

TOLVAPTÁN en Poliquistosis Renal Autosómica Dominante

Febrero 2018

ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME.....	3
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD.....	3
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias.....	7
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	8
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	8
4.1 Mecanismo de acción.....	8
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.....	8
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	8
4.4 Utilización en poblaciones especiales.....	9
4.5 Farmacocinética.....	9
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	10
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.....	10
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos.....	10
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.....	11
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	15
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:	15
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital.....	16
C. Relevancia clínica de los resultados.....	18
C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.....	18
C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.....	18
C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE).....	18
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	19
5.4.1 Guías de Práctica clínica.....	19
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes.....	19
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	22
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	22
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos[9, 10].....	22
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	25
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	25
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	25
7. AREA ECONÓMICA	27
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	27
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados[27].....	27
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	28
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital.....	28
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.....	28
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	28

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	28
8.1 Descripción de la conveniencia	28
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	29
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	29
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas	29
9.4 Plan de seguimiento	30
10. BIBLIOGRAFÍA	30

Glosario:

PQRAD: Poliquistosis Renal Autosómica Dominante.
RMN: Resonancia Magnética Nuclear.
ERC: Enfermedad Renal Crónica.
HTA: hipertensión arterial.
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
ARAI: inhibidores de la angiotensina II.
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.
CV: cardiovascular.

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Tolvaptán.

Indicación clínica solicitada: Enfermedad renal poliquística autosómica dominante (PQRAD).

1. **Autores / Revisores:** Revisado por Virginia García Jiménez. Hospital Valle del Nalón.

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: No existe conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: La realización de este informe técnico se realiza a demanda de la CURMP.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Tolvaptán.

Nombre comercial: Jinarc®

Laboratorio: Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Grupo terapéutico: No se ha asignado aún. Código ATC: C03XA01.

Vía de administración: Vía oral.

Tipo de dispensación: Diagnóstico Hospitalario (DH) y dispensación hospitalaria.

Información de registro: Procedimiento de registro centralizado.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA *
Jinarc 15 mg + 45 mg	56 comprimidos (28x15 mg + 28x45 mg)	707005	861,95 €
Jinarc 15 mg	7 comprimidos	706998	242,42 €
Jinarc 30 mg + 60 mg	56 comprimidos (28x30 mg + 28x60 mg)	707006	969,70 €
Jinarc 30 mg + 90 mg	56 comprimidos (28x30 mg + 28x90 mg)	707007	1077,44 €
Jinarc 30 mg	7 comprimidos	706999	269,36 €

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición	<p>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^[1].</p> <p>Las mutaciones en los genes PKD1 y PKD2 representan la inmensa mayoría de los casos de PQRAD. No hay evidencia convincente de la existencia de un tercer gen. Los sujetos afectados con mutaciones en PKD2, en comparación con PKD1, tienen una enfermedad renal más leve, con menor número de quistes renales, retraso en la aparición de hipertensión y de enfermedad renal crónica, y más supervivencia^[2].</p> <p>Para el diagnóstico, se usan los criterios de Ravine modificados (citados en ficha técnica), los cuales consideran el número de quistes según la edad en pacientes con riesgo de PQRAD.</p>

Principales manifestaciones clínicas.	<p>Se asocia a manifestaciones sistémicas tales como: hipertensión arterial, aneurismas intracraneales, poliquistosis hepática, anomalías valvulares y quistes en otros órganos^[1].</p> <p>Prácticamente todos los individuos que heredan el gen PKD1 o PKD2 desarrollan con el tiempo quistes renales que son visibles mediante RMN u otras pruebas de imagen. La edad a la que los individuos afectados tienen manifestaciones clínicas tales como insuficiencia renal o hipertensión es variable. Los pacientes con PQRAD pueden presentar hipertensión, hematuria, proteinuria o insuficiencia renal. Dolor del costado debido a hemorragia renal, cálculos o infecciones del tracto urinario son los síntomas más comunes. La hipertensión se presenta en la mayoría de los pacientes con función renal normal que han alcanzado la cuarta década de vida^[3].</p>
Incidencia y prevalencia	<p>Un reciente análisis (2013) en una población alemana, estima, con confirmación genética, una prevalencia de 32,7/100.000 (0,327/1000), con un máximo de 57,3/100.000 en la 6ª década de la vida^[4].</p> <p>La guía de la Sociedad Española de Nefrología afirma que la prevalencia oscila entre 1 de cada 1000 personas y 1 de cada 2000, pero cita este mismo artículo y otro de 1987 en una población de EEUU, con lo que no parece tan fiable. Los pacientes con PQRAD constituyen entre un 6-10%, aproximadamente, de la población en diálisis o trasplante renal^[1].</p> <p>Afecta a 12.5 millones de personas en el mundo^[2]. Es la causa subyacente de enfermedad renal en aproximadamente 5% de los pacientes que inician diálisis en EE. UU.^[3]</p> <p>Es una enfermedad autosómica dominante, por lo que los hijos de padres afectados tienen un 50% de probabilidades de desarrollar la enfermedad. Debido a su alta penetrancia, el salto de una generación es muy poco probable^[1].</p> <p>La incidencia anual es de 1.38/100.000 habitantes. Esta cifra se dobla si se incluyen los casos diagnosticados por necropsia. Es menos frecuente en negros americanos que en blancos, pero la incidencia de enfermedad renal en estadio terminal es similar. La incidencia máxima es en la edad adulta (tercera, cuarta y quinta década) pero se han descrito casos en niños y adolescentes. Aproximadamente el 5% de personas son diagnosticadas a los 5 años de edad, el 16% a los 35, el 40% a los 45, y el 70% a los 55 años^[5], -si bien las cifras podrían ser variables en distintos países-. La incidencia de insuficiencia renal aumenta con la edad y afecta aproximadamente al 45% de los pacientes mayores de 60 años con PQRAD^[5].</p>

