



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — Sommaire

Mai 2016

Médicament	Tolvaptan (Jinarc)
Indication	Ralentir la progression de l'hypertrophie rénale chez les patients atteints de maladie polykystique des reins autosomique dominante (MPRAD)
Demande d'inscription	Selon l'indication
Forme galénique	Comprimés de 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg et 90 mg + 30 mg
Date de l'avis de conformité	25 février 2015
Fabricant(s)	Otsuka Canada Pharmaceutique inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

SOMMAIRE

Introduction

La maladie polykystique des reins autosomique dominante (MPRAD) est une affection héréditaire qui se traduit par l'apparition de multiples kystes remplis de liquide dans les deux reins. Maladie rénale génétique la plus répandue, elle est la quatrième cause d'insuffisance rénale terminale (IRT) et touche environ 35 000 (0,1 %) de personnes au Canada. La gravité de la maladie suit un spectre déterminé par le type de mutation génétique. Les patients atteints de maladie polykystique des reins avec mutation du gène 1 non tronqué (PKD1) et de maladie polykystique des reins avec mutation du gène 2 (PKD2) présentent un plus faible risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale, tandis que chez les patients présentant une mutation du gène PKD1 tronqué, la dialyse devient souvent nécessaire à l'âge de 50 à 55 ans. Les traitements de soutien visent à gérer les symptômes de la MPRAD et concernent la gestion des douleurs abdominales et dorsales, les antibiotiques pour les infections des voies urinaires inférieures et supérieures et le traitement des lithiases néphrétiques. L'absence de traitements qui freinent la progression de la maladie constitue une lacune importante dans la gestion actuelle de la MPRAD. Le présent examen vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité du tolvaptan (Jinarc) 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg ou 90 mg + 30 mg administré par voie orale selon un schéma thérapeutique à dose fractionnée biquotidienne d'une durée de 36 mois. Le tolvaptan est le premier médicament dans sa classe indiqué pour ralentir la progression de l'hypertrophie rénale chez l'adulte atteint de la MPRAD à faire l'objet d'un examen.

Données et résultats

Études incluses

L'essai pivot TEMPO 3:4 (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes) a évalué l'efficacité et l'innocuité du tolvaptan dans le traitement de la MPRAD. TEMPO 3:4, un essai de phase 3 randomisé, à double insu et contrôlé contre placebo, a été réalisé auprès de 1445 patients adultes atteints de MPRAD dans 129 sites de l'Amérique du Nord et de l'Amérique du Sud, de l'Europe, du Japon et de l'Australie. Les patients ont été répertoriés aléatoirement pour recevoir soit le tolvaptan soit un placebo pendant 36 mois.

Le paramètre primaire était la variation annuelle en pourcentage du volume rénal total (VRT) (inclut les deux reins, sans ajustement selon l'âge ou la taille du patient) par rapport à la valeur initiale, évalué par imagerie à résonance magnétique (IRM) aux mois 12 et 24 et dans les deux semaines précédant ou suivant le mois 36. Le paramètre secondaire clé était le délai composite de l'évolution clinique, soit la détérioration de la fonction rénale qui s'entend de la diminution de 25 % de la valeur inverse de la créatininémie; une douleur rénale d'importance clinique telle que le patient se voit prescrire un congé de maladie, un traitement pharmacologique ou doit subir une intervention effractive; l'aggravation de l'hypertension ou de l'albuminurie).

Les autres paramètres secondaires consistaient en la variation de la fonction rénale constatée par la valeur inverse de la créatininémie en premier lieu, et par le débit de filtration glomérulaire estimatif (DFGe) en deuxième lieu, calculé selon l'équation Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

(DFGe_{CKD-EP10}), l'équation Modification of Diet in Renal Disease (DFGe_{MDRD}) et la clairance de la créatinine calculée selon l'équation de Cockcroft-Gault. La variation de la pression artérielle moyenne (PAM) par rapport aux valeurs de départ ainsi que le délai de préhypertension élevée ou nécessitant un traitement antihypertenseur ont été évalués chez les patients qui étaient normotendus au début de l'étude. Le pourcentage de patients présentant une diminution clinique soutenue de la pression artérielle justifiant une réduction soutenue du traitement antihypertenseur par rapport aux valeurs initiales a été mesuré chez les sujets recevant un traitement antihypertenseur au début de l'étude. Enfin, la douleur rénale a été évaluée à l'aide de l'échelle de 0 à 10 de Likert.

