

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tolvaptan (Jinarc®) en poliquistosis renal autosómica dominante

IPT, 42/2022. V1

Fecha de publicación: 13 de mayo de 2022¹

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es un trastorno hereditario que se caracteriza fundamentalmente por la formación de quistes en los riñones con el consiguiente aumento del tamaño del riñón. La consecuencia es una alteración progresiva de la función renal que suele conducir a una insuficiencia renal terminal.

Se debe a mutaciones en los genes *PKD1* y *PKD2*, que, entre otras alteraciones, causan un aumento de los niveles de AMPc intracelular y provocan el crecimiento de quistes y alteraciones en el parénquima renal que finalmente provocan insuficiencia renal.

La tasa de crecimiento de los riñones, a costa de los quistes que los ocupan, determina el pronóstico de la PQRAD (1,2). Se calcula que la probabilidad de que se produzca un fallo renal a los 60 años debido a esta enfermedad es del 50%. No obstante, hay pacientes que pueden permanecer asintomáticos toda la vida.

La enfermedad se caracteriza principalmente por hipertensión arterial y alteración de la función renal, pero existen otras manifestaciones clínicas, como dolor abdominal, infecciones, hematuria, aneurismas cerebrales y poliquistosis hepática.

No se dispone de datos que permitan establecer de manera fiable la prevalencia de PQRAD, pero se estima que en España puede haber entre 20.000 y 30.000 afectados (3)

El tratamiento de los pacientes se ha encaminado al manejo de los síntomas y las complicaciones de la enfermedad (fundamentalmente hipertensión, dolor e infecciones) (4,5), sin que existiera hasta la aprobación de tolvaptán ningún medicamento autorizado para el tratamiento específico de esta enfermedad.

El objetivo del tratamiento de la enfermedad sería el enlentecimiento del deterioro de la función renal con el fin de retrasar (e, idealmente, evitar) la necesidad de tratamiento renal sustitutivo y disminuir la mortalidad en estos pacientes.

TOLVAPTAN (JINARC®)

Tolvaptan se autorizó en el enlentecimiento de la progresión del desarrollo de quistes y de la insuficiencia renal en adultos con PQRAD en estadio 1-3 de la enfermedad renal crónica al inicio del tratamiento y con evidencia de evolución rápida de la enfermedad (6).

En 2018 se amplió la autorización a pacientes en estadio 4 de la enfermedad renal crónica al inicio del tratamiento. Esta ampliación es el objetivo de la revisión del informe de posicionamiento terapéutico.

El principio activo ya ha sido autorizado en otro medicamento y bajo otro nombre comercial para el tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Farmacología

Tolvaptan es un antagonista de vasopresina que disminuye la proliferación de quistes en la PQRAD mediante la reducción intracelular de los niveles de AMPc.

Se presenta en comprimidos de 15, 30, 45, 60 y 90 mg.

Eficacia (7-9)

Los datos de eficacia que apoyaron la autorización inicial se basaron fundamentalmente en un estudio de fase III (TEMPO 3:4 o 156-04-251), doble ciego, comparado con placebo, en el que se incluyeron pacientes adultos con un rápido crecimiento de los quistes (volumen del riñón ≥ 750 ml según imagen de resonancia magnética) y un aclaramiento de creatinina según la fórmula de Cockcroft-Gault de ≥ 60 ml/min. Los criterios de estratificación fueron: hipertensión (sí/no; el 79% de los pacientes fueron hipertensos), aclaramiento de creatinina (< 80 ml/min o ≥ 80 ml/min; la media de la tasa de filtración glomerular estimada fue de 82 ml/min/1,73m²) y volumen total del riñón (menor o ≥ 1000 ml; la media del volumen total de riñón fue de 1692 ml).

Novcientos sesenta y un pacientes recibieron tolvaptan, comenzando con 45+15 mg (45 mg al despertar y 15 mg ocho horas después), pasando a continuación a un régimen de 60+30 mg y de 90+30 mg si el paciente lo toleraba, con al menos una semana de separación entre los diferentes regímenes. La dosis más alta tolerada es la que se mantuvo durante los 3 años del estudio, pudiendo existir modificaciones de las mismas en función de las circunstancias clínicas del paciente. Un total de 484 pacientes fueron asignados a recibir placebo.

