

## COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

### TOLVAPTAN

(Jinarc — Otsuka Canada Pharmaceutique)

**Indication : la maladie polykystique des reins autosomique dominante**

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) recommande de ne pas inscrire le tolvaptan sur la liste des médicaments assurés pour freiner l'évolution de l'hypertrophie rénale chez le patient atteint de la maladie polykystique des reins autosomique dominante (MPRAD).

#### Motifs de la recommandation :

1. Selon un essai clinique comparatif, randomisé et à double insu (TEMPO 3:4, N = 1 445), la variation annuelle en pourcentage du volume rénal total chez des patients atteints de MPRAD est statistiquement moindre avec le tolvaptan qu'avec le placebo (2,8 % contre 5,5 %). Toutefois, la relation entre ce constat et les résultats d'importance clinique, dont la nécessité de la dialyse ou d'un traitement de suppléance rénale, et la mesure dans laquelle ces changements persistent chez le patient sont incertaines.
2. L'emploi de tolvaptan dans le traitement de la MPRAD comporte des risques notables au chapitre des effets néfastes, dont l'atteinte hépatique, l'hypermnatrémie, la hausse du taux d'acide urique et la goutte, la polyurie et la soif, [REDACTED] et le cancer de la peau.

#### À souligner :

- Les groupes de patients ont fait valoir le besoin à combler dans le traitement de la MPRAD, soit une modalité ou une option qui retarderait l'éventualité de la dialyse et de la greffe de rein et qui améliorerait la qualité de vie des patients. Le Comité a tenu compte de cette observation et, sur ce point, il est d'accord avec les groupes de patients; cependant, les preuves, insuffisantes, ne permettent pas d'établir que le tolvaptan améliorerait les résultats cliniques les plus importants aux yeux des patients.

#### Contexte :

Le tolvaptan est un antagoniste sélectif des récepteurs V2 de la vasopressine indiqué pour ralentir la progression de l'hypertrophie rénale chez les patients atteints de la MPRAD. Il est offert en comprimés de 15 mg, de 30 mg, de 45 mg, de 60 mg et de 90 mg. La posologie est de deux doses par jour, à 8 heures d'intervalle environ : 45 mg + 15 mg (60 mg par jour), 60 mg + 30 mg (90 mg par jour) ou 90 mg + 30 mg (120 mg par jour).

### Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 21 octobre 2015; réexamen du CCEM — le 17 février 2016

Avis de recommandation finale — le 24 février 2016

© ACMTS, 2016

page 1 sur 7  
SR0433-001

### Résumé des éléments pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : la revue systématique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) et d'études pivots sur le tolvaptan dans la prise en charge de la MPRAD, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes de MPRAD.

### Observations de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, la Polycystic Kidney Disease Foundation of Canada, a répondu à la demande de rétroaction du PCEM. L'information provient des connaissances personnelles, d'entrevues téléphoniques avec des patients et d'un sondage en ligne. Voici le résumé des observations transmises par ce groupe :

- La MPRAD a des répercussions sur tous les aspects de la vie des patients et elle peut les empêcher d'accomplir les activités de la vie quotidienne. La fatigue, l'anxiété, l'hypertension, la distension abdominale, la dorsalgie, la douleur abdominale et les kystes hépatiques sont des signes et des symptômes de la maladie avec lesquels les patients ont à composer. La maladie polykystique des reins pose également d'autres problèmes comme la nécessité d'enserrer l'abdomen dans un bandage pour éviter la douleur ou une hernie, l'entrave aux tâches physiques, la stigmatisation sociale et l'accablement émotif que cause l'apparence.
- La situation des aidants est difficile également en raison des conséquences financières, des questions d'intimité, du changement du mode de vie, des problèmes physiques et de la crainte et de l'inquiétude que suscite la maladie de leur proche.
- Les patients insistent sur l'importance d'avoir à leur disposition des traitements qui freinent l'évolution de la maladie ou qui permettraient de l'éviter, et ils font valoir qu'aucun autre traitement, mis à part le tolvaptan, n'est d'usage autorisé dans le traitement de la MPRAD.
- Les patients s'attendent à ce que le tolvaptan repousse la nécessité de la dialyse et de la transplantation rénale, prolonge leur vie et améliore leur qualité de vie. Ils sont au fait des particularités de l'utilisation du tolvaptan, notamment la nécessité de boire beaucoup ce qui augmente la fréquence des mictions, et occasionne de la sécheresse buccale, de la soif et d'autres effets indésirables.

### Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur un essai clinique de phase 3, randomisé, à double insu et comparatif avec placebo : TEMPO 3:4 (N = 1 445). L'étude pivot évalue l'efficacité et l'innocuité du tolvaptan dans la prise en charge de la MPRAD. Les participants adultes atteints de la MPRAD sont répartis au hasard dans un rapport de 2:1 dans les groupes du tolvaptan et du placebo. Le tolvaptan est administré en doses fractionnées, le matin et l'après-midi; la posologie initiale est de 45 mg + 15 mg. La dose augmente toutes les semaines selon la tolérance du patient, une première fois à 60 mg + 30 mg, puis à 90 mg + 30 mg. Les patients poursuivent le traitement à la plus haute dose tolérée durant une période pouvant aller jusqu'à 36 mois.

### Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- Le volume rénal total (VRT) — plus précisément la variation du VRT aux mois 12 et 24 et dans les 2 semaines du 36<sup>e</sup> mois selon l'imagerie par résonance magnétique (IRM).
- L'évolution clinique — soit la détérioration de la fonction rénale qui s'entend de la diminution de 25 % de la valeur inverse de la créatinine sérique; une douleur rénale d'importance clinique telle que le patient se voit prescrire un congé de maladie, qu'il doit prendre des analgésiques ou subir une intervention effractive; l'aggravation de l'hypertension ou de l'albuminurie.
- La fonction rénale — soit la variation de la fonction rénale dans la période allant de la première dose à la dernière consultation pendant le traitement, déterminée par la valeur inverse de la créatinine sérique. Des analyses exploratoires portent également sur le débit de filtration glomérulaire estimatif (DFGe) calculé selon l'équation Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (DFGe<sub>CKD-EPI0</sub>) et l'équation Modification of Diet in Renal Disease (DFGe<sub>MDRD</sub>), et la clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft-Gault.
- La pression artérielle :
  - Chez les normotendus au début de l'étude, la variation de la pression artérielle moyenne par rapport à la valeur initiale et le délai de préhypertension élevée (pression artérielle systolique [PAS] > 129 mm Hg ou pression artérielle diastolique [PAD] > 84 mm Hg), d'hypertension (PAS > 139 mm Hg ou PAD > 89 mm Hg) ou de traitement antihypertenseur.
  - Chez les hypertendus traités au début de l'étude, la diminution soutenue en pourcentage de la pression artérielle justifiant une réduction soutenue du traitement antihypertenseur.
- La variation de la douleur rénale par rapport au début de l'étude, mesurée à une échelle de Likert allant de 0 à 10 où 0 désigne l'absence de douleur (durée rétrospective de 4 mois) chez les patients qui ne prennent pas d'analgésiques au début de l'étude.

Le principal résultat d'intérêt est le taux de variation annuel en pourcentage du VRT.

### **Efficacité**

- Le tolvaptan amène un allongement statistiquement significatif du délai de survenue du paramètre composite de l'évolution clinique comparativement au placebo (taux d'incidence de 43,94 par 100 années-personnes contre 50,04 pour le placebo). Le résultat est dû principalement au nombre moindre d'incidents de déclin de la fonction rénale et d'épisodes de douleur rénale d'importance clinique avec le tolvaptan. Le rapport des risques instantanés quant au délai de survenue de ces incidents va comme suit :
  - Évolution clinique : 0,87 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,78 à 0,97).
  - Déclin de la fonction rénale : 0,39 (IC à 95 % de 0,26 à 0,57).
  - Aggravation de la douleur rénale : 0,64 (IC à 95 % de 0,47 à 0,89).
  - Aggravation de l'hypertension : 0,94 (IC à 95 % de 0,81 à 1,09).
  - Aggravation de l'albuminurie : 1,04 (IC à 95 % de 0,84 à 1,28).
- La hausse annuelle en pourcentage du VRT est statistiquement moindre avec le tolvaptan qu'avec le placebo (2,8 % contre 5,5 %, réduction de 49,2 % du taux de croissance). La différence de pente est de -2,7 % par an (IC à 95 % de -3,3 à -2,1).

- Le déclin de la fonction rénale est statistiquement moins important avec le tolvaptan qu'avec le placebo, comme l'illustre la pente de la valeur inverse de la créatinine sérique, du  $DFGe_{\text{CKD-EPI}}$ , du  $DFGe_{\text{MDRD}}$  et de la clairance de la créatinine estimée. La différence entre le tolvaptan et le placebo sous ces angles va comme suit :
  - Valeur inverse de la créatinine sérique :  $1,20 \text{ mg/ml}^{-1}$  par an (IC à 95 % de 0,62 à 1,78).
  - $DFGe_{\text{CKD-EPI}}$  :  $0,98 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  par an (IC à 95 % de 0,60 à 1,36).
  - $DFGe_{\text{MDRD}}$  : [REDACTED]
  - Clairance de la créatinine estimée : [REDACTED]
- Chez les patients ne prenant pas d'analgésiques au début de l'étude, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le tolvaptan et le placebo quant à la variation moyenne de la notation de la douleur rénale dans la période à l'étude (différence moyenne de  $-0,08$ ; IC à 95 % de  $-0,20$  à  $0,03$ ).

### Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients ayant subi des incidents indésirables graves dans les groupes du tolvaptan et du placebo est respectivement de 18,4 % et de 19,7 %. Les patients traités par le tolvaptan sont plus nombreux que les patients prenant le placebo à subir des incidents indésirables graves ayant trait à l'élévation des enzymes hépatiques (2,2 % des patients contre 0,8 %), de la douleur thoracique (0,8 % contre 0,4 %) et des céphalées (0,5 % contre 0). Le carcinome basocellulaire est plus fréquent dans le groupe du tolvaptan que dans le groupe du placebo (0,8 % contre 0,2 %).
- Presque tous les patients ont subi un incident indésirable à tout le moins (97,9 % dans le groupe du tolvaptan et 97,1 % dans le groupe du placebo). Les patients présentant une élévation de sérum glutamopyruvique transaminase (SGPT) et de sérum glutamo-oxalacétique transaminase (SGOT) d'un facteur supérieur à 2,5 de la limite supérieure de l'écart normal sont plus nombreux dans le groupe du tolvaptan que dans le groupe du placebo (respectivement 4,9 % contre 1,2 % et 3,2 % contre 0,8 %). L'hypernatrémie (sodium sérique  $> 150 \text{ mmol/l}$ ) est le lot de 4 % des patients traités par le tolvaptan et de 1,4 % des patients prenant le placebo. Les incidents indésirables plus fréquents dans le groupe du tolvaptan que dans le groupe du placebo sont l'élévation du taux d'acide urique d'importance clinique (6,2 % contre 1,7 %), la goutte (2,9 % contre 1,4 %), la polyurie (38,3 % contre 17,2 %) et la soif (55,3 % contre 20,5 %).
- Les abandons pour cause d'effets indésirables sont en plus grande proportion dans le groupe du tolvaptan que dans le groupe du placebo (15,4 % contre 5,0 %). Les effets indésirables les plus fréquemment à l'origine de la cessation du tolvaptan sont la polyurie ([REDACTED]), suivie de la pollakiurie ([REDACTED]), de la nycturie ([REDACTED]), de la soif ([REDACTED]), d'une anomalie hépatique ([REDACTED]) et de la fatigue ([REDACTED]).

### Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant compare le tolvaptan aux soins usuels (monitorage de la fonction rénale, maîtrise de la pression artérielle et prise en charge symptomatique) chez des patients atteints de MPRAD dans l'horizon temporel de la vie entière (50 ans) et dans la perspective du système de santé public canadien. Les données sur l'évolution de la maladie sur le plan de l'insuffisance rénale à divers degrés et sur l'efficacité relative du tolvaptan proviennent de l'essai clinique TEMPO 3:4. Les autres éléments du modèle, comme les couts et la qualité de vie, sont issus des écrits publiés.

Certains aspects de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant en limitent la portée de l'avis du PCEM :

- L'évolution de la maladie est modélisée en estimant le déclin de la fonction rénale avec le temps d'après la variation de la fonction rénale observée dans l'essai clinique TEMPO 3:4. Bien que le DFGe soit en corrélation avec la fonction rénale, sa relation avec des paramètres d'importance clinique comme le délai d'insuffisance rénale terminale n'est pas précisément établie.
- La modélisation repose sur l'hypothèse voulant que les différences sur le plan du déclin de la fonction rénale observées pendant les trois ans de l'essai clinique TEMPO 3:4 puisse être extrapolées dans l'horizon temporel de la vie entière. Dans l'éventualité où l'efficacité s'estompe avec le temps, le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) serait sous-estimé.
- Le modèle postule que l'efficacité relative du tolvaptan demeure inchangée, quel que soit le stade de l'insuffisance rénale chronique. Les preuves issues de l'essai clinique TEMPO 3:4 indiquent que l'effet du traitement peut varier selon le volume rénal et les caractéristiques du patient.
- Les couts médicaux directs du modèle sont tirés de données américaines. En dépit d'un ajustement des valeurs pour se rapprocher des couts plus bas au Canada, ces couts ne sont peut-être pas représentatifs des couts des soins de santé au Canada.
- Le modèle prévoit une diminution de la douleur rénale qu'il applique durant toute la période de modélisation (50 ans). Ce paramètre dans l'essai clinique désigne « l'épisode de douleur rénale » d'importance clinique, ce qui laisse sous-entendre qu'il s'agit d'une douleur aiguë associée à la MPRAD par opposition à la douleur chronique. L'application d'un même coefficient de désutilité durant la vie entière peut entraîner la surestimation de l'impact des épisodes de douleur rénale et la surestimation de l'effet bénéfique de la diminution de leur fréquence.
- La cotation de l'utilité est celle de la population atteinte d'insuffisance rénale chronique soumise à la dialyse; cependant, les patients atteints de la MPRAD sont en meilleure santé et plus jeunes en général que les autres patients en insuffisance rénale terminale, et l'utilité qui s'applique à eux pourrait être plus élevée que celle de ces autres patients. La surestimation de la désutilité associée à l'insuffisance rénale terminale pourrait être favorable au tolvaptan.