L'essai TEMPO 3:4 a rendu compte des analyses exploratoires de plusieurs sous-groupes. Pour le présent examen, les sous-groupes d'intérêt avec protocole convenu étaient l'âge, la mutation génétique (PKD1 et PKD2), le VRT de départ et la fonction rénale de départ. Nous ne disposons d'aucune donnée concernant la mutation PKD1 ou PKD2.

Les principales limites de l'essai TEMPO 3:4 étaient la potentialité de l'insu des patients ou des chercheurs en raison de la prévalence plus élevée des effets indésirables spécifiques (EIS) relevés dans le groupe recevant le tolvaptan, le biais potentiel des estimations de l'effet du traitement en raison du nombre plus élevé de patients ayant abandonné dans le groupe tolvaptan et l'absence d'évaluation de certains résultats cliniquement importants, comme le délai de l'IRT, les complications cardiovasculaires et la qualité de vie (QV) des patients. Par ailleurs, on constate des limitations quant au résultat du taux de variation du VRT et à sa corrélation avec les résultats cliniques (p. ex., délai de l'IRT, nécessité d'une dialyse et mortalité). Par conséquent, une certaine incertitude non triviale subsiste concernant les conclusions de l'essai TEMPO 3:4. Selon les critères d'inclusion de l'essai, les résultats d'efficacité se rapportent particulièrement aux patients à risque de progression de la maladie, mais qui n'ont pas encore atteint les derniers stades de la maladie. Par conséquent, il est nécessaire d'effectuer une sélection minutieuse des patients en tenant compte du VRT et de la fonction rénale avant d'instaurer un traitement de tolvaptan, cela afin de sélectionner les patients à haut risque de progression vers l'IRT. L'incidence plus élevée de l'augmentation des enzymes hépatiques chez les patients qui ont reçu le tolvaptan est remarquable. Santé Canada a convenu avec le fabricant qu'il serait judicieux de mettre en place des stratégies visant à réduire les risques d'effets indésirables hépatiques. La création d'un registre canadien pour la MPRAD et la mise en œuvre d'un Programme de surveillance de l'innocuité hépatique obligatoire (PSIH) figurent parmi ces stratégies.

Efficacité

Insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse

Aucune donnée n'a été relevée concernant ce résultat.

Complications de la maladie

Le tolvaptan a statistiquement retardé l'évolution clinique (résultat composite) de manière remarquable par rapport au placebo (taux d'incidence des événements de 43,94 contre 50,04 pour 100 années-personnes, rapport de risque [RR] de 0,87; intervalle de confiance à 95 % [IC] de 0,78 à 0,97) Tableau 1). Ce résultat s'explique par un nombre moins élevé de cas de déclin de la fonction rénale et d'épisodes cliniquement pertinents de douleurs rénales associés au tolvaptan (RR de 0,39; IC à 95 % de 0,26 à 0,57 et RR de 0,64; IC à 95 % de 0,47 à 0,89, respectivement). On n'observe aucune différence concernant l'aggravation de l'hypertension artérielle ou l'aggravation d'albuminurie. Selon les analyses des sous-groupes, le tolvaptan s'est montré supérieur au placebo en retardant le résultat composite chez les patients ≥ 35 ans, avec un VRT ajusté selon la taille du patient < 600 mL/m ou une clairance de la créatinine estimée < 80 mL/min.

Dans des analyses exploratoires du délai de 13 évènements liés à la MPRAD (c.-à-d., hypertension, douleurs rénales, kystes hépatiques, hématurie, albuminurie, calculs rénaux, infection urinaire, anémie, diverticules du côlon, anomalie vasculaire cardiaque, hernie inguinale/abdominale, autres kystes et diminution significative de la fonction rénale) et de 9 évènements plus étroitement liés à l'hypertrophie rénale, [REDACTED] (RR [REDACTED] respectivement).