La variable principal de eficacia fue la tasa de cambio en el volumen total del riñón (normalizada como porcentaje) respecto al comienzo del estudio, que fue de 2,8% por año en el brazo de tolvaptan frente a 5,51% por año en el brazo de placebo (resultados estadísticamente significativos). Durante los 3 años, el volumen total del riñón aumentó un 9,6% en los pacientes tratados con tolvaptan y un 18,8% en los tratados con placebo (ver tabla 1).

Los resultados fueron consistentes en los diferentes subgrupos estudiados, incluidos los criterios de estratificación (ver figura 1).

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 11 de febrero de 2020.

Tabla 1: Tasa de crecimiento del volumen renal total (%/año) en la población por intención de tratar del estudio pivotal (156-04-251)

Parameter	Tolvaptan	Placebo
Rate of percent growth per year ^a		
Number of subjects	819	458
Mean	2.777	5.608
Median	2.265	5.585
SD	5.659	5.330
Minimum	-23.129	-20.634
Maximum	64.270	43.948
Estimated slope ^b	0.0280	0.0551
Treatment effect		
Difference (%)	-2.708	
95% CI ^c	-3.269, -2.147	
Slope reduction (%)	49.2	
Ratio of geometric mean ^d	0.974	
95% CI	0.969, 0.980	
p-value ^e	< 0.0001	

Note: Subjects with baseline and postbaseline MRI results are included in the primary efficacy analysis. ^a“Within the treatment period” was defined as the period starting from the first dosing day to 14 days after the last dose of IMP.

^a Summary statistics were derived by regressing logarithm-transformed kidney volume data against time, then displaying regression-slope exponentials. Time variable used in the regression was equal to (MRI date - baseline MRI date)/365.25.

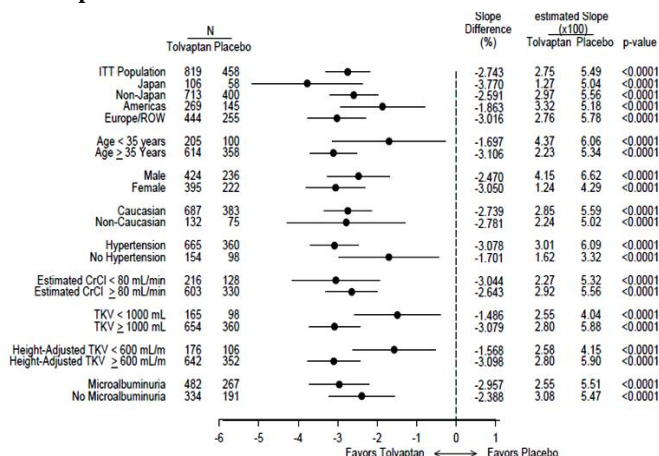
^b Slope was estimated by subtracting 1 from the geometric mean of annualized growth rate.

^c Derived from delta method assuming independence between the estimates of the slope between the 2 treatments. Difference in slope produced post-hoc to facilitate clinical interpretation.

^d An estimate of the ratio of geometric mean of annualized growth rate of tolvaptan and placebo.

^e Derived from testing the time treatment interaction using linear mixed model in which both intercept and slope are fixed and random effects.

Figura 1: análisis por subgrupos de la variable principal del estudio pivotal



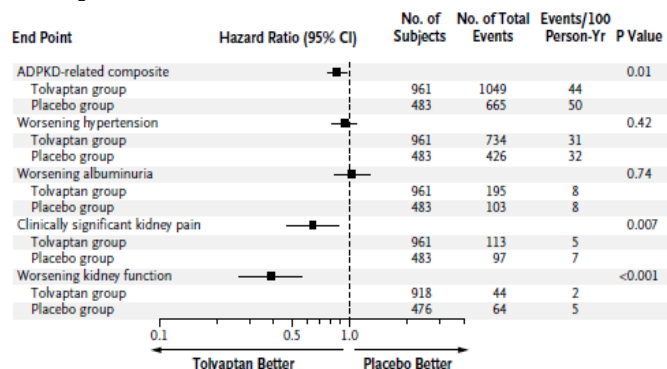
En cuanto a las variables secundarias, cabe resaltar la variable compuesta de tiempo hasta progresión clínica evaluada por el investigador y definida como:

