 $m^2$ ou > à 45 mL/min/1,73$m^2$ a conclu à des résultats concordants avec l'analyse principale.
Une analyse exploratoire chez les patients en début de stade 4 (avec un DFGe compris entre 25 et 30 mL/min/1,73 $m^2$) suggère une différence modeste sur la modification du DFGe avec une différence annualisée de -3,8 mL/min/1,73 $m^2$ dans le groupe tolvaptan et de -4,6 mL/min/1,73 $m^2$ dans le groupe placebo, soit une différence entre les 2 groupes de 0,81 mL/min/1,73 $m^2$.
Etant donné l'analyse hiérarchisée prévue au protocole, le critère de jugement secondaire a pu être testé avec un risque α = 0,05. Dans la population mITT (1362), la différence de pente du DFGe de 1,011 mL/min/1,73 $m^2$, (IC95% : [0,618 ; 1,403] ; p< 0,0001) a été statistiquement significative en faveur de tolvaptan par rapport au placebo. Dans le groupe tolvaptan, la pente du

DFGe, évaluée pour 680 patients, était de -3,16 mL/min/1,73 $m^2$. Dans le groupe placebo, la pente du DFGe, évalué pour 682 patients, était de -4,17 mL/min/1,73 $m^2$.

Tolérance

Durant l'étude de suivi TEMPO 4 :4, 1083 patients ont été exposés au tolvaptan a une dose d'environ 93 mg pour les patients issus de l'étude TEMPO 3 :4. La durée de suivi moyenne n'était pas disponible dans le rapport d'étude, cependant il était mentionné que 80,3 % (447/557) des patients issus du groupe tolvaptan dans TEMPO 3 :4 avaient reçu le traitement pendant plus de 3 ans et 72,0 % (226/314) des patients issus du groupe placebo de l'étude TEMPO 3 :4 avaient reçu le traitement pendant plus de 3 ans.

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 261/1083 (24,1 %) patients. Les événements indésirables graves les plus fréquents, rapportés pour ≥ 1 % des patients de l'un des groupes ont été : infection de kyste rénal (n = 14), augmentation de la créatinine sérique (n = 13), hémorragie de kyste rénal (n = 12), augmentation des ALAT (n =11), insuffisance rénale (n = 10), pyélonéphrite (n = 9), maladie rénale chronique (n = 9), anévrisme intracrânien (n = 7), transaminases augmentées (n = 7), augmentation des ASAT (n= 6), accident vasculaire cérébral (n = 4), lésion rénale aigüe (n = 6), embolie pulmonaire (n = 3) ,gastroentérite virale (n = 2), infection des voies respiratoires supérieures (n = 2), lactate déshydrogénase sérique augmentée (n =1), tremblement essentiel (n = 1).

Au total, 5 décès ont été rapportés dans cette étude, les 5 patients étaient issus de l'étude TEMPO 3 :4. Les causes de décès étaient :

- arrêt cardiaque, blessure par balle, anévrysme intracrânien. Pour ces 3 décès, le lien de causalité avec le traitement était qualifié de « peu probable ».
- hémorragie sous-arachnoïdienne. Cet événement était considéré non lié au traitement.
- pancréatite nécrosante. Le lien de causalité avec le traitement était possible.

Il n'y avait pas de tendance claire permettant de suggérer des différences en termes d'événements indésirables entre différents groupes de patients, que ce soit selon le traitement préalable reçu ou selon l'étude dans lequel ils se trouvaient.

Dans l'étude REPRISE, pour pouvoir débuter la phase de randomisation, les patients étaient sélectionnés en fonction de la tolérance observée pendant la phase de pré-randomisation. Par conséquent, la tolérance durant la phase de randomisation est étudiée sur une population sélectionnée, qui ne représente pas la population générale.

Durant la phase de pré-randomisation sur 8 semaines, 1051/1491 (70,5 %) patients ont eu un événement indésirable. Des événements indésirables graves ont été rapportés pour 43/1491 (2,9 %) patients et un patient est décédé. Le décès suite à une embolie pulmonaire a été considéré comme non relié au traitement. Le nombre de patients ayant arrêté le traitement à cause d'événements indésirables était de 101/1051 (6,8 %). Des effets indésirables ont été rapportés pour 887/1491 (59,5 %) des patients. Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés chez plus de 10 % des patients comprenaient : les polyuries (468/1491 ; 31,4 %), la soif (421/1491 ; 28,2 %) et les nycturies (302/1491 ; 20,3 %).