Chez les patients normotendus au début de l'étude, on ne constate aucune différence entre le tolvaptan et le placebo quant à l'évolution vers des évènements apparentés à l'hypertension (taux d'incidence de 31,80 contre 29,60 pour 100 années-personnes, RR de 0,99; IC à 95 % de 0,81 à 1,23) et à la PAM au repos (différence de pente de - 0,25 mm Hg/an, IC à 95 % de - 1,06 à 0,57). Par ailleurs, chez les patients hypertendus au départ, le risque relatif d'une diminution soutenue de la tension artérielle justifiant une réduction du traitement antihypertenseur sur une période de temps pouvant aller jusqu'au mois 36 n'était pas statistiquement significatif (risque relatif de 1,10; IC à 95 % de 0,60 à 2,02).

Évènements cardiovasculaires mortels et non mortels

Cet aspect n'a pas été évalué en tant que résultat d'efficacité. Les évènements signalés suivants ont été classés dans la catégorie des effets nuisibles : palpitations (tolvaptan par rapport au placebo : [REDACTED]), extrasystoles ventriculaires ([REDACTED]), fibrillation auriculaire ([REDACTED]), infarctus aigu du myocarde ([REDACTED]), angine de poitrine ([REDACTED]) et maladie coronarienne ([REDACTED]).

Manifestations extrarénales

Cet aspect n'a pas été évalué en tant que résultat d'efficacité. Les évènements suivants ont été classés dans la catégorie des effets nuisibles : kyste hépatique (tolvaptan par rapport au placebo : 1,4 % contre 2,1 %), autres kystes (1,9 % contre 4,1 %) et anévrisme intracrânien (0,3 % contre 0,2 %).

Hospitalisation

Aucune donnée n'a été relevée concernant ce résultat.

Mortalité

On n'a constaté aucun décès parmi les groupes recevant le tolvaptan ou le placebo au cours de l'essai.

Qualité de vie

Aucune donnée n'a été relevée concernant ce résultat.

Résultats déclarés par les patients

D'après les mesures de l'échelle de 10 points de Likert, aucune différence n'a été relevée dans la variation moyenne de la surface sous la courbe (SSC) du score de la douleur rénale par rapport aux valeurs initiales entre le tolvaptan et le placebo chez les patients ne prenant aucun analgésique au début de l'étude (différence - 0,08; IC à 95 % de - 0,20 à 0,03).

Volume rénal total

Par rapport au placebo, le tolvaptan était associé à une augmentation annuelle en pourcentage du VRT significativement plus faible, statistiquement et cliniquement (2,8 % contre 5,5 %, réduction de 49,2 % du taux d'augmentation). Une analyse de sensibilité réalisée à l'aide d'un modèle mixte de mesures répétées (MMMR) a révélé que l'écart le plus important a eu lieu après l'année 1. Le tolvaptan s'est

révélé supérieur au placebo dans toutes les analyses des sous-groupes pour ce qui est de l'augmentation annuelle en pourcentage du VRT.

Fonction rénale

D'après la mesure de la pente de la valeur inverse de la créatinémie, on constate que le déclin de la fonction rénale est statistiquement significativement moins important avec le tolvaptan (différence de la pente de $1,20 \text{ [mg/mL]}^{-1}$ par an; IC à 95 % de 0,62 à 1,78). Ce résultat a été confirmé en utilisant la pente du $\text{DFGe}_{\text{CKD-EPI}}$, $\text{DFGe}_{\text{MDRD}}$ et de la clairance de la créatinine estimée. Des analyses de la valeur inverse de la créatinémie des sous-groupes mettent en évidence des résultats en faveur du tolvaptan chez les patients ≥ 35 ans, avec un VRT $\geq 1\,500$ mL ou avec un VRT ajusté selon la taille des patients ≥ 600 mL/m. L'étude de prolongation ouverte TEMPO 4:4 a révélé une baisse de la pente du DFGe chez les patients poursuivant le traitement avec le tolvaptan et une décélération de la pente chez les patients passés au tolvaptan sur une période supplémentaire de deux ans.