- comienzo o progresión de la hipertensión (medida de la presión arterial, necesidad de inicio o aumento de tratamiento para la hipertensión)
- dolor renal intenso (que requiera intervención médica)
- empeoramiento de la albuminuria (con cambio de categoría)
- empeoramiento de la función renal (reducción del 25% en el valor recíproco de la creatinina sérica durante el tratamiento)

En esta variable compuesta se observó una reducción a favor de tolvaptan [HR=0,865 (IC95% 0,775-0,965)]. Sin embargo, al evaluar cada componente por separado, sólo se observó significación estadística en los parámetros de dolor renal intenso y fundamentalmente en el de empeoramiento de la función renal, con

menos casos de empeoramiento de la función renal con tolvaptan que con placebo (HR=0,39; IC95% 0,26-0,57) (ver figura 2).

Figura 2: Resultados de la variable secundaria compuesta del estudio pivotal (156-04-251)



En relación a la tasa de deterioro de función renal, la disminución de la tasa de filtración glomerular fue de 2,7 ml/min/1,73m² al año para el grupo tratado con tolvaptan y de 3,6 ml/min/1,73m² al año para el grupo control (p<0,0001).

El estudio TEMPO 4: 4 (156-08-271), un estudio de extensión abierto, incluyó a 871 pacientes que habían completado 3 años de seguimiento en el estudio TEMPO 3: 4 (un 60,3% de la muestra), y evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento durante 2 años adicionales, de manera que los pacientes inicialmente tratados con tolvaptan continuaron el mismo tratamiento hasta 5 años (grupo "tratamiento temprano"), y los tratados con placebo cambiaron a tolvaptan durante 2 años (grupo "tratamiento tardío") (8).

La variable primaria fue el porcentaje de cambio de volumen renal total desde el momento basal del estudio TEMPO 3: 4 hasta el final del estudio TEMPO 4: 4. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de cambio del volumen renal entre el grupo de "tratamiento temprano" (29,9%) y el grupo de "tratamiento tardío" (31,6 %) (p = 0,38). Se observaron diferencias entre ambos grupos en la variable secundaria de cambio en la tasa estimada de filtrado glomerular (diferencia de 3,15 ml / min / 1,73m²) (p <0,001) (8), si bien en base al plan estadístico del estudio, estos resultados únicamente tienen valor exploratorio.

El estudio 156-13-210 (estudio REPRISÉ) forma parte de los requisitos de autorización del medicamento para obtener información sobre la eficacia de tolvaptan en pacientes con enfermedad renal más avanzada, donde la variable principal fuera la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) y no ya el volumen renal (9). Este estudio ha apoyado la extensión de indicación a pacientes con estadio 4.

Se trata de un estudio fase III que reclutó a pacientes con una TFGe entre 25 y 65 ml/min/1,73 m² en pacientes menores de 56 años; o TFGe entre 25 y 44 ml/min/1,73 m², más una disminución de la TFGe >2,0 ml/min/1,73 m²/año en pacientes entre 56 y 65 años de edad.

El estudio contó con un periodo de ajuste de dosis y de preinclusión en el que los pacientes recibieron tolvaptan para seleccionar aquellos que pudieran tolerar el tratamiento posterior y tratar de evitar así en la medida de lo posible pérdidas de datos de eficacia en la fase posterior doble ciego, donde ya los pacientes

seleccionados recibieron tolvaptán (n= 683) o placebo (n=687) durante un año.

Los resultados de la variable principal (el cambio en la TFGe desde los niveles iniciales previos al tratamiento hasta la evaluación posterior al tratamiento) se muestran en la tabla 2:

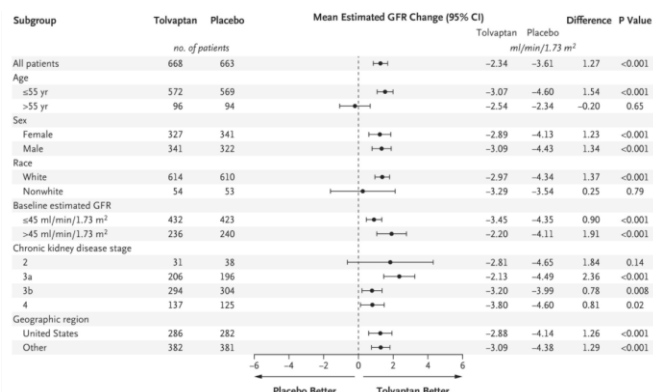
Tabla 2: Resultados de la variable principal del estudio 156-13-210

