

Le tolvaptan pour le traitement de la polykystose rénale autosomique dominante – état actuel des connaissances

Laura Rotar^{a,c}, Andreas L. Serra^{a,b,c}, Katja Petzold^a

^a Institut für Physiologie, Universität Zürich, ^b Klinik für Nephrologie, UniversitätsSpital Zürich, ^c Trancyst FP7-PEOPLE-MCA-ITN no. 317246

Remarque:
Les affiliations ont été complétées dans la version en ligne de l'article.

Le tolvaptan (Samsca®) favorise l'excrétion rénale d'eau libre et il est dès lors qualifié d'aquarétique. La formule moléculaire du tolvaptan est $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$ et ce médicament aquarétique fait partie de la nouvelle classe thérapeutique des vaptans.

Mécanisme d'action

Le tolvaptan, premier médicament de sa classe, exerce un blocage sélectif du récepteur V2 de la vasopressine dans le tube collecteur distal et il inhibe ainsi l'action physiologique de la vasopressine (hormone antidiurétique). L'activation du récepteur V2 par la vasopressine entraîne, par le biais de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), une augmentation de l'expression des aquaporines, qui rendent les cellules tubulaires perméables à l'eau. Le tolvaptan empêche ce processus: les cellules tubulaires restent imperméables à l'eau et la réabsorption d'eau de l'urine primaire dans le sang est ainsi prévenue. Il se produit alors une polyurie prononcée, en particulier en cas de fonction rénale normale. Contrairement à un diurétique conventionnel, le tolvaptan ne provoque pas de perte d'électrolytes.

Indications

Le tolvaptan est approuvé par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour le traitement des œdèmes d'origine cardiaque et du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) [1]. A l'heure actuelle, aucune demande d'autorisation de mise sur le marché pour ces indications n'a été déposée auprès de Swissmedic.

Polykystose rénale autosomique dominante

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est une maladie héréditaire monogénique, qui se caractérise par la formation de nombreux kystes dans les deux reins. Les patients qui en sont atteints requièrent souvent une transplantation rénale entre l'âge de 50 et 60 ans. Déjà à des stades précoces de la PKRAD, les reins ont une capacité limitée de concentration des urines, s'accompagnant de taux élevés de vasopressine [1]. La vasopressine augmente la concentration d'AMPC, qui stimule les voies de signalisation prolifératives et la sécrétion de liquide dépendant du chlore dans les kystes.

Ainsi, dans la PKRAD, un rôle causal dans la progression de la maladie est attribué à l'activation renforcée du récepteur V2.

Résultats d'une étude ayant évalué le tolvaptan pour le traitement de la PKRAD

L'efficacité thérapeutique du tolvaptan pour le traitement de la PKRAD a été évaluée dans une étude de phase III, multicentrique, en double aveugle, contrôlée contre placebo (TEMPO 3:4), qui a inclus 1445 patients atteints de PKRAD âgés de 18 à 50 ans. Le critère primaire d'évaluation était le taux (%) d'augmentation du volume rénal; le critère secondaire d'évaluation composite était la détérioration du taux de filtration glomérulaire estimé, de l'albuminurie et de l'hypertension, ainsi que l'incidence des douleurs rénales nécessitant un traitement.

Sur une période d'observation de trois ans, l'étude a montré une augmentation du volume rénal de 2,8% par an dans le groupe traité par tolvaptan contre 5,5% par an dans le groupe placebo. Ainsi, le tolvaptan a entraîné une baisse du taux de croissance du volume rénal de 2,7% par an (IC à 95% de -3,3 à -2,1). Par ailleurs, le déclin de la fonction rénale était moindre dans le groupe tolvaptan par rapport au groupe placebo. Le groupe traité par tolvaptan a également présenté moins d'événements liés à la PKRAD, tels que les douleurs rénales, les infections urinaires et le sang dans les urines (rapport de risque 0,87; IC à 95% 0,78-0,97) [2]. Une polyurie, qui est un effet indésirable attribuable au mécanisme d'action du tolvaptan, a été observée chez 38,3% des patients du groupe traité par tolvaptan (versus 17,2% des patients du groupe placebo). Parmi les autres événements indésirables plus fréquents dans le groupe tolvaptan figuraient la pollakiurie (23,2 versus 5,4%), la nycturie (29,1 versus 13,0%) et la soif (55,3 versus 20,5%). Étonnamment, des élévations des enzymes hépatiques ont été observées plus fréquemment dans le groupe tolvaptan (0,9 versus 0,4% dans le groupe placebo), avec 4,7% de cas pertinents sur le plan clinique, et ces élévations se sont essentiellement produites au cours des 18 premiers mois de l'étude.