Durant la phase de randomisation sur 12 mois, le nombre de patients ayant arrêté le traitement à cause d'événements indésirables était de 65/681 (9,5 %) dans le groupe tolvaptan et 15/685 (2,2 %) dans le groupe placebo. Les effets indésirables rapportés chez plus de 3 % des patients du groupe tolvaptan étaient la fatigue (24/681 ; 3,5 %), la soif (26/681 ; 3,8 %), l'augmentation des ALAT (22/681 ; 3,2 %), l'augmentation de la créatinine sérique (31/681 ; 4,6 %), la nycturie (32/681 ; 4,7 %) et la polyurie (36/681 ; 5,3 %).

Dans le groupe placebo, hormis l'augmentation de la créatinine sérique (33/685 ; 4,8 %), aucun effet indésirable n'était rapporté chez plus de 3 % des patients.

Le nombre d'événements indésirables graves était de 85/681 (12,5 %) dans le groupe tolvaptan et 60/685 (8,8 %) dans le groupe placebo. Les effets indésirables graves survenus chez au moins 3 patients dans le groupe tolvaptan ont été l'augmentation des enzymes hépatiques (11/681 ; 1,6 %), l'augmentation des ALAT (8/681 ; 1,2 %), les résultats des tests de la fonction hépatique augmenté (4/681 ; 0,6 %), les infections urinaires (3/681 ; 0,4 %), l'augmentation des ASAT

(3/681 ; 0,4 %), les tests de la fonction hépatique anormaux (3/681 ; 0,4 %), les hémorragies de kyste rénaux (3/681 ; 0,4 %).
Dans le groupe placebo, les effets indésirables graves survenus chez au moins 3 patients ont été la pyélonéphrite (3/685 ; 0,4 %), l'hémorragie subarachnoidienne (3/685 ; 0,4 %), l'insuffisance rénale (3/685 ; 0,4 %) et la douleur rénale (3/685 ; 0,4 %).

Durant l'étude, un patient dans le groupe placebo est décédé dans un accident de la circulation, considéré non relié au traitement.

**Discussion** :
Compte tenu :

- des données d'efficacité sur une moindre augmentation du volume rénal total chez les patients traités par tolvaptan par rapport aux patients traités par placebo, établi à 3 ans chez les patients de stade 1 à 3, présentées dans l'avis du 2 décembre 2015, dans l'étude TEMPO 3 :4, et dont l'étude d'extension ouverte TEMPO 4 :4 a suggéré l'absence de différence statistique sur la variation de l'augmentation du volume rénal total entre les patients traités durant 2 ou 5 ans.
- les limites mentionnées dans l'avis du 2 décembre 2015 à savoir que le tolvaptan ne permet pas d'empêcher la croissance des kystes ni d'entrainer leur affaissement. A l'arrêt du traitement la croissance des kystes reprend.
- des données de l'étude REPRISE, de phase 3b, multicentrique, contrôlée, de supériorité, randomisée, en double aveugle ayant inclus des patients de stade 1 à 4 précoce, avec DFGe> 25 mL/min/1,73 $m^2$, dans laquelle il a été démontré une moindre dégradation du DFGe à 12 mois dans le groupe tolvaptan par rapport au groupe placebo avec une différence de 1,271 mL/min/1,73 $m^2$ (IC95%= [0,859; 1,684] p < 0,001). D'après avis d'expert et sur la base de l'étude d'Edward et al[6], cette différence est considérée comme cliniquement pertinente, notamment chez les patients avec un stade débutant d'insuffisance rénale. Les données d'Edward et al, suggèrent que plus le traitement est débuté à un stade précoce d'insuffisance rénale, plus le gain de temps avant d'atteindre l'insuffisance rénale de stade 5 est important. A l'opposé, si le traitement est débuté à un stade avancé d'insuffisance rénale, le gain de temps avant progression vers le stade 5 est plus modeste.
- des données de tolérance avec la persistance d'incertitudes 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 ; ainsi, ces effets indésirables restent suivis dans le cadre du PGR. Une éducation thérapeutique des patients est mise en place afin d'identifier les symptômes de toxicité hépatique et de déshydratation sévère et indiquant la marche à suivre en cas de survenue de ces symptômes.
- la difficulté de transposabilité des résultats ne pouvant être faite pour l'ensemble des patients de stade 4, avec l'inclusion d'un ensemble de patients de stade 1 à 4, avec 42/1083 patients de stade 4 dans le suivi de tolérance dans l'étude TEMPO 4:4, et 267/ 1370 (19,5 %) patients de stade 4 précoce avec un DFGe uniquement compris entre 25 et 30 mL/min/1,73 $m^2$ dans l'étude d'efficacité REPRISE,
- l'absence de données sur la morbi-mortalité, étant donné que l'impact du traitement par tolvaptan sur la mise sous dialyse ou sur la greffe rénale n'a pas été étudié,
- l'absence de données robustes sur l'impact sur la qualité de vie, ce qui est regrettable.