Summary Statistics	Tolvaptan	Placebo
N	668	663
Mean rate of change per year	-2.961	-4.249
LS mean	-2.339	-3.610
Treatment Effect	1.271	
95% CI	(0.859, 1.684)	
P-value	<.0001	

Como variable secundaria se estudió la reducción de la disminución de la pendiente anualizada de la TFGe en todos los puntos temporales medidos en el ensayo, obteniéndose una diferencia de 1,011 ml/min/1,73 m² estadísticamente significativa (p<0,0001) entre el grupo de tolvaptan y el de placebo.

El análisis por subgrupos de las variables principal se muestra en la figura 3. Un análisis de subgrupos preespecificados sugirió que tolvaptán tuvo menos efecto en pacientes mayores de 55 años, un pequeño subgrupo con una tasa notablemente más baja de disminución de la TFGe.

Figura 3: Análisis por subgrupos de la variable principal del estudio 156-13-210 (estudio REPRISE)



Seguridad (7-9)

El efecto adverso más característico de tolvaptan, la acuaresis, era ya conocido para la indicación previamente autorizada de este medicamento (tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética) y se debe a su mecanismo de acción, produciendo sed (55% de los pacientes), poliuria (38%), nicturia (29%) y polaquiuria (23%) en el estudio TEMPO 3:4.

En el estudio pivotal, las discontinuaciones de tratamiento debidas a efectos adversos fueron más frecuentes en el brazo de tolvaptan que en el de placebo (15% vs 4,3% respectivamente) y fueron debidas fundamentalmente a la poliuria (4%).

Un efecto adverso de especial interés es la toxicidad hepática. Los pacientes tratados con tolvaptan experimentaron elevaciones de

los niveles de transaminasas (>3xULN), normalmente durante los tres primeros meses y hasta 14 meses, entre 3 y 4 veces los de placebo. De manera general, dichos niveles revirtieron entre el mes y los 4 meses siguientes sin consecuencias clínicas. Sin embargo, dos pacientes incluidos en el estudio pivotal y un paciente incluido en el estudio de extensión sufrieron daño hepático potencialmente grave de acuerdo con la ley de Hy. Con la suspensión del tratamiento en 1-4 meses los valores se normalizaron, pero dichas elevaciones representan un potencial de daño hepático importante. Se dispone de datos actualizados del estudio de extensión al respecto sin que se hayan observado nuevos casos.

La incidencia de eventos hepáticos fue similar en el estudio TEMPO 4:4 en el grupo de tratamiento tardío respecto al grupo de tratamiento temprano.

No se notificaron casos de fallo hepático, trasplante hepático ni muerte por daño hepatocelular. Tampoco hubo muertes relacionadas con el tratamiento.

El perfil de reacciones adversas observadas en el estudio 156-13-210 (REPRISE), en pacientes con estado más avanzado de la enfermedad, fue similar al observado en el estudio pivotal (TEMPO 3:4). En relación a las alteraciones hepáticas, la frecuencia fue mayor en los pacientes tratados con tolvaptan que en los tratados con placebo (10,9% frente a 5,3%), si bien todos los casos fueron reversibles y ningún paciente cumplió la ley de Hy (niveles de transaminasas >3 x ULN y bilirrubina >2 x ULN). Debe tenerse en cuenta que los pacientes incluidos en la fase comparada con placebo habían sido previamente seleccionados por su tolerabilidad al medicamento y que la duración del ensayo fue únicamente de un año. Las discontinuaciones de tratamiento debidas a efectos adversos fueron 9,5% con tolvaptán y 2,2% con placebo.

El uso de tolvaptan está contraindicado en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

DISCUSIÓN

La PQRAD es una enfermedad cuyo tratamiento hasta la fecha consiste en el manejo sintomático de las complicaciones asociadas (dolor, hipertensión e infecciones).