Dans le scénario de référence du fabricant, le RCUD du tolvaptan dans la comparaison avec les soins usuels est de 244 402 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Le PCEM, qui a pris en compte des couts canadiens, une plus grande utilité associée à l'insuffisance rénale terminale et une durée plus courte de la douleur rénale, en arrive au RCUD de 387 000 \$ l'AVAQ. Le RCUD grimpe davantage dans l'éventualité où l'évolution de la maladie est plus lente (473 000 \$ l'AVAQ) ou si l'on postule que l'efficacité du médicament est moindre (851 000 \$ l'AVAQ).

### Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- La monographie propose dans la gestion du risque d'atteinte hépatique une analyse sanguine des transaminases hépatiques avant d'instaurer le traitement par le tolvaptan, la surveillance mensuelle par analyse sanguine durant 18 mois, la surveillance trimestrielle

pendant les 12 mois suivants, puis la surveillance par analyse sanguine tous les 3 à 6 mois tant que dure le traitement.

- Le principal résultat d'intérêt dans l'essai clinique, le VRT, n'est pas ajusté en fonction de la taille et de l'âge du patient. C'est une lacune importante de l'étude qui, pour le Comité, rend difficile l'interprétation de l'importance clinique de ce paramètre.
- La phase de prolongation en mode ouvert, TEMPO 4:4, fait état de l'aplanissement soutenu de la pente du DFGe chez les patients qui poursuivent le traitement par le tolvaptan et d'une pente moins accentuée chez les patients qui passent au tolvaptan pendant deux autres années. Toutefois, la portée des constatations de l'étude de prolongation est limitée par l'absence de randomisation, le plan d'étude en mode ouvert, le petit échantillon trié sur le volet, et le fait que seules les données d'une analyse intermédiaire étaient disponibles au moment de l'examen du médicament; donc, la conclusion voulant que l'effet du traitement persiste semble prématurée et éminemment incertaine.
- Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) a recommandé le tolvaptan dans le traitement de la MPRAD sous réserve des critères que voici : insuffisance rénale chronique de stade 2 ou 3 au début du traitement et présence de signes d'évolution rapide de la maladie. Le Comité souligne l'absence de définition standard de la MPRAD d'évolution rapide; il a discuté des critères de détermination de la MPRAD d'évolution rapide proposés par Irazabal et ses collègues en 2014 avec un clinicien expert. Ils ont convenu que l'application de ces critères dans la pratique pour sélectionner les candidats au traitement par le tolvaptan s'avère difficilement faisable à l'heure actuelle. Le Comité en a conclu que la recommandation favorable au médicament sous réserve de l'identification des patients chez qui la maladie évolue rapidement serait compliquée à mettre en œuvre uniformément dans les provinces et les territoires. De plus, il est impossible à la lumière des données disponibles d'évaluer la rentabilité relative du tolvaptan dans ce groupe de patients.

### Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- L'on ne connaît pas encore les résultats d'importance clinique à long terme, et il s'agit d'une maladie qui évolue lentement sur une période de plusieurs années. La corrélation entre le principal résultat d'intérêt dans l'essai clinique, le VRT, et les séquelles de la maladie à long terme comme l'insuffisance rénale terminale et la nécessité d'un traitement de suppléance rénale n'est pas établie clairement.
- Nous ne disposons pas encore de données au sujet de paramètres importants sur le plan clinique comme la mortalité, le report de la dialyse, les complications de la maladie, la qualité de vie, l'hospitalisation, les complications extrarénales et les infections.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

### Absences :

Le 21 octobre 2015 : trois membres sont absents à cette partie de la réunion.

Le 16 février 2016 : quatre membres sont absents à cette partie de la réunion.

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 21 octobre 2015; réexamen du CCEM — le 17 février 2016

Avis de recommandation finale — le 24 février 2016

© ACMTS, 2016

**Conflits d'intérêts :**

Aucun.

**À propos du présent document :**

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.