



## INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE TOLVAPTÁN EN POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

### Introducción

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es una enfermedad que se caracteriza por la progresiva aparición de quistes renales que suelen conducir a enfermedad renal crónica terminal, generalmente en la edad adulta. Así mismo se asocia a manifestaciones sistémicas tales como: hipertensión arterial, aneurismas intracraneales, poliquistosis hepática, anomalías valvulares y quistes en otros órganos.

Las mutaciones en los genes PKD1 y PKD2 representan la inmensa mayoría de los casos de PQRAD. Los pacientes con PQRAD constituyen entre un 6-10%, aproximadamente, de la población en diálisis o trasplante renal, siendo por lo tanto una enfermedad con gran impacto social.

### Indicaciones formalmente aprobadas:

EMA y AEMPS (27/05/2015): para ralentizar la progresión del desarrollo de quistes y la insuficiencia renal asociada a nefropatía poliquística autosómica dominante (ADPKD) en adultos con NPC en estadio 1 a 3 al inicio del tratamiento y con signos de enfermedad de progresión rápida.

### Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC)

Para la evaluación de la eficacia de Tolvaptan en PQRAD se dispone de un ensayo clínico pivotal en fase III, doble ciego, estratificado de acuerdo a: presencia o ausencia de hipertensión, aclaramiento de creatinina  $<80$  o  $\geq 80$  ml/min, volumen total renal  $<1000$  o  $\geq 1000$  ml y área geográfica (TEMPO 3:4), y un EC fase III de extensión del anterior, denominado TEMPO 4:4.

**TEMPO 3:4** comparó la eficacia y seguridad de Tolvaptan después de 36 semanas de tratamiento frente a placebo, en 1.445 pacientes diagnosticados de PQRAD con una edad comprendida entre 18-50 años, función renal conservada al menos 50% (aclaramiento estimado de creatinina  $\geq 60$  ml/min) y con un tamaño renal coherente con crecimiento rápido de quistes ( $\geq 750$  ml medidos mediante RMN). El análisis fue por Intención de Tratar.

La variable principal de eficacia fue la Tasa anual de cambio en volumen total renal, medido mediante RMN y las secundarias: 1) el tiempo hasta progresión clínica, 2) la tasa de cambio de eGFR, 3) los cambios en la presión arterial, 4) los cambios en el dolor renal, 5) el tiempo hasta la progresión de la hipertensión y 6) la disminución de la terapia antihipertensiva.

La variable principal de seguridad fue el porcentaje de eventos adversos informados y las secundarias fueron la medida de signos vitales, ECG y los datos de laboratorio.

**TEMPO 4:4** comparó la eficacia y seguridad de tolvaptan en el 91,9% de los pacientes que completaron el EC TEMPO 3:4 (n= 871); 557 continuaron tomando tolvaptan (grupo denominado de tratamiento temprano) y 314 estaban con placebo e iniciaron tolvaptan (grupo denominado de tratamiento diferido)



## INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE TOLVAPTÁN EN POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

### Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- **Criterio primario de eficacia:**

El resultado obtenido en la variable principal de eficacia (TEMPO 3:4), entre tolvaptan y placebo fue estadísticamente significativo ( $p < 0,0001$ ). La tasa anual de cambio en el volumen renal total fue del 2,8% para tolvaptan vs 5,5% para el placebo. Desde el punto de vista clínico, la variable principal no es una variable de relevancia clínica por no ser una variable final. La variable secundaria “tiempo hasta progresión clínica” (variable compuesta), obtuvo diferencias estadísticamente significativas (HR = 0,87; IC=0,78 a 0,97). Estas diferencias fueron significativas en dos de las variables que la componían (empeoramiento de la función renal y dolor), y no obtuvo diferencias significativas para las otras dos (empeoramiento de hipertensión y de albuminuria).