En este sentido, tolvaptan se postula como el primer tratamiento cuyo objetivo es disminuir la velocidad de crecimiento renal y en consecuencia, retrasar la aparición de enfermedad renal terminal y disminuir la mortalidad asociada.

Sin embargo, ante la dificultad de obtener resultados en términos de morbilidad por el largo tiempo de seguimiento requerido para este fin, el desarrollo de tolvaptan se ha realizado en una población con un volumen renal elevado, un crecimiento rápido de los quistes y una función renal relativamente preservada con el fin de poder valorar los cambios en los tres años de duración del estudio pivotal TEMPO 3:4 (más el estudio de extensión), hecho que ha condicionado el redactado de la indicación inicial de la autorización de comercialización.

El análisis de la variable principal del estudio TEMPO 3:4, la tasa de cambio en el volumen total del riñón, mostró un efecto estadísticamente significativo con un incremento del 2,8% al año en el brazo de tolvaptan frente a 5,51% al año en el brazo de placebo.

En cuanto a la variable secundaria compuesta, se han observado diferencias estadísticamente significativas a favor de tolvaptan en los componentes individuales de “dolor renal” y “empeoramiento de la función renal”. No obstante, no se han observado diferencias estadísticamente significativas en el componente de hipertensión ni albuminuria.

Por otra parte, y aunque se dispone de información que relaciona el volumen total del riñón y el desarrollo de insuficiencia renal (10,11), se esperaba que el estudio de extensión TEMPO 4:4 (156-09-291) pudiera proporcionar información de utilidad para corroborar la correlación entre el cambio del volumen total del riñón y las variables relacionadas de la PQRAD. Existen varias incertidumbres alrededor del estudio TEMPO 4:4, fundamentalmente, posibles desbalances en las características basales de los pacientes en ambos grupos de tratamiento, pero también la posible influencia del mayor efecto de tolvaptan en el volumen total del riñón durante el primer año de tratamiento respecto a los años sucesivos (aspecto también observado en el estudio TEMPO 3:4). Sin embargo, en base a los resultados obtenidos, no ha podido confirmarse que exista un beneficio significativo en el porcentaje de cambio del volumen renal entre el grupo de "tratamiento temprano" y el grupo de "tratamiento tardío" y únicamente se dispone de datos exploratorios sobre la función renal (8), careciéndose de grupo control con placebo para poder comparar de manera directa estos datos en relación a la evolución de la enfermedad.

El estudio REPRISÉ (9) fue un estudio fase III que incluyó pacientes en estadios más avanzados de insuficiencia renal crónica (estadios 2-4) respecto al estudio TEMPO 3:4, y empleó como variable principal el cambio en la TFGe desde los niveles iniciales previos al tratamiento. Los pacientes incluidos en la fase doble ciego comparada con placebo fueron aquellos que toleraron en fases previas las dosis requeridas de tolvaptan. La duración del estudio fue de un año.

El cambio medio en la TFGe fue de -2,34 y de -3,61 ml/min/1,73 m² para los pacientes tratados con tolvaptan y los tratados con placebo, respectivamente, siendo la diferencia entre ambos de 1,27 ml/min/1,73 m² estadísticamente significativa ($p < 0,0001$), lo que supondría un menor empeoramiento de la TFGe con tolvaptan que con placebo. La medida de la variable se realizó una vez retirado el medicamento, de manera que ya se encontraba revertido el descenso inicial de la TFGe que produce tolvaptan (presumiblemente por el efecto hemodinámico del principio activo) y que también fue observado en el estudio pivotal TEMPO 3:4. La variable secundaria del cambio en la pendiente de la TFGe anualizado tiene en cuenta en su análisis este efecto hemodinámico y los resultados son similares a los observados con la variable principal (diferencias de 1,011 ml/min/1,73 m² estadísticamente significativa, siendo $p < 0,0001$). Si bien todo ello podría indicar un modesto beneficio en el tratamiento de pacientes en estadios de enfermedad renal crónica más avanzados, debe tenerse en cuenta que únicamente se dispone de información a un año y que por tanto las incertidumbres relativas a la eficacia a largo plazo sobre el retraso en la necesidad de diálisis o la prolongación de la supervivencia se mantienen. Además, el impacto en cuanto al retraso de la necesidad de tratamiento renal sustitutivo es menor cuanto menor sea el FG al inicio del tratamiento.