Evolución / Pronóstico ^[1,3, 6] .	<p>El progresivo deterioro de la función renal determina el pronóstico de la PQRAD. Tras el inicio de la enfermedad renal crónica, la tasa media de descenso del filtrado glomerular es 4.4-5.9 ml/min por año. La función renal permanece normal durante las primeras décadas de vida, a pesar del crecimiento del volumen renal, por lo que en esta etapa es especialmente útil medir el aumento anual del volumen renal para identificar a los pacientes progresadores rápidos candidatos a ser tratados (mejor predictor de ERC, siendo el deterioro renal más rápido cuando el volumen total del riñón es >1500 ml).</p> <p>Los quistes aparecen a lo largo de toda la vida, lo que hace que los riñones crezcan^[6], aumentando cada año en un porcentaje variable, que puede ser del 3%/año o superior en pacientes con progresión rápida.</p> <p>Además, antes del deterioro de la función renal, suele aparecer hipertensión y defectos de la concentración urinaria.</p> <p>Existen una serie de factores de progresión que determinan la evolución de la enfermedad renal crónica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Genéticos (dependen del gen mutado, PKD1 peor pronóstico; y del tipo de mutación, más graves las de tipo <i>truncante</i>) - Volumen renal (≥ 1500 ml) - Hipertensión arterial - Edad de inicio de síntomas (primer episodio antes de los 30) - Proteinuria (>1 g/día, progresión más rápida) - Alteraciones concentración urinaria - Hipertrofia ventrículo izquierdo - Hiperuricemia - Dislipemia (niveles bajos de HDL-colesterol) - Incapacidad de concentración urinaria <p>Se definen como progresadores rápidos los pacientes con incremento del volumen renal anual $\geq 3\%$. Es imprescindible relacionar el volumen renal con la altura y la edad en el momento de realizar una predicción para definir un progresador rápido.</p> <p>En una cohorte de la Clínica Mayo, 538/590 pacientes (91%) presentaron enfermedad típica (clase 1) y el resto, atípica (clase 2). La enfermedad típica se presenta con distribución bilateral y difusa, con un reemplazo del tejido renal por los quistes (ya sea ligero, moderado o severo), de forma que todos los quistes contribuyen de forma similar al volumen renal total.</p> <p>Los pacientes con enfermedad típica fueron clasificados en 5 grupos (1A-1E) según su crecimiento estimado anual del volumen renal. Esto se estimó a partir del volumen renal total ajustado por altura y en relación a su edad (mL/min de altura). El grupo 1A (crecimiento anual hasta 1,5%) reunió al 10% de pacientes con enfermedad típica. El 1B, desde el anterior límite hasta 3%, un 23%; el 1C, hasta 4,5%, un 32%; el 1D, hasta 6%, un 22%; y el 1E, superior al 6%, un 13%.</p> <p>Por tanto, un 67%, dos tercios de la población estudiada, se encontraban en los grupos 1C-1E, que se consideran progresadores rápidos ($>3\%$ anual).</p>
Grados de gravedad / Estadiaje ^[3] .	<p>La PQRAD está causada por mutaciones del gen PKD1 (que codifica para policistina 1) en cromosoma 16, o PKD2 (codifica para policistina 2) en cromosoma 4. Las mutaciones de PKD1 son más comunes, aproximadamente 85%. La frecuencia relativa de mutaciones en PKD1 y PKD2 depende de la edad de la población en estudio, ya que los pacientes con mutaciones PKD2 presentan edad más avanzada y progreso más lento de la enfermedad que los pacientes con mutaciones PKD1.</p>

<p>Carga de la enfermedad*</p>	<p>Los pacientes con PQRAD constituyen entre un 6 y un 10%, aproximadamente, de la población en diálisis o trasplante renal, siendo por lo tanto una enfermedad con gran impacto social^[1]. La PQRAD es responsable de uno de cada diez pacientes que necesitan diálisis o trasplante, lo cual corresponde, aproximadamente, a 50.000 personas en Europa. La PQRAD es la cuarta causa más habitual por la que los pacientes requieren diálisis o un trasplante. Los pacientes con PQRAD requieren décadas de atención ambulatoria y en ocasiones ingresos hospitalarios. Según un estudio estadounidense, el 21% de los pacientes en la fase temprana de la enfermedad renal crónica (estadio 2) tuvieron al menos una hospitalización en un período de 6 meses, porcentaje que ascendió a 44% en estadio 4, al 51% de los pacientes que habían recibido trasplante y al 74% de los pacientes que estaban en diálisis. En Europa, la media de edad a la que los pacientes con PQRAD empiezan el tratamiento de diálisis o reciben un trasplante es de 58 años. Esto equivale a aproximadamente 7 años menos que pacientes con otras formas de enfermedad renal crónica^[6].</p>
--------------------------------	--

* datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador

En la gráfica siguiente se relaciona la velocidad de progresión esperada (A-E) con la filtración glomerular. Los niveles C-E corresponden a un crecimiento rápido del volumen renal (>3%). Podemos observar que los pacientes con nivel C, D y E tardarían una media de unos 16, 13 y 9,5 años, respectivamente, en que empeorase su función renal hasta el estadio 5, en el que precisarían ya diálisis^[7].

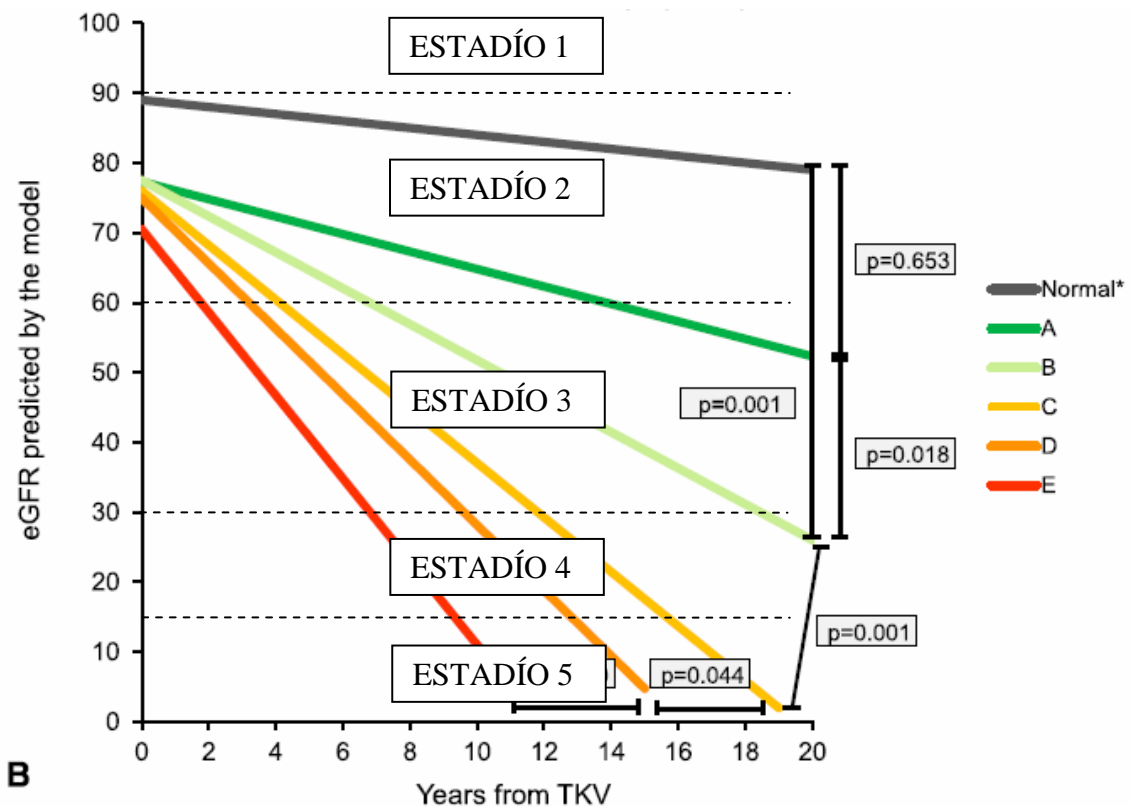


Tabla modificada de Irazábal MV et al.; CRISP Investigators. J Am Soc Nephrol. 2015 Jan;26(1):160-72^[7].