Dans cette étude, trois cas répondant aux critères de la loi de Hy ont été identifiés (deux durant la période de traitement). La survenue dans une étude clinique de deux cas ou plus de loi de Hy est un fort indicateur de possibles lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (drug-induced liver injury, DILI). Pour l'identification d'un cas de loi de Hy dans une étude clinique, les trois critères suivants doivent être remplis: éléva-

PD Dr A. Serra est consultant pour la société Otsuka. Les autres auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

tion des aminotransférases >3 fois la limite supérieure de la normale, élévation de la phosphatase alcaline >2 fois la limite supérieure de la normale et élévation de la bilirubine totale >2 fois la limite supérieure de la normale. Dans les cas de loi de Hy survenus dans cette étude, aucun événement potentiellement fatal (insuffisance hépatique, transplantation ou décès) n'est survenu.

Dans cette étude, les élévations de l'alanine aminotransférase (ALT) semblaient être plus fréquentes dans le groupe traité par tolvaptan. Une telle élévation des enzymes hépatiques associée au tolvaptan n'a pas été constatée dans les études cliniques préalables. Dans les études ultérieures et en cas d'utilisation clinique, une surveillance étroite des valeurs hépatiques est dès lors nécessaire.

Intérêt du traitement par tolvaptan en termes de rapport coût-efficacité

Le rapport coût-efficacité du traitement par tolvaptan jusqu'à la nécessité d'une transplantation rénale a été analysé au moyen d'un modèle médico-économique (modèle de Markov). L'étude avait pour objectif de calculer le coût du traitement par tolvaptan par année de vie ajustée sur la qualité de vie (QALY) gagnée dans différentes populations atteintes de PKRAD. Les résultats montrent que chez les patients à partir de 40 ans et en cas de taux de filtration glomérulaire estimé de 80 ml/min/1,73 m², un traitement – par rapport à l'absence de traitement – allonge la durée médiane jusqu'à nécessité d'une transplantation rénale de 6,5 ans et augmente l'espérance de vie de 2,6 ans en moyenne. Compte tenu du coût actuel du traitement par tolvaptan, qui s'élève à 5760 \$ par patient/mois, il faudrait dépenser près de 750 000 \$ par an pour gagner une QALY. L'étude révèle ainsi qu'au prix actuel du médicament, une autorisation du tolvaptan pour le traitement de la PKRAD serait associée à des coûts très élevés [3]. En cas d'autorisation du tolvaptan pour le traitement de la PKRAD, on peut néanmoins s'attendre à ce que le prix soit ajusté, vu qu'il s'agit d'un traitement à vie et que le prix actuel a initialement été fixé pour une autre indication (traitement à court terme du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, SIADH).

Développement actuel et perspectives

Sur la base d'analyses approfondies de données d'assurance-maladie, la FDA a conféré le statut de maladie orphanique à la PKRAD. En août 2013, la FDA s'est exprimée contre l'autorisation du tolvaptan pour le traitement de la PKRAD et elle exige de la part d'Otsuka, le fabricant du tolvaptan, des données et analyses supplémentaires, ainsi qu'un rapport bénéfice-risque plus favorable [4]. A la fin du mois de décembre 2013, la demande d'autorisation du tolvaptan dans l'indication de la PKRAD a été soumise à l'EMA. La décision de l'EMA est attendue d'ici un an. Au Japon également, la demande d'autorisation du tolvaptan pour le traitement de la PKRAD est actuellement examinée et la décision devrait être communiquée au courant du deuxième trimestre 2014 [5]. Otsuka Suisse a déposé le dossier de demande d'autorisation du tolvaptan dans l'indication de PKRAD auprès de Swissmedic au cours du premier trimestre 2014. Ainsi, une possible autorisation de mise sur le marché du tolvaptan en Suisse est à attendre au plus tôt en 2015.

L'étude de suivi requise par la FDA est en phase de planification (critère d'évaluation: fonction rénale) et le recrutement de patients atteints de PKRAD devrait débuter à partir de juin/juillet 2014. La durée de l'étude est d'un an. Il est prévu d'inclure environ 1000 patients atteints de PKRAD à l'échelle internationale.

Correspondance:

Laura Rotar
Institut für Physiologie
Universität Zürich
Winterthurerstrasse 190
CH-8057 Zürich
[laura.rotar\[at\]uzh.ch](mailto:laura.rotar[at]uzh.ch)

Références

- 1 Serra, AL, Petzold, K: Aktuelle Therapiestudien für die Indikation zystische Nierenerkrankungen. *Nephrologie*. 2013;8:396–405.
- 2 Torres VE, Chapman AB, Devuyt O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al.: Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:2407–18.
- 3 Erickson KF, Chertow GM, Goldhaber-Fiebert JD: Cost-Effectiveness of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Ann Intern Med*. 2013;159(6):382–9.
- 4 Beasley N, Thompson A: Briefing Document. Cardiovascular and Renal Drug Advisory Committee Meeting. FDA: August 5, 2013.
- 5 Otsuka Pharmaceutical Co., [homepage on the Internet] Ltd. December 27, 2013. [cited 2014 Feb 12]. Available from: www.otsuka.co.jp/en/company/release/2013/1227_01.html [Dernier accès: février 2014].