En el grupo tolvaptán 6 pacientes experimentaron progresión de la enfermedad frente a 5 pacientes en el grupo placebo (9). Este dato cuestiona la eficacia real de tolvaptán en evitar la progresión de la enfermedad.

Según la Sociedad Española de Nefrología (13), se considera "progresador rápido" al paciente que sufre un descenso de FGe ≥ 5 ml/min/año y progresador rápido "probable" a quien experimenta un deterioro de FGe $\geq 2,5$ ml/min/año. El efecto observado de 1,27 ml/min/año es, por tanto, de una relevancia clínica cuestionable, más aún cuando el efecto del fármaco parece disminuir sensiblemente al poco tiempo del inicio del tratamiento.

En relación a la seguridad, y teniendo en cuenta que los pacientes habían sido previamente seleccionados por su tolerabilidad al tratamiento, no hubo señales nuevas y el perfil de reacciones adversas está en línea con el observado en el estudio pivotal.

El perfil de seguridad se caracteriza por los trastornos urinarios debido a su efecto acuarético, siendo la poliuria la principal responsable de las discontinuaciones de tratamiento. Consecuencia de ello es el régimen posológico del medicamento, que recomienda una dosis menor de tolvaptan a las 8 horas de la dosis inicial para minimizar la nicturia. Además, debe ajustarse la ingesta de líquidos en los pacientes tratados con tolvaptan, con el fin de evitar la deshidratación.

La principal preocupación en relación a la seguridad es el potencial daño hepático. Se deben medir los niveles de transaminasas y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con tolvaptan, mensualmente durante los 18 primeros meses y cada 3 meses posteriormente. Se ha establecido reglas de paradas del tratamiento a este respecto en la ficha técnica de tolvaptan. El plan de gestión de riesgos incluye un registro para recoger información de seguridad.

Debido a las incertidumbres sobre la eficacia a largo plazo y el menor impacto del retraso en la necesidad de diálisis en pacientes con fases avanzadas de la enfermedad, es importante seleccionar aquellos pacientes que más puedan beneficiarse del tratamiento, en función de la existencia de datos que indiquen un progreso rápido de la enfermedad renal, interpretando el estadio de la enfermedad renal crónica junto con la edad (12,13). Debe tenerse en cuenta que los datos que pueden definir la progresión rápida de la enfermedad pueden estar disponibles de manera retrospectiva (en base a información histórica relativa a la función renal del paciente o del crecimiento del volumen renal) o de manera prospectiva (en base a modelos de predicción).

Para seleccionar aquellos pacientes que pudieran beneficiarse más del tratamiento, según la edad y el FGe, se tiene en cuenta el cumplimiento de diferentes criterios que definen la rápida progresión, y que consideran diversos factores como:

- Volumen renal total (VRT) ajustado por altura, en pacientes con afectación simétrica bilateral, pertenecientes a la clasificación de la clínica Mayo 1D o 1E medido con RMN o TC (preferentemente RMN, y en caso de no poder realizarse: el TAC sin contraste para minimizar la potencial nefrotoxicidad)
- O bien un VRT ajustado por altura en pacientes con afectación simétrica bilateral perteneciente a la clasificación de la clínica Mayo 1C:
 - o Si teniendo un FGe de menos de 90 ml/min, el declive retrospectivo de FGe de los últimos 3 años es $\geq 3,5$ ml/año (correspondiente a la disminución promedio de FGe en pacientes de la clase 1D de la clasificación de la Clínica Mayo) o;
 - o Si la mayoría de familiares alcanzaron la enfermedad renal crónica terminal antes de los 58 años.
- O una puntuación de al menos 6 en el modelo predictivo PRO-PKD

En pacientes con síntomas antes de los 35 años podría no ser necesaria la medición del VRT si se dispone de un estudio genético que muestre una mutación truncante del gen PKD1, por poderse

aplicar el PRO-PKD, aunque es aconsejable disponer siempre del volumen renal antes de iniciar el tratamiento.