En conséquence, JINARC apporte une réponse au besoin médical non couvert identifié chez les patients ayant une PKRAD avec un stade 4 précoce (DFGe> 25 mL/min/1,73 $m^2$) de maladie rénale chronique.

## 09.5 Programme d'études

Dans le cadre du Plan d'investigation pédiatrique, une étude est en cours chez 100 enfants (procédure EMEA-001231-PIP02-13-M06). La fin de cette étude est prévue pour mars 2022.

A la demande de l'EMA, une étude PASS (étude 156-12-299) est en cours pour étudier les risques d'hépatotoxicité, de carcinome basocellulaire et de glaucome liés à l'utilisation de JINARC. L'étude doit également apporter des informations sur l'issue des grossesses chez les patientes traitées par JINARC, les profils d'utilisation du médicament, en particulier en ce qui concerne l'utilisation hors AMM et l'utilisation chez les patients de plus de 50 ans et les effets indésirables liés à l'utilisation à long terme de JINARC. En France, en date de novembre 2018, 125 patients sont suivis dans 29 centres. Le rapport final est attendu pour fin 2022.

Des études post inscription demandées par la Commission dans son avis du 2 décembre 2015 sont en cours, basées sur l'analyse des cohortes GENKYST et CKD-REIN ainsi que de l'étude PASS avec des résultats attendus pour fin 2020.

# 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement des patients ayant 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 le seul médicament à visée physiopathologique indiqué dans la PKRAD chez l'adulte atteint de MRC avec DFG > 25 mL/min/1,73 $m^2$.

Il a démontré son efficacité chez les patients de stade 1 à 3 dans la réduction du volume rénal total (VRT) et chez les patients de stade 1 à 4 précoce (DFG > 25 mL/min/1,73 $m^2$) sur la moindre diminution de la variation du DFGe annualisé par rapport au placebo. A noter que d'après avis d'expert et sur la base des données d'une étude observationnelle[6], il est suggéré que plus le traitement est débuté à un stade précoce d'insuffisance rénale, plus le gain de temps avant d'atteindre l'insuffisance rénale de stade 5 est important. A l'opposé, si le traitement est débuté à un stade avancé d'insuffisance rénale, le gain de temps avant progression vers le stade 5 est plus modeste. Le traitement par JINARC 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 demeure inconnue. Dans ce contexte, l'utilisation de cette spécialité doit être limitée aux seuls patients avec un DFGe > 25 mL/min/1,73 $m^2$ et progresseurs selon les critères suivants :

**- 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 (appréciée par les formules du MDRD, CKD-EPI ou par la clairance de la créatinine).

**Dans toutes les autres situations, JINARC n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.**

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (http://lecrat.fr/).

# 011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

## 011.1 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.

◗ 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.

◗ L'efficacité du tolvaptan a été démontrée en termes de réduction du volume rénal total chez les patients de stade 1 à 3 de MRC et d'impact sur la fonction rénale (moindre dégradation du DFGe) par rapport au placebo chez les patients ayant un DFGe > 25 mL/min/1,73 $m^2$ mais le tolvaptan ne permet pas d'affaisser totalement les kystes ; ainsi l'arrêt du traitement conduit à une reprise du développement des kystes. 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.
Il n'est pas établi chez les patients ayant un DFGe < 25 mL/min/1,73 $m^2$ faute de donnée clinique.

◗ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique dans cette indication.