Nécessité d'un traitement de soutien

Aucune donnée n'a été relevée concernant ce résultat.

Effets néfastes

Évènements indésirables

Presque tous les patients ont subi au moins un évènement indésirable (97,9 % dans le groupe du tolvaptan et 97,1 % dans le groupe placebo).

Évènements indésirables graves

18,4 % des patients dans le groupe du tolvaptan et 19,7 % des patients dans le groupe placebo ont subi des évènements indésirables graves (EIG). Une proportion plus élevée de patients dans le groupe du tolvaptan ont subi des EIG ayant trait à l'élévation des enzymes hépatiques (2,2 % contre 0,8 %), à une douleur thoracique (0,8 % contre 0,4 %) et à des céphalées (0,5 % contre 0 %). Par ailleurs, on observe une fréquence plus élevée de carcinome basocellulaire dans le groupe du tolvaptan (0,8 % contre 0,2 %).

Abandons en raison d'évènements indésirables

Une proportion plus élevée de patients recevant le tolvaptan ont abandonné l'essai en raison d'un évènement indésirable (15,4 % et 5,0 %). L'évènement indésirable le plus fréquent conduisant au retrait de l'essai parmi les patients recevant le tolvaptan était la polyurie (4,2 % contre 0 %), suivie de la pollakiurie (1,6 % contre 0 %), de la nycturie (0,9 % contre 0,2 %), de la soif (0,6 % contre 0,2 %), d'une anomalie de la fonction hépatique (0,6 % contre 0 %) et de la fatigue (0,5 % contre 0 %).

Effets néfastes notables

Une proportion supérieure de patients dans le groupe recevant le tolvaptan ont présenté une élévation de l'alanine-aminotransférase (ALT) et de l'aspartate-aminotransférase (AST) d'un facteur supérieur à 2,5 de la limite supérieure de l'écart normal (4,9 % contre 1,2 % et 3,2 % contre 0,8 %, respectivement). Les évènements hépatiques graves de même qu'une élévation grave du niveau de l'ALT, de l'AST et des transaminases étaient plus fréquents dans le groupe recevant le tolvaptan, et une proportion plus élevée de patients dans ce groupe se sont retirés de l'étude en raison d'une anomalie de la fonction hépatique (voir les chiffres ci-dessus). Dans le groupe du tolvaptan, deux patients satisfaisaient aux critères de la loi de Hy. Aucun évènement d'insuffisance hépatique ou de greffe du foie n'a été signalé au cours de l'essai.

L'hypernatrémie (sodium sérique > 150 mmol/L) est survenue chez 4 % des patients recevant le tolvaptan et chez 1,4 % des patients recevant le placebo. L'augmentation cliniquement significative de l'acide urique et de la goutte était plus importante chez les patients recevant le tolvaptan (6,2 % contre 1,7 % et 2,9 % contre 1,4 %, respectivement). La polyurie et la soif étaient également beaucoup plus fréquentes dans le groupe du tolvaptan (38,3 % contre 17,2 % et 55,3 % contre 20,5 %, respectivement).

Place potentielle dans la thérapie¹

Il n'existe actuellement aucun traitement particulier pour retarder la progression de la MPRAD autre que l'optimisation du contrôle de la pression artérielle. Le tolvaptan (Jinarc) s'est avéré significativement efficace dans le ralentissement de la progression du VRT lors d'études précliniques¹ et dans le plus important essai contrôlé randomisé (ECR) portant sur la MPRAD (TEMPO 3:4) à ce jour.² Dans l'ECR, le tolvaptan a également ralenti la progression du déclin de la fonction rénale. Cependant, TEMPO 3:4 n'avait pas la puissance nécessaire pour évaluer l'effet du traitement à l'aide des résultats habituels, comme le pourcentage de patients (qui ont reçu le traitement par rapport au placebo) avec un doublement de la créatinémie (ou une réduction de moitié du DFGe) et le délai moyen de la progression vers l'insuffisance rénale terminale. Néanmoins, étant donné les résultats précliniques et cliniques, le tolvaptan est actuellement le modificateur de la maladie le plus prometteur sur le marché pour ralentir la progression de la MPRAD.