CONCLUSIÓN

Tolvaptan es el primer medicamento que autorizado para el tratamiento de la PQRAD, enfermedad que actualmente se maneja con tratamientos dirigidos al control de los síntomas. En caso de deterioro grave de la función renal, los pacientes son sometidos a diálisis o incluso a trasplante.

El efecto de tolvaptan sobre el volumen renal parece observarse fundamentalmente durante el primer año de tratamiento. El estudio de extensión hasta 5 años (TEMPO 4:4) no demuestra diferencias significativas en el porcentaje de cambio del volumen renal entre el grupo de "tratamiento temprano" y el grupo de "tratamiento tardío". Dicho estudio sugiere que el beneficio sobre la función renal se mantiene a los 5 años, si bien se trata únicamente de datos exploratorios.

Se dispone de datos de TFG al año en pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad renal crónica (estadios 2-4) que muestran una diferencia estadísticamente significativa de tolvaptan respecto a placebo (diferencias de 1,27 ml/min/1,73 m²) en estos pacientes, si bien debe tenerse en cuenta que las incertidumbres relativas a la eficacia a largo plazo sobre el retraso en la necesidad de diálisis o la prolongación de la supervivencia se mantienen.

En el grupo tolvaptán 6 pacientes experimentaron progresión de la enfermedad frente a 5 pacientes en el grupo placebo. Además, en el grupo tolvaptán se observó el doble de retiradas de tratamiento (15,4% vs 7,3%) y una mayor incidencia de reacciones adversas graves respecto al placebo (12,5% vs 8,8%, respectivamente). Todo ello cuestiona el beneficio clínico neto del fármaco.

Con los datos disponibles, y teniendo en cuenta las recomendaciones para la valoración de la progresión en la PQRAD de la Sociedad Española de Nefrología (13), los pacientes candidatos a tratamiento con tolvaptan serían aquellos pacientes de 18 a 60 años que:

- presentan estadio 1-3b (FGe > 30 ml/min/1,73 m²) de enfermedad renal crónica al inicio del tratamiento dependiendo de la edad (18-60 años):

18-55 años: estadio 1-3b (FGe > 30 ml/min/1,73 m²)

55-60 años: estadio 3a-3b (FGe 30-60 ml/min/1,73 m²)

- y con datos que indiquen un progreso rápido de la enfermedad renal, interpretando el estadio de la enfermedad renal crónica junto con la edad.

El tratamiento con tolvaptan en pacientes de 18-60 años con FG 15-30 ml/min (estadio 4) deberá valorarse de forma excepcional e individualizada por parte del médico responsable, teniendo en cuenta e informando al paciente del modesto beneficio clínico, y las incertidumbres de su efectividad sobre el retraso de la necesidad de tratamiento renal sustitutivo en fases avanzadas de la enfermedad renal crónica, así como de los riesgos asociados.

Los criterios de progresión rápida serían:

-un volumen renal total (VRT) ajustado por altura, en pacientes con afectación simétrica bilateral, pertenecientes a la clasificación de la clínica Mayo 1D o 1E medido con RMN o TC

-o un VRT ajustado por altura en pacientes con afectación simétrica bilateral perteneciente a la clasificación de la clínica Mayo 1C:

- a) Si el declive retrospectivo de FGe de los últimos 3 años es $\geq 3,5$ ml/año (correspondiente a la disminución promedio de FGe en pacientes de la clase 1D de la clasificación de la Clínica Mayo) o
- b) Si la mayoría de familiares alcanzaron la enfermedad renal crónica terminal antes de los 58 años

-o una puntuación de al menos 6 en el modelo predictivo PRO-PKD

En pacientes con síntomas antes de los 35 años podría no ser necesaria la medición del VRT si se dispone de un estudio genético que muestre una mutación truncante del gen *PKDI*, aunque es aconsejable disponer siempre del volumen renal antes de iniciar el tratamiento.

En los pacientes que cumplan estos criterios de inicio se debe confirmar que no superen los límites de elevación de transaminasas y bilirrubina indicados en ficha técnica.

El tratamiento de los pacientes con características radiológicas atípicas deberá realizarse según criterio clínico si no presentan una contraindicación para el inicio del tratamiento debido a los niveles de transaminasas ni de bilirrubina (6).