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias^[1,2,3,6].

La PQRAD debe distinguirse de otras causas de quistes renales tales como quistes simples, poliquistosis renal autosómica recesiva, nefropatía por mutaciones de HNF1B y otras enfermedades renales quísticas^[1].

Los quistes renales proliferan a lo largo de la vida de los pacientes ocasionando síntomas entre los que se incluyen dolor, infecciones quísticas, hemorragias y distensión abdominal y, en última instancia, derivan en insuficiencia renal. También ocasiona quistes hepáticos en la mayoría de los pacientes, y pueden afectar a muchos otros órganos. Los pacientes con PQRAD suelen presentar hipertensión arterial y corren riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares^[6].

Se requieren tratamientos para las distintas manifestaciones y complicaciones de la PQRAD a lo largo de la vida, precisando la mayoría de los pacientes de diálisis o trasplante renal.

- Manejo de la hipertensión arterial y el riesgo cardiovascular (CV): La hipertensión arterial (HTA) es una manifestación muy frecuente. El 60% de los pacientes la desarrollan antes de presentar alteraciones en la función renal. La aparición de la HTA es más precoz en los pacientes con mutaciones PKD1, y en aquellos cuyos padres, afectados o no por la enfermedad, presenten HTA. La HTA contribuye a la mayor morbimortalidad cardiovascular de estos pacientes. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAII) deben ser los fármacos antihipertensivos de primera línea.
- Progresión de la enfermedad renal crónica en la PQRAD: Tras el inicio de la ERC, la tasa media de descenso del filtrado glomerular es 4,4-5,9 ml/min al año. La función renal permanece normal durante las primeras décadas de vida, a pesar del crecimiento del volumen renal. Existen factores de progresión que determinan la evolución de la ERC, hasta ser necesario, en muchos casos, el inicio de tratamiento renal sustitutivo. Se ha demostrado que conforme aumenta el volumen renal, mayor es la tasa de descenso del filtrado glomerular. Se definen como progresadores rápidos a los pacientes con incremento del volumen renal anual $\geq 3\%$.
- Dolor agudo o crónico y sangrado: Las principales causas de dolor son pielonefritis, infección quística, hemorragia quística y urolitiasis. Pueden ser sintomáticos tanto los quistes renales como los hepáticos. La hemorragia o ruptura de quistes suele presentarse como dolor agudo que puede estar acompañado de hematuria macroscópica y/o anemia.
- Infección quística: Se presenta con fiebre y dolor lumbar o abdominal. El cultivo de orina y hemocultivo pueden ser negativos cuando hay infección quística, lo cual puede dificultar el diagnóstico de confirmación que requeriría identificación del quiste, punción y cultivo del contenido positivo. Se recomienda tratamiento empírico de la infección quística con fármacos liposolubles como las quinolonas.
- Litiasis: El 20-36% de los pacientes tienen urolitiasis, que también puede causar dolor agudo. Se sugiere considerar el citrato potásico oral en pacientes con urolitiasis, hipocitraturia, alcalinización de la orina en la urolitiasis úrica.
- Dolor crónico: Las principales causas de dolor crónico son el aumento del tamaño de los riñones o del hígado. Se sugiere tratamiento sintomático del dolor mecánico osteomuscular o secundario a aumento del tamaño renal, reservando los analgésicos opiáceos para los episodios de dolor agudo. Se deben considerar procedimientos invasivos si el dolor secundario al aumento de tamaño renal o hepático es incontrolable con tratamiento médico.
- Tratamiento renal sustitutivo: La supervivencia de los pacientes con PQRAD en tratamiento renal sustitutivo es más alta que la de los pacientes no afectados de PQRAD. La diálisis peritoneal y la hemodiálisis son modalidades de tratamiento renal sustitutivo válidas para pacientes con ERC terminal secundaria a PQRAD. El trasplante renal es la forma recomendada de tratamiento renal sustitutivo.

Enfermedad poliquística hepática: Es la manifestación extrarrenal más frecuente (ocurre en un 80% de los casos mayores de 30 años).

Aneurismas intracraneales: La prevalencia es en torno a 8-12% (5 veces superior a la población general y la edad media en que producen síntomas por su rotura de 41 años, unos diez años más joven). Son generalmente asintomáticos, pero la ruptura de uno de ellos puede dar lugar a una hemorragia subaracnoidea con las consecuencias de muerte (30-40%) o incapacidad severa (30%).

- Manejo de la enfermedad en la infancia: En los niños que presentan clínica precoz aparece insuficiencia renal e HTA en los primeros meses-años de vida (un 1-2% de los niños con PQRAD presentan fenotipo precoz y severo). La mayor parte de los niños tienen pocos o ningún síntoma durante la infancia. El bajo peso al nacimiento en sí mismo puede predisponer a un inicio más precoz de la enfermedad renal crónica terminal en pacientes con PQRAD. El principal síntoma es la HTA. Los IECA ofrecen un potencial beneficio para mejorar el deterioro de la función cardiovascular y la pérdida de función renal con el tiempo en niños con HTA borderline (TA entre percentil 75-95). Las manifestaciones extrarrenales son excepcionales durante la edad pediátrica. Se debe controlar la TA en niños con riesgo de PQRAD. Si se detecta HTA, deben realizarse pruebas diagnósticas para confirmar la PQRAD e iniciar tratamiento con IECA.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

No existen alternativas disponibles para el tratamiento de ralentización de la progresión del desarrollo de quistes e insuficiencia renal asociada a nefropatía poliquística autosómica dominante.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción^[8].

Tolvaptán es un antagonista de la vasopresina que bloquea específicamente la unión de la vasopresina-arginina (AVP) a los receptores V2 en las porciones distales de la nefrona. La afinidad de tolvaptán por el receptor V2 humano es 1,8 veces superior a la de la AVP nativa.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA, AEMPS: Autorizado el 27/05/2015 por la EMA^[9].

Tolvaptán está indicado 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.

FDA: Esta indicación no está aprobada por la FDA en la fecha de redacción de este informe.

4.3 Posología, forma de preparación y administración^[8].

Posología: Tolvaptán se administra dos veces al día, con un régimen de dosis dividida de 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg o 90 mg + 30 mg. Los pacientes se deben mantener con la dosis más alta de tolvaptán que puedan tolerar.

4.4 Utilización en poblaciones especiales^[8].

Pediatría: no se ha establecido la seguridad y eficacia de tolvaptán en niños y adolescentes. No se dispone de datos. No se recomienda el uso de tolvaptán en pediatría.