En el análisis por subgrupos se mostró un efecto beneficioso a favor de tolvaptán en la tasa de aumento de volumen renal total en todos los subgrupos. La diferencia de eficacia en el subgrupo de volumen total renal  $< 1000$  o  $\geq 1000$  ml (según EPAR; criterio de estratificación);  $< 1500$  ml o  $\geq 1500$  ml (según NEJM) muestra un posible mayor beneficio para los pacientes con volumen total renal  $\geq 1000$  ml o  $\geq 1500$  ml. Parece encontrarse también diferencia de eficacia en cuanto a presentar o no hipertensión previa, mostrándose mayor eficacia de tolvaptán en los pacientes que presentaban hipertensión previa.

El estudio TEMPO 3:4 muestra una eficacia más pronunciada el primer año.

En el estudio TEMPO 4:4, el objetivo principal era demostrar que se mantenía la diferencia en el cambio en el volumen renal entre el grupo de tratamiento temprano y el diferido, pero las diferencias no fueron significativas ( $p = 0,38$ ). Terminaron con el mismo incremento de volumen los tratados 5 años que los tratados 2 años con tolvaptan. En cuanto a la variación en el eGFR se mantuvo la diferencia estadística entre tratamiento temprano y diferido, con ambas rectas con la misma pendiente.

- **Criterio primario de seguridad:**

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las relacionadas con el aumento de la acuareisis (sed, poliuria, nicturia y polaquiuria) y como reacciones adversas más graves el aumento de las enzimas hepáticas (ALT y ASP), dolor de pecho y dolor de cabeza. La principal preocupación en cuanto a seguridad es el potencial daño hepático. Las transaminasas y bilirrubina deben ser estrechamente monitorizadas, indicándose en la ficha técnica recomendaciones de retirada del fármaco en caso de alteraciones en los niveles de enzimas hepáticas. También se incluyen recomendaciones en cuanto a toma de líquidos para evitar reacciones adversas como sed y deshidratación.



## INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE TOLVAPTÁN EN POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

- **Criterio secundario de coste:**

Tomando como referencia los datos del EC pivotal, la dosis media empleada en el estudio fue de 95 mg y se muestra una diferencia de eventos/100 personas de 6. Si el coste de tratar a un paciente es de 12.606 € al año, tratar a 100 pacientes al año nos costaría 1.260.600 € evitando así, 6 eventos con empeoramientos. Por tanto, evitar un empeoramiento costaría 210.100 €. No obstante, para el análisis coste eficacia incremental, habría que valorar también tener en consideración el posible beneficio que implica retrasar la aparición de la enfermedad renal terminal. Evitar un año de diálisis representaría un ahorro de 54.500€ (Parramon 2015).

**PROPUESTA A ELEVAR A LA CURMP:**

**TOLVAPTAN (Jinarc®)**

Se recomienda que **SE INCLUYA EN LA GFT con recomendaciones específicas (D1) y con el compromiso de reevaluación anual:**

Para los pacientes con diagnóstico de PQRAD confirmado, ERC estadios 1-3a al inicio del tratamiento con TFGe (CKD-EPI):

- 18-30 años: estadio 1-3a (FGe >45ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
- 30-40 años: estadio 2-3a ( FGe 45-90ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
- 40-50 años: estadio 3a ( FGe 45-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)

Y que cumplan alguno de los siguientes criterios A, B ó C , indicativos de progresión rápida:

A) Nefromegalia importante, determinada por:

- Longitud >16,5 cm en la RMN o en la ecografía.
- Aumento anual del volumen renal total (VRT) >5% medido por RMN tras al menos dos determinaciones separadas ≥ 6 meses.

B) Deterioro de la FGe con ecuación CKD-EPI:

- Disminución confirmada del FGe ≥5ml/min/1,73m<sup>2</sup> en un año y/o
- Disminución confirmada del FGe ≥ 2,5 ml/min/ 1,73m<sup>2</sup> por año durante 5 años

C) En ausencia de datos históricos de FGe y VRT:

- Pacientes clasificados según el modelo predictivo de la clínica Mayo en los grupos 1C, 1D y 1E y/o
- Mutación truncada del gen PKD1 y aparición precoz de síntomas clínicos con al menos una puntuación en el modelo predictivo PRO-PKD mayor de 6.

Los criterios de variación de FGe son mejores predictores de rápida progresión, sin embargo en estadio 1 y pacientes jóvenes es más adecuado emplear criterios de volumen renal o modelos predictivos.