En aquellos pacientes tratados que evolucionen durante el tratamiento a insuficiencia renal grado 5, se deberá interrumpir el tratamiento. La continuación del tratamiento también deberá valorarse de manera individual en función de la monitorización hepática, de la situación clínica de cada paciente y de los objetivos terapéuticos establecidos.

Se recomienda que la indicación de tratamiento con tolvaptan para PQRAD quede restringida a unidades clínicas con experiencia en el tratamiento de enfermedades renales hereditarias.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para la extensión de la indicación de JINARC® (tolvaptán) a pacientes en estadio 4 de la enfermedad renal crónica al inicio del tratamiento.

REFERENCIAS

1. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF Jr, Wetzel LH, Baumgarten DA, Kenney PJ, Harris PC, Klahr S, Bennett WM, Hirschman GN, Meyers CM, Zhang X, Zhu F, Miller JP; CRISP Investigators: Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 354: 2122–2130, 2006
2. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D, Li J, King BF, Martin D, Wetzel LH, Lockhart ME, Harris PC, Moxey-Mims M, Flessner M, Bennett WM, Grantham JJ: Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 479–486, 2012
3. Willey, C. 2015, marzo. Epidemiology of ADPKD in the EU. Comunicación presentada en el World Congress of Nephrology, Ciudad del Cabo, Sudáfrica. MON-047
4. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 359: 1477–85, 2008

5. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, Kasiske BL, Odland D, Pei Y, Perrone RD, Pirson Y, Schrier RW, Torra R, Torres VE, Watnick T and Wheeler DC for Conference Participants: Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. 2015 International Society of Nephrology
6. Ficha Técnica de Jinarc disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002788/WC500187921.pdf
7. EPAR de Jinarc disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002788/WC500187923.pdf
8. [Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Dandurand A, Ouyang J, Czewiec FS, Balis JD for the TEMPO 4:4 trial. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease the TEMPO 4:4 trial. Nephrol Dial Transplant 33:477-89, 2018](#)
9. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G, Ouyang J, McQuade RD, Blais JD, Czewiec FS, Sergeeva O; REPRISE Trial Investigators: Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 377: 1930-42, 2017
10. Irazabal MV, Rangel JL, Bergstralh EJ, Osborn SL, Harmon AJ, Sundsbak JL, Bae KT, Chapman AB, Grantham JJ, Mrug M, Hogan MC, El-Zoghby ZM, Harris PC, Erickson BJ, King BF, Torres VE, and the CRISP Investigators: Imaging Classification of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Simple Model for Selecting Patients for Clinical Trials. J Am Soc Nephrol 26: 160–172, 2015. doi: 10.1681/ASN.2013101138
11. Bhutani H, Smith V, Rahbari-Oskoui F, Mittal A, Grantham JJ, Torres VE, Mrug M, Bae KT, Wu Z, Ge Y, Landsittel D, Gibbs P, O'Neill WC and Chapman AB for the CRISP Investigators: A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney International 88:146-151, 2015
12. Ron T, Gansevoort, Mustafa Arici, Thomas Benzing, Henrik Birn, Giovambattista B. Capasso, Adrian Covic, Olivier Devuyst, Christiane Drechsler, Kai-Uwe Eckardt, Francesco Emma, Bertrand Knebelmann, Yannick Le Meur, Ziad Massy, Albert C.M. Ong, Alberto Ortiz, Franz Schaefer, Roser Torra, Raymond Vanholder, Andrzej Wiecek, Carmine Zoccali and Wim Van Biesen. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. Nephrol Dial Transplant 31:337-348, 2016
13. Ars E, Bernis C, Fraga G, Martínez V, Martins J, Ortiz A, Rodríguez-Pérez JC, Sans L, Torra R. Grupo de trabajo de enfermedades renales hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología. Guías clínicas españolas de poliquistosis renal autosómica dominante (revisión 2017). Disponible en: https://www.senefro.org/contents/webstructure/Grupos%20de%20Trabajo/Guia_PQRAD.pdf



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio
Catalán de la Salud**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Nefrología, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Asociación para la información e investigación sobre enfermedades renales genéticas, la Federación Nacional ALCER, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.