Mayores de 65 años: el aumento de edad no tiene efecto sobre las concentraciones plasmáticas de tolvaptán. Sin embargo, aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de tolvaptán en pacientes con PQRAD de más de 50 años de edad.

Insuficiencia renal: no se requiere ajuste de dosis. No se han llevado a cabo estudios en pacientes con aclaramiento de creatinina <10 mL/min ni en pacientes sometidos a diálisis (no procedería su uso). El riesgo de daño hepático en pacientes con una función renal gravemente deteriorada (eGFR<20) puede ser más elevado; estos pacientes deben ser supervisados estrechamente para detectar una posible hepatotoxicidad.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática grave se deben valorar los riesgos y beneficios del tratamiento con tolvaptán. Deben tratarse con cuidado y monitorizar regularmente las enzimas hepáticas. Está contraindicado en pacientes con valores elevados de las enzimas hepáticas y/o signos o síntomas de daño hepático antes del inicio del tratamiento, y que cumplan los requisitos para la interrupción permanente del tratamiento con tolvaptán. No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A y B en la escala Child-Pugh).

4.5 Farmacocinética^[8].

Absorción y Distribución: Se absorbe rápidamente tras administración oral, observándose el pico de las concentraciones plasmáticas aproximadamente 2 horas después de la administración. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 56%. La dosis matutina se debe tomar en ayunas. Tolvaptán se fija de manera reversible (98%) a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo y Eliminación: Es ampliamente metabolizado en el hígado, prácticamente en exclusiva por el CYP3A. Tolvaptán es un sustrato débil del CYP3A y no parece tener actividad inhibitoria. Se han identificado 14 metabolitos en el plasma, la orina y las heces; todos menos uno de ellos fueron también metabolizados por el CYP3A. Los metabolitos de tolvaptán contribuyen entre poco y nada al efecto farmacológico. La semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 8 horas y se alcanza el estado estacionario de las concentraciones del tolvaptán tras la primera dosis. Menos del 1% del principio activo intacto se excreta inalterado en la orina. Tolvaptán es únicamente un componente menor del plasma (3%).

Linearidad: después de dosis orales únicas, los valores de la $C_{máx}$ resultan menores que los aumentos proporcionales de dosis de 30 a 240 mg y después presentan una concentración estable con dosis de entre 240 y 480 mg, la AUC aumenta linealmente. Tras la administración de varias dosis diarias de 300 mg, la exposición a tolvaptán solo aumentó 6,4 veces en comparación con una dosis de 30 mg. En el caso de los regímenes con dosis dividida de 30, 60, y 120 mg/día en pacientes con nefropatía poliquística autosómica dominante, la exposición (AUC) a tolvaptán aumenta linealmente.

Farmacocinética en poblaciones especiales: el aclaramiento de tolvaptán no se ve afectado significativamente por la edad. Se ha investigado el efecto de función hepática leve o moderadamente disminuida (A y B en escala Child-Pugh) en 87 pacientes con hepatopatías de diversos orígenes. No se observaron cambios clínicamente significativos en el aclaramiento de las dosis entre 5-60 mg. Se dispone de información muy limitada en el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave (C en escala Child-Pugh). En análisis de población de pacientes con edema hepático las AUC de tolvaptán en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C child-Pugh) y leve o moderada (clase A y B Child-Pugh) fueron 3.1 y 2.3 veces más elevadas que en los sujetos sanos. En población de pacientes con nefropatía poliquística autosómica

dominante, las concentraciones de tolvaptán aumentaron, en comparación con los sujetos sanos, a medida que la función renal se situó por debajo de una eGFR de 60 ml/min/1.73 m². Se asoció una reducción de eGFR_{CKD-EPI} de 72.2 a 9.79 (ml/min/1.73 m²) a una reducción de sólo el 32% en el aclaramiento corporal total. Esto resulta compatible con la farmacocinética del producto, cuya eliminación es por metabolismo principalmente, y su excreción renal es poco importante.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA (2015) y del informe CDER de la FDA (2013) en los que se describe un ensayo pivotal fase III.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, con filtros "Clinical Queries (narrow)" para ensayos clínicos, utilizando como descriptor [tolvaptan AND polycystic kidney]. Se selecciona el EC pivotal en fase III del informe CDER de la FDA y EPAR de la EMA (TEMPO 3:4) y el EC fase III de extensión del anterior, denominado TEMPO 4:4.

Existe también un Fase III que incluyó pacientes con deterioro renal avanzado, pero que no se analiza pues estaría enfocado a pacientes con estadio 4 y tolvaptán no tiene aún aprobada esa indicación.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos^[10].

Tabla 5.1.b: Variables empleadas en el ensayo clínico TEMPO 3:4			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Tasa anual de cambio en volumen total renal	Se añadió el volumen de ambos riñones y se expresó como porcentaje. El volumen total renal es medido mediante resonancia magnética nuclear (RMN)	Variable intermedia
Variable secundaria	Tiempo hasta progresión clínica	Variable compuesta, definida como: <ul style="list-style-type: none"> - Comienzo o progresión de hipertensión (medida la de presión arterial o necesidad de tratamiento antihipertensivo). - Dolor renal severo (que requiera tratamiento farmacológico o intervención invasiva). - Empeoramiento de albuminuria. - Empeoramiento de función renal (reducción del 25% en valor recíproco de creatinina sérica durante tratamiento). 	Variable intermedia (solo el segundo componente, dolor renal severo, es resultado final, orientado al paciente)
Variable secundaria	Tasa de cambio de eGFR	Cambio en el eGFR desde el final del período de ajuste de dosis hasta la última visita durante el ensayo.	Variable intermedia
Variable secundaria	Cambios en la presión arterial	Para sujetos no hipertensos, cambios en su presión arterial normal en las visitas programadas que requieran tratamiento antihipertensivo.	Variable intermedia
Variable secundaria	Cambios en dolor renal	Cambios en el dolor renal de base, medidos con la escala de 1-10 promedio del AUC entre los datos de base y la última visita o la última visita antes de iniciar tratamiento (ej, narcóticos o tricíclicos) o terapia quirúrgica para el dolor.	Variable final
Variable secundaria	Tiempo hasta progresión de hipertensión	Para sujetos que no presentaban hipertensión de base, tiempo hasta: <ul style="list-style-type: none"> - elevada pre-hipertensión (sistólica>129 y/o diastólica>84 mmHg) - o hipertensión (sistólica>139 y/o diastólica>89 mmHg) - o que requiera terapia antihipertensiva 	Variable intermedia

Variable secundaria	Disminución de terapia antihipertensiva	Para sujetos que toman terapia antihipertensiva de base, porcentaje con disminución sostenida	Variable intermedia
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	% eventos adversos informados	Eventos adversos informados	Variable final
Variable secundaria	Signos vitales		Variable intermedia
Variable secundaria	Datos de laboratorio		Variable intermedia
Variable secundaria	ECG		Variable intermedia

Para la variable compuesta tiempo hasta progresión, el conjunto de variables que la componen no son de igual importancia para el paciente.