Les patients atteints de MPRAD affichent un large spectre de gravité de la maladie dépendant en grande partie de leur classe de mutation.^{3,4} Les patients atteints d'une mutation du gène PKD1 tronqué présenteront habituellement une forme sévère de la maladie, la moitié d'entre eux nécessitant un traitement pour insuffisance rénale terminale avant l'âge de 50 à 55 ans. En revanche, les patients atteints d'une mutation du gène PKD2 et nombre de patients atteints d'une mutation du gène PKD1 non tronqué présenteront généralement une forme bénigne de la maladie, la moitié d'entre eux ne nécessitant de traitement pour insuffisance rénale terminale qu'après l'âge de 75 ans. Par ailleurs, les patients présentant un VRT élevé à un jeune âge présentent également un risque élevé d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale précoce. Compte tenu de son coût et de ses effets indésirables ainsi que des données d'efficacité incomplètes, il peut être prudent pour le moment de réserver le tolvaptan aux patients à « haut risque » d'évolution vers l'IRT précoce. Les patients « à risque » peuvent être sélectionnés à l'issue de leur génotype (c'est-à-dire selon la présence ou non d'une mutation du gène PKD1 tronqué),^{3,4} les antécédents familiaux démontrant qu'au moins un membre de la famille plus âgé touché présente une insuffisance rénale terminale avant l'âge de 50 ans (c.-à-d., une mutation du gène PDK1 tronqué hautement prédictive),⁵ ou un VRT ajusté selon l'âge (mesuré par IRM ou tomodensitométrie, et non par échographie).^{6,7}

¹Selon l'information dans la version préliminaire fournie par l'expert clinique consulté par les examinateurs du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de pour les besoins du présent examen.

Conclusions

Le tolvaptan est un antagoniste sélectif des récepteurs V2 de la vasopressine indiqué pour ralentir la progression de l’hypertrophie rénale chez l’adulte atteint de la MPRAD. Il a été évalué au cours d’un ECR multicentrique, TEMPO 3:4, auprès de 1 445 patients avec suivi de 36 mois et lors d’une étude de prolongation ouverte, TEMPO 4:4, auprès de 904 patients avec suivi de deux ans. Par rapport au placebo, le tolvaptan s’est avéré bénéfique en ce qui concerne le paramètre primaire de variation du VRT. Bien qu’il ait été démontré que l’augmentation du VRT peut effectivement prédire le déclin du taux de filtration glomérulaire, l’efficacité de cette prédication quant aux résultats cliniquement pertinents, comme la capacité de retarder la survenue de l’insuffisance rénale terminale, la nécessité de la dialyse et la mortalité reste incertaine. Par ailleurs, le tolvaptan s’est également avéré supérieur au placebo en ce qui concerne le taux de variation de la fonction rénale et un paramètre composite de la progression clinique, mettant une fois de plus en évidence le bénéfice potentiel de ce traitement. Aucune différence entre les groupes quant aux résultats ayant trait à l’hypertension n’a été observée. Selon les critères d’inclusion de l’essai, les résultats d’efficacité se rapportent particulièrement aux patients à risque de progression de la maladie, mais qui n’ont pas encore atteint les derniers stades de la maladie. Par conséquent, une sélection minutieuse des patients, en tenant compte du VRT et de la fonction rénale de départ, visant à cibler les patients à haut risque plus susceptibles d’évoluer vers une IRT,⁷ est nécessaire avant l’instauration d’un traitement avec le tolvaptan. Les effets néfastes importants associés au tolvaptan sont la soif, la polyurie, la nycturie, la pollakiurie et l’élévation des enzymes hépatiques. Des données à long terme de l’efficacité et de l’innocuité ainsi que des résultats cliniques sont nécessaires pour rendre des conclusions définitives sur le profil bénéfices/risques du tolvaptan. Selon les résultats des essais TEMPO 3:4 et TEMPO 4:4, le tolvaptan remplit potentiellement un important besoin thérapeutique dans le traitement des adultes souffrant de la MPRAD.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS (TOUS LES RÉSULTATS PRIMAIRES ET SECONDAIRES PRÉDÉTERMINÉS DE L’ESSAI TEMPO 3:4)