◗ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

◗ Intérêt de santé publique :
Compte tenu de :
- la gravité de la polykystose rénale autosomique dominante en raison de ses conséquences graves par atteinte rénale progressive (hématurie macroscopique, hémorragie intra-kystique, hypertension artérielle, infections des kystes et insuffisance rénale chronique)
- sa prévalence est estimée à 1/1000 (source Orphanet),
- du besoin médical non couvert,
- des données initiales dans l'étude TEMPO 3 :4, chez les patients de stade 1 à 3 de MRC, ayant démontré un volume rénal total significativement moins augmenté après 3 ans de traitement dans le groupe tolvaptan que dans le groupe placebo,
- la réponse au besoin identifié avec la démonstration d'une moindre augmentation du DFGe à 1 an dans l'étude REPRISE pour tolvaptan versus placebo incluant des patients de stade 4 précoce avec DFGe > 25 mL/min/1,73 $m^2$, mais en l'absence d'impact sur la morbi-mortalité étant donné que l'impact du traitement par tolvaptan sur la mise sous dialyse ou sur la greffe rénale n'a pas été étudié,
- l'absence de données robustes sur l'impact sur la qualité de vie,
- l'absence d'impact sur l'organisation des soins,

JINARC n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par JINARC est **modéré**, uniquement chez les patients adultes atteints de polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) authentifiée (critère de Ravine modifiés par Pei, histoire familiale, ou test génétique) avec une maladie rénale chronique (MRC) avec un DFG > 25 mL/min/1,73 $m^2$ et progresseurs selon les critères suivants :

- **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 (appréciée par les formules du MDRD, CKD-EPI ou par la clairance de la créatinine).

Le SMR est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans toutes les autres situations cliniques.

### ◗ Taux de remboursement proposé: 30 %

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription uniquement chez les patients avec un DFG > 25 mL/min/1,73 m$^2$ et progresseurs selon les critères préspécifiés sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le périmètre restreint du SMR et aux posologies de l'AMM.**

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans la population proposée au remboursement (cf. population du SMR) prenant en compte :

- les données initiales de l'étude TEMPO 3 :4, chez les patients de stade 1 à 3 de MRC, ayant démontré un volume rénal total significativement moins augmenté après 3 ans de traitement dans le groupe tolvaptan que dans le groupe placebo, avec une différence de -2,708% (IC95%= [-3,269; -2,147], p<0,0001),
- les nouvelles données d'efficacité issues de l'étude REPRISE de bonne qualité méthodologique mais de durée de suivi limitée à 1 an, démontrant, chez des patients avec DFGe > 25 mL/min/1,73 m$^2$, une moindre dégradation du DFGe à 1 an avec JINARC qu'avec le placebo avec une différence de 1,271 mL/min/1,73 m$^2$ (IC95%= [0,859; 1,684] p < 0,001) considérée comme cliniquement pertinente,
- les données de tolérance avec les risques de déshydratation sévère, la persistance d'incertitudes 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,
- l'absence de données sur la morbi-mortalité étant donné que l'impact du traitement par tolvaptan sur la mise sous dialyse ou sur la greffe rénale n'a pas été étudié,
- l'absence de données robustes sur l'impact sur la qualité de vie des patients traités,
- le besoin médical dans la PKRAD, avec JINARC comme seul médicament ayant l'AMM,

la Commission considère que JINARC (tolvaptan) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle, y compris chez les patients de stade 4 avec DFG > 25 mL/min/1,73 m$^2$.

## 011.3 Population cible

La population cible de JINARC (tolvaptan) correspond à l'ensemble des patients adultes atteints d'une PKRAD et progresseurs incluant les patients de stade 1 à 4 précoce (DFG> 25 mL/mn/1,73 $m^2$) de maladie rénale chronique (MRC).
Il n'est pas possible d'estimer une population cible uniquement pour les patients de stade 4 car il n'y a pas de donnée sur la proportion de patients en fonction du stade de MRC.

La population cible de JINARC (tolvaptan) peut être estimée à partir des éléments suivants :
- la prévalence de la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est estimée entre 1/ 10 000 et 5/10 000 (source Orphanet) ce qui rapporté à la population adulte française représente entre 5200 et 26240 patients, après extrapolation à partir des données démographiques françaises au 1er janvier 2019[12].
- selon les experts, la proportion de patients progresseurs représente environ 20% de cette population, soit entre 1 040 et 5 200 patients.

**Conclusion**
La population cible de JINARC dans la PKRAD peut être ainsi estimée au maximum à 5 200 patients. Il s'agit d'une surestimation compte tenu de la sélection de la borne supérieure de l'estimation de la prévalence et de l'absence de données précises sur la proportion de patients relevant des stades 1 à 4 (avec un DFG> 25 mL/mn/1,73 $m^2$), seuls patients éligibles au traitement par JINARC.

# 012 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 de données
La Commission maintient ses demandes de données formulées dans l'avis de JINARC du 2 décembre 2015.

### ◗ Autres demandes
La Commission regrette l'absence de données robuste de qualité de vie, notamment sur l'impact de la forte augmentation de la diurèse.

[12] Données INSEE au 1er Janvier 2019