La frecuencia de eventos no es similar en cada variable individual, así como las estimaciones de los HR, siendo estadísticamente significativo para el empeoramiento de la función renal y para la aparición de dolor renal, y no estadísticamente significativo para el empeoramiento de la HTA ni para empeoramiento de la albuminuria.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos^[10].

Tabla 1: Vicente E. Torres et al. Tolvaptan in patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. (TEMPO 3:4).

-**Nº de pacientes:** 1445 pacientes.

-**Diseño:** ensayo clínico fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado 2:1, estratificado (de acuerdo a: presencia o ausencia de hipertensión, aclaramiento de creatinina <80 o ≥80 ml/min, volumen total renal <1000 o ≥1000 ml y área geográfica), comparado con placebo, de 3 años de duración.

-**Tratamiento:**

- **Grupo activo:** régimen de dosis dividida (45/15 mg, 60/30 mg o 90/30 mg de tolvaptán) en la mañana y aproximadamente 9 horas después, vía oral durante 36 meses. Los pacientes tomaron la dosis máxima tolerada.

- **Grupo control:** régimen de dosis dividida (45/15 mg, 60/30 mg o 90/30 mg de placebo) en la mañana y aproximadamente 9 horas después, vía oral durante 36 meses. Los pacientes tomaron la dosis máxima tolerada.

-**Criterios de inclusión:**

* Edad entre 18-50 años.

* Función renal conservada al menos 50% (aclaramiento estimado de creatinina por la fórmula de Cockcroft-Gault ≥60 ml/min).

* Tamaño renal coherente con crecimiento rápido de quistes (≥750 ml medidos mediante RMN).

* Diagnóstico de PQRAD:

- 3 quistes en cada riñón (mediante ultrasonido) o 5 quistes en cada riñón (mediante CT/RMN), para pacientes con antecedentes familiares de PQRAD.

- 10 quistes en cada riñón (mediante métodos radiológicos) y exclusión de otras enfermedades renales quísticas, para pacientes sin historial familiar de PQRAD.

-**Criterios de exclusión:**

* Pacientes que presentaban riesgo de seguridad (trastornos para reconocer signos de sed o imposibilidad para acceso de fluidos, reacciones alérgicas a tolvaptán o estructuras químicas relacionadas, desequilibrios electrolíticos, bajo volumen de sangre, anemia clínicamente significativa)

* Sujetos en los que es probable que no cumplan adecuadamente los procedimientos del estudio.

* Sujetos con contraindicaciones para RMN (prótesis metálicas ferromagnéticas, clips de aneurisma, claustrofobia severa, etc).

* Sujetos en tratamiento o con enfermedad concomitante que pueda interferir con las medidas de las variables (uso crónico de diuréticos, diabetes avanzada, evidencia de enfermedad renal significativa, cáncer renal, un solo riñón, cirugía renal en los últimos tres años, etc)

* Sujetos que toman otras terapias experimentales (no comercializadas) o terapias avanzadas que afecten a los quistes o que hayan tomado previamente tolvaptán.

-**Pérdidas:** 221 pacientes en el grupo de tolvaptán (15.4% por eventos adversos) y 67 en el grupo de placebo (5% por eventos adversos).

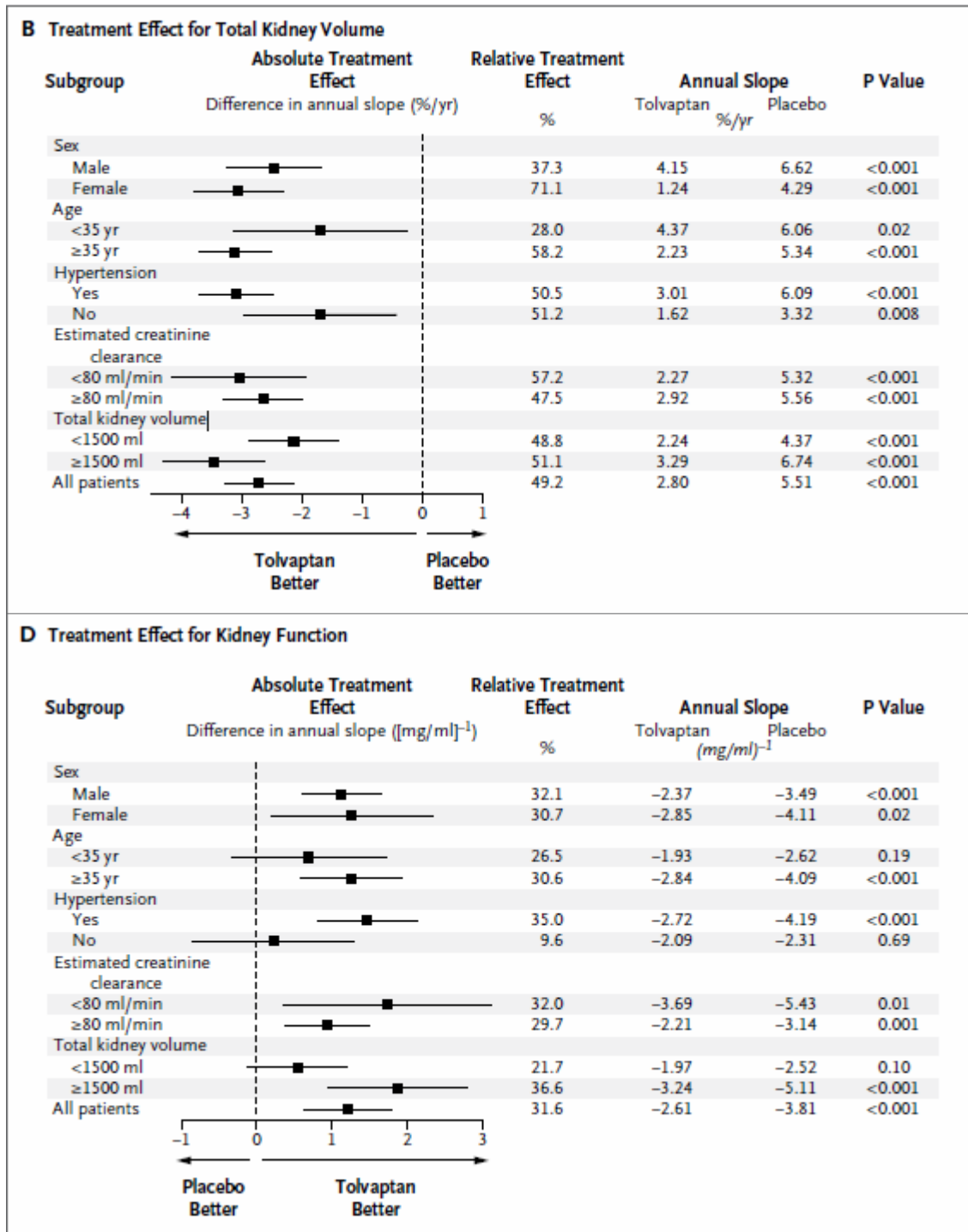
-**Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar.

-Cálculo de tamaño muestra: Para detectar una reducción en la tasa de crecimiento renal total por año del 20% (de 5.6% a 7%), asumiendo un error tipo $\alpha=0.045$ y un 20% de tasa de pérdidas, se calculó un tamaño muestral de 600 pacientes. Se dobló el tamaño de muestra estimado a 1200-1500 pacientes para proporcionar robustez a la potencia estadística.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Tolvaptán (N=961)	Placebo (N=483)	Diferencia (IC95%)	P
<i>Resultado principal</i>				
-Tasa anual (%) de cambio en el volumen renal total	2.8% (IC= 2.5 a 3.1) (N=842)	5.51% (IC=5.1 a 6) (N=465)	-2.71% (IC= -3.269 a -2.147)	<0.0001
<i>Resultados secundarios de interés</i>				
- Tiempo hasta progresión clínica: (eventos/100 personas año)	44	50	HR= 0.87 (IC= 0.78-0.97)	0.01
• Empeoramiento función renal	2	5	HR=0.39 (IC= 0.26 a 0.57)	<0.001
• Dolor renal intenso	5	7	HR=0.64 (IC=0.47 a 0.89)	0.007
• Empeoramiento albuminuria	8	8	HR=1.04 (IC=0.84 a 1.28)	0.74
• Empeoramiento hipertensión	31	32	HR=0.94 (IC=0.81 a 1.09)	0.42
- Pendiente de la recta del cambio anual en el inverso de la creatinina sérica(mg/ml)⁻¹	-2.61	-3.81	1.2 (IC=0.62 a 1.78)	<0.001

En las siguiente figura se presentan los valores de cambio en volumen renal y de Creatinina (mg/ml)⁻¹ analizados por subgrupos.



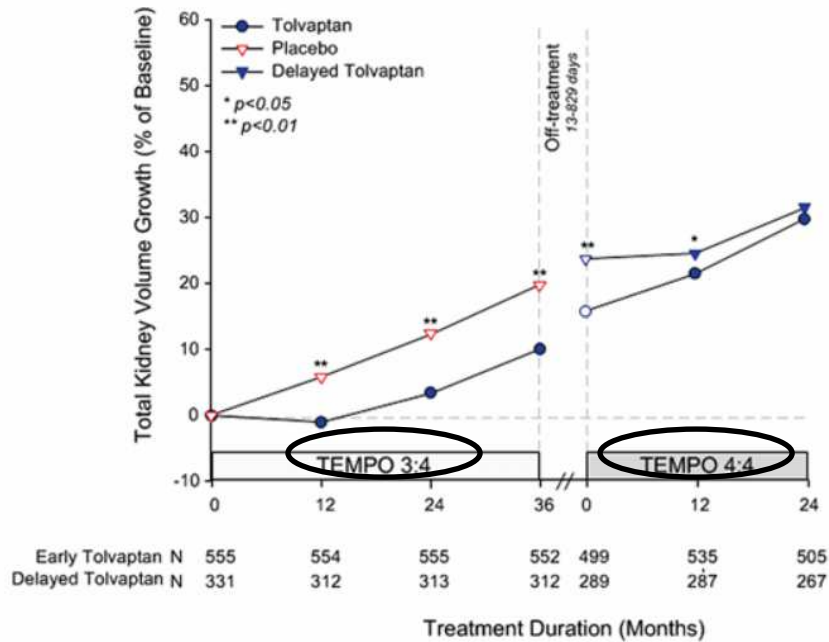
A continuación se exponen los datos del EC TEMPO 4:4¹¹

Entraron en el estudio 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, denominado grupo de tratamiento diferido). Del primer grupo suspendió el EC el 9% y del segundo un 18,5%, la mayoría por efectos adversos.

Resultado principal: cambio en el volumen renal total desde el nivel basal:

El objetivo principal fue mantener la diferencia en el porcentaje de cambio en el volumen renal desde el nivel basal al inicio del TEMPO 3:4 hasta el mes 24 del TEMPO 4:4. Los datos obtenidos fueron que el volumen renal se incrementó un 29,9% en el grupo de tratamiento temprano vs un 31,6% en el de diferido ($p=0,38$). En ambos grupos se observa que el efecto mayor se produce en el primer año.

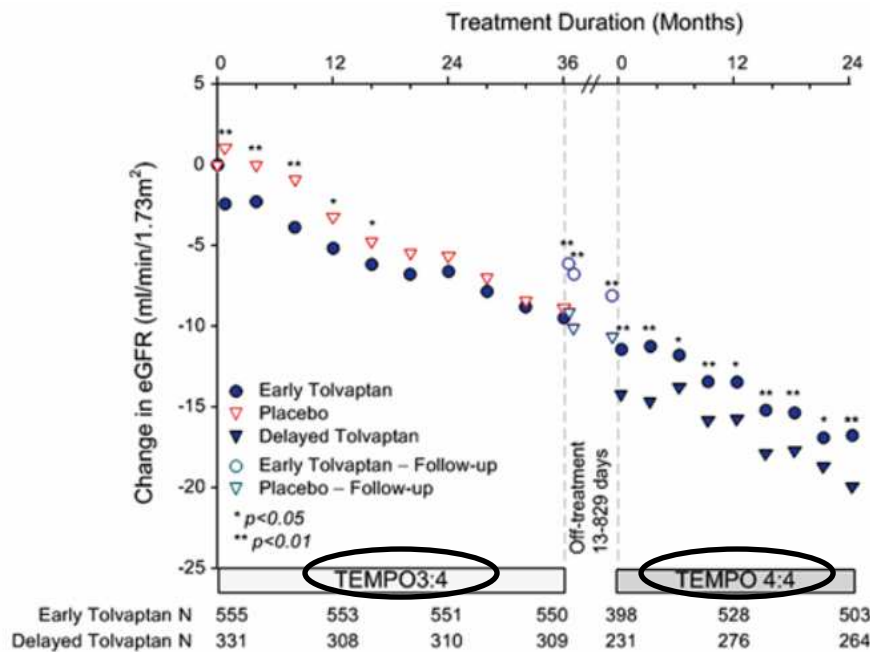
Los autores del estudio afirman que puesto que no se consigue alcanzar el objetivo principal, los resultados de los objetivos secundarios deben de ser considerados como exploratorios.



Se observa que el primer año se enlentece el crecimiento renal, pero a partir de entonces ambas rectas van paralelas. En el TEMPO 4:4 ocurre algo similar, produciéndose sólo estancamiento en el crecimiento en la rama que comienza con tolvaptan y que antes recibía placebo, llegando a converger.

Cambio en el valor de eGFR (filtración glomerular estimada) desde el nivel basal.

El principal objetivo secundario fue comparar el eGFR entre ambas ramas desde el nivel inicial del estudio TEMPO 3:4 hasta el valor final del TEMPO 4:4. Los autores afirman que se mantiene el efecto del tolvaptan en el enlentecimiento de la caída de la eGFR durante los dos años adicionales (diferencia de 3,15 ml/min/1,73 m², $p<0,001$ (es la diferencia total en los 5 años).



Comentario: el EC TEMPO 3:4 concluye que la diferencia en la pendiente de la eGFR entre tolvaptan y placebo es de 0,98 ml/min/1,73m² por año (lo calculan con la ecuación CKD-EPI). Sin embargo en la parte correspondiente al estudio 3:4 que reproducen nuevamente en el estudio TEMPO 4:4 (gráfica superior) se ve cómo sólo es significativa la diferencia vs placebo en eGFR los primeros 15 meses, no habiendo diferencia significativa a partir de entonces en los cambios en eGFR respecto al nivel basal. En los dos años del TEMPO 4:4 parece que se produce menor disminución de eGFR en la rama de tratamiento de tolvaptan diferido que en los que ya tomaban tolvaptan en el TEMPO 3:4.

Pendiente del TKV en TEMPO 4:4.

Las pendientes del estudio TEMPO 4:4 fueron superiores (mayor incremento de volumen) en el grupo de tratamiento temprano vs diferido (6,16 vs 4,96% por año p=0,046). Se observa en la gráfica claramente cómo sólo el grupo de tratamiento diferido frenó durante 12 meses el crecimiento renal mientras que los que venían de tomar tolvaptan en el TEMPO 3:4 sufrieron progresión en el incremento de volumen renal sin ningún periodo de estancamiento.

Pendiente del eGFR.

Las pendientes de ambos brazos fueron similares (-3,26 vs -3,14 ml/min/1,73 m² por año, p=0,73).

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

El estudio TEMPO 3:4 es un ensayo fase III, multicéntrico, de 3 años de duración.

Aspectos fundamentales:

1. Asignación aleatoria: aleatorización de pacientes en proporción 2:1 para recibir tolvaptán o placebo. Esta aleatorización fue estratificada según: presencia o ausencia de hipertensión, aclaramiento de creatinina <80 o ≥80 ml/min, volumen total renal <1000 o ≥1000 ml y área geográfica.
2. Seguimiento exhaustivo de todos los sujetos: se realizaron visitas semanales durante las 3 primeras semanas para ajuste de dosis, y posteriormente, visitas cada 4 meses para valorar seguridad y eficacia. Las medidas de volumen renal total mediante RMN fueron realizadas al

inicio y en los meses 12, 24 y 36 (± 2 semanas). Para los pacientes que no completaron el estudio, la última RMN se realizó dentro de las 2 semanas antes o después de la retirada, siempre que no se hubiese realizado durante los 6 meses previos. Se realizaron dos visitas más de seguimiento en las semanas 1 y 2 posteriores a finalizar el tratamiento. Las evaluaciones incluían: examen físico, medida de signos vitales, electrocardiograma, y análisis de sangre y orina.

3. Análisis por intención de tratar: el análisis de la variable principal fue realizado por intención de tratar (ITT). Es un estudio de superioridad, por lo que análisis ITT es lo más adecuado.

Aspectos secundarios:

1. Enmascaramiento: ensayo doble ciego.
2. Comparabilidad inicial de los grupos: los datos demográficos y características basales de los pacientes estaban equilibrados en ambos grupos.
3. Comparabilidad mantenida a lo largo del seguimiento: no se han encontrado diferencias en cuanto al seguimiento de los pacientes entre los diferentes grupos.
4. Variables empleadas: el Consorcio para estudios de imagen por Radiología de la Enfermedad Poliquística Renal (CRISP) ha demostrado que el volumen renal total predice el riesgo de desarrollar insuficiencia renal en pacientes con PQRAD, calificándose como un biomarcador del pronóstico. Aún así, la variable principal empleada es una variable intermedia. Que exista una relación entre volumen renal total y el desarrollo de insuficiencia renal total no implica necesariamente que esa misma relación se mantenga cuando el crecimiento del volumen renal es revertido o enlentecido por un fármaco. Las causas son dos, como en otras patologías: la multicausalidad del efecto final –el desarrollo de insuficiencia renal, que no depende sólo del volumen renal- y los posibles efectos múltiples del fármaco a distintos niveles^[12].
5. Grupo control: el grupo control con placebo es el adecuado, ya que no existe posibilidad de comparación con tratamiento activo.

Análisis de subgrupos:

El análisis por subgrupos 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 ≥ 1000 ml (según EPAR; criterio de estratificación); <1500 ml o ≥ 1500 ml (según NEJM) muestra un posible mayor beneficio para los pacientes con volumen total renal ≥ 1000 ml o ≥ 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.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

5.2.b.2 Tabla 3

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO ENSAYO CLÍNICO TEMPO 3:4.

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	El comparador es placebo, que es adecuado ya que no existen alternativas de comparación con tratamiento activo.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI/NO	La variable principal es una variable intermedia que no es relevante clínicamente. La variable secundaria tiempo hasta progresión clínica sería una variable más próxima a la relevancia clínica, variable que muestra retraso en la progresión clínica de la enfermedad.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI/NO	Se usó como variable principal la tasa anual de crecimiento renal. El volumen renal total en relación con la edad puede identificar pacientes con progresión de enfermedad, por lo que es una variable utilizada para monitorizar la progresión de la enfermedad. El volumen renal total es una estimación precisa de

		la carga de quistes renales y se asocia con los síntomas de la enfermedad. La relación entre progresión de PQRAD y el volumen renal total se estudió en la cohorte CRISP. Se debería usar variables finales como tiempo hasta ERC terminal o tiempo hasta diálisis.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI/NO	Los pacientes incluidos en el estudio son representativos de los pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante con estadio 1-3 de la enfermedad renal crónica y evolución rápida de la enfermedad. Pero no se incluyen pacientes con edad >50 años. Aunque la proporción de pacientes con volumen renal total <1000ml era semejante en el grupo control y placebo, y los criterios de inclusión especificaban volumen total >750 ml, la mayoría presentaba volumen total >1000 ml (casi un 80%).
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Sí/ dudoso	No se incluyeron pacientes mayores de 50 años. La enfermedad comienza a mostrar síntomas de disminución de la función renal a partir de los 40 años.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Serían necesarios estudios más a largo plazo para establecer si el efecto del fármaco se mantiene en el tiempo. En el estudio ya se indica que el efecto fue más pronunciado durante el primer año de tratamiento con tolvaptán. Está en marcha el estudio TEMPO4:4 de continuación con los pacientes del TEMPO3:4, tratando ya a ambos grupos con tolvaptán.

La indicación aprobada especifica que el paciente debe presentar “signos de enfermedad de progresión rápida”. Ya hemos visto que, en la práctica clínica, esto se considera mediante la determinación del volumen total dividido por la altura, y considerado según la edad del paciente. Así se determinan grupos de riesgo y se considera riesgo de progresión rápida cuando se estima un crecimiento anual del 3% o superior.

El ensayo pivotal, por su parte, incluye solo pacientes con riesgo de progresión rápida, pero para ello tiene en cuenta, simplemente, que presenten un volumen renal total superior a 750 ml, sin estimar el porcentaje de crecimiento anual.

Teniendo en cuenta que la media de volumen renal total en la población del ensayo es de 1.692 ml, y la media por metro de altura es de 978 ml, los 750 ml escogidos como límite para determinar progresión rápida equivaldrían, aproximadamente, a 434 ml/m de altura. En la gráfica de abajo se observa el límite de 434 ml, en relación a la clasificación habitual en la práctica clínica para determinar el crecimiento renal. La clasificación de 1C y superiores corresponden a un crecimiento anual del volumen renal total del 3% o superior.

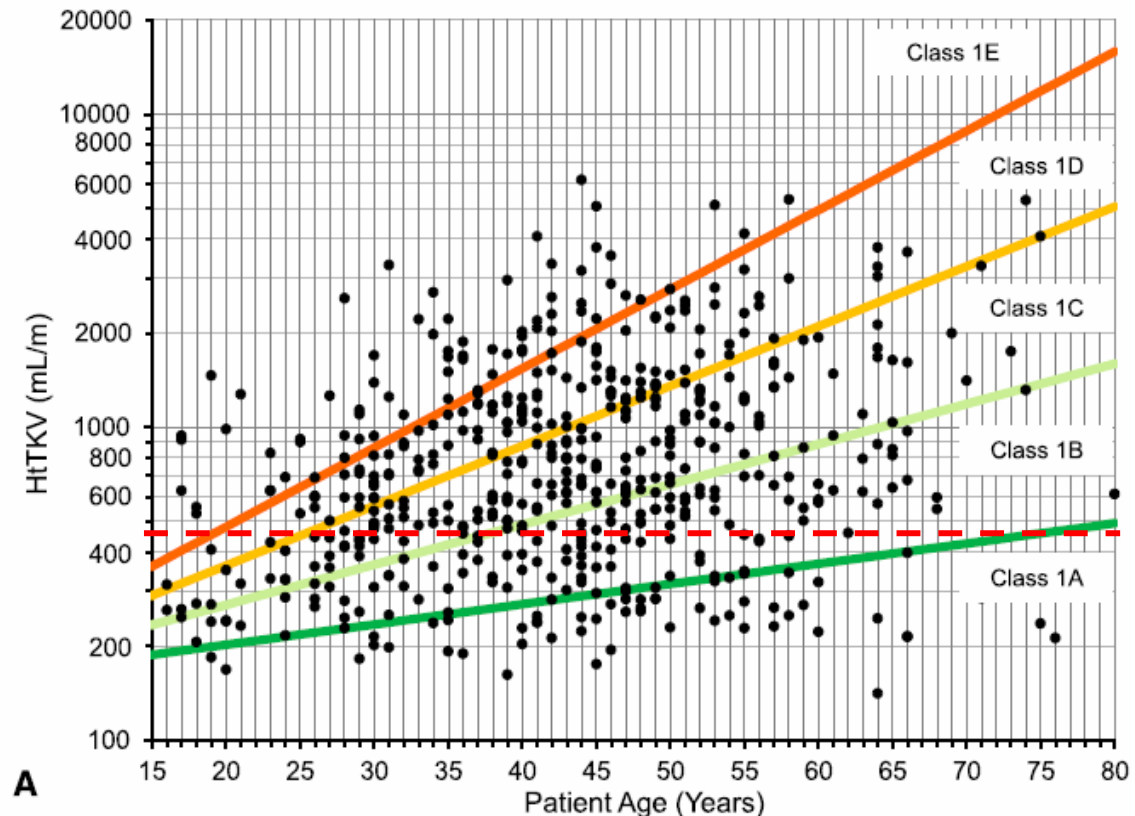


Tabla modificada de Irazabal MV et al.; CRISP Investigators. J Am Soc Nephrol. 2015 Jan;26(1):160-72.
La línea roja intermitente representa el límite de 434 ml/m, aproximadamente equivalente a 750 ml de volumen renal total^[7].

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica^[9].

En el ensayo TEMPO 3:4, al hacer el cálculo del tamaño muestral, se establece una potencia del 85% para detectar una diferencia del 1,4% en la tasa de aumento de volumen renal total anual (20% de reducción).

Los resultados obtenidos en este ensayo para la variable principal de eficacia (tasa de aumento de volumen renal total anual) en cuanto a diferencia (IC95%) entre tolvaptán y placebo fueron ($p < 0.0001$): -2,7% (-3,3 a -2,1).

Los resultados para la variable principal fueron relevantes y estadísticamente significativos. 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 sería una variable más próxima a la relevancia clínica, mostrando resultados estadísticamente significativos, aunque de relevancia dudosa en cuanto a su magnitud (HR=0,87). Se obtuvo un HR relevante en cuanto a empeoramiento de la función renal y dolor (HR=0,39 y 0,64, respectivamente; el beneficio en deterioro de función renal se mantiene únicamente en pacientes con volumen renal total >1500 ml). No fue significativo para HTA y albuminuria.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No procede por la falta de alternativas.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica^[1, 2, 3, 15].

Las Guías de Práctica Clínica encontradas que incluyen el fármaco son:

- **BMJ Best Practice Enfermedad Poliquística Renal+A8094^[16]**: Nombran al fármaco como nuevos tratamientos que serán aprobados. Se recomienda a los pacientes una ingesta elevada de agua.
- **Guías Clínicas Españolas. Poliquistosis renal autosómica dominante, consultada en la Sociedad Española de Nefrología^[1]**: Nombran tolvaptán como único fármaco aprobado para esta indicación, y recomiendan su uso en adultos que progresan rápidamente y que se encuentran en estadios 1-3 al inicio del tratamiento (B).
- **Documento de Conferencia para la mejora de Controversias. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD)^[2]**: executive summary from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Nombran a tolvaptán como nuevas terapias renoprotectoras para PQRAD.

En **UpToDate^[3]** describen los resultados del estudio TEMPO 3:4 y del REPRIS (no se ha añadido aquí pues se incluyen pacientes en estadio 4 (FG>25 ml/min/1,73m²) por lo que de momento quedaría fuera de uso en ficha técnica. Informan de que la FDA aún no lo ha aprobado en espera de datos confirmatorios a más largo plazo.