	TEMPO 3:4	
	Tolvaptan N = 961	Placébo N = 484
Évolution clinique (composite)^a		
N (% total des groupes)	961 (100)	483 (99,8)
RR (IC à 95 %)	0,87 (0,78 à 0,97)	
Valeur de P	0,01	
Évolution vers des événements ayant trait à l’hypertension chez les patients normotendus au départ		
N (% total des groupes)	174 (18,1)	79 (16,3)
N (% sous-ensemble de patients normotendus)	174/196 (88,8)	79/102 (77,4)
RR (IC à 95 %)	0,99 (0,81 à 1,23)	
Valeur de P	0,97	
PAM de repos chez les patients normotendus au départ		
N (% total des groupes)	129 (13,4)	74 (15,3)
N (% sous-ensemble de patients normotendus)	129/196 (65,8)	74/102 (72,5)
Moyenne (augmentation de Hg mm par an)	2,56	2,59
Pente (modèle linéaire à effets mixtes)	0,84	1,08
Différence de pente (IC à 95 %)	-0,25 (-1,06 à 0,57)	
Valeur de P	0,55	
Réduction du traitement antihypertenseur chez les patients hypertendus au départ		
N (% total des groupes)	481 (50,0)	267 (55,2)
N (% sous-ensemble d’hypertendus)	481/765 (62,9)	267/382 (69,9)

SOMMAIRE DU PCEM SUR JINARC

	TEMPO 3:4	
	Tolvaptan N = 961	Placébo N = 484
Nombre de patients subissant un évènement	30	15
Risque relatif (IC à 95 %)	1,10 (0,60 à 2,02)	
Valeur de P	0,75	
Score de la douleur rénale chez des patients ne prenant pas d'analgésiques au départ		
N (% total des groupes)	926 (96,4)	467 (96,5)
Variation moyenne de la SSC par rapport aux valeurs initiales	0,00	0,08
Différence (IC à 95 %) (ANCOVA)	- 0,08 (- 0,20 à 0,03)	
Valeur de P	0,16	
VRT		
N (% total des groupes)	819 (85,2)	458 (94,6)
Variation moyenne (% d'augmentation par an)	2,78	5,61
Pente (% d'augmentation par an) (IC à 95 %) (modèle linéaire à effets mixtes) ^b	2,80 (2,46 à 3,14)	5,51 (5,06 à 5,96)
Différence de pente (IC à 95 %)	-2,71 (-3,27 à -2,15)	
Valeur de P	< 0,001	
FONCTION RÉNALE (VALEUR INVERSE DE LA CRÉATINÉMIE)		
N (% total des groupes)	842 (87,6)	464 (96,1)
Variation moyenne ([mg/mL] -1 par an)	-2,56	-3,68
Pente ([mg/mL] -1 par an) (modèle linéaire à effets mixtes) ^b	-2,61	-3,81
Différence de pente (IC à 95 %)	1,20 (0,62 à 1,78)	
Valeur de P	< 0,001	

ANCOVA = analyse de la covariance; IC = intervalle de confiance; PAM = pression artérielle moyenne; RR = rapport de risque; SSC = surface sous la courbe; VRT = volume rénal total.

^a Caractérisée par une aggravation de la fonction rénale basée sur une diminution de 25 % de la valeur inverse de la créatinémie; douleur rénale cliniquement d'importance nécessitant un congé de maladie, un traitement pharmacologique ou une intervention effractive; aggravation de l'hypertension ou de l'albuminurie.

^b La pente provient d'un modèle linéaire mixte incluant l'interaction temps-traitement.

Source : Torres VE et coll. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2012; 367(25) : 2407-18² et rapport d'étude clinique portant sur l'essai TEMPO 3:4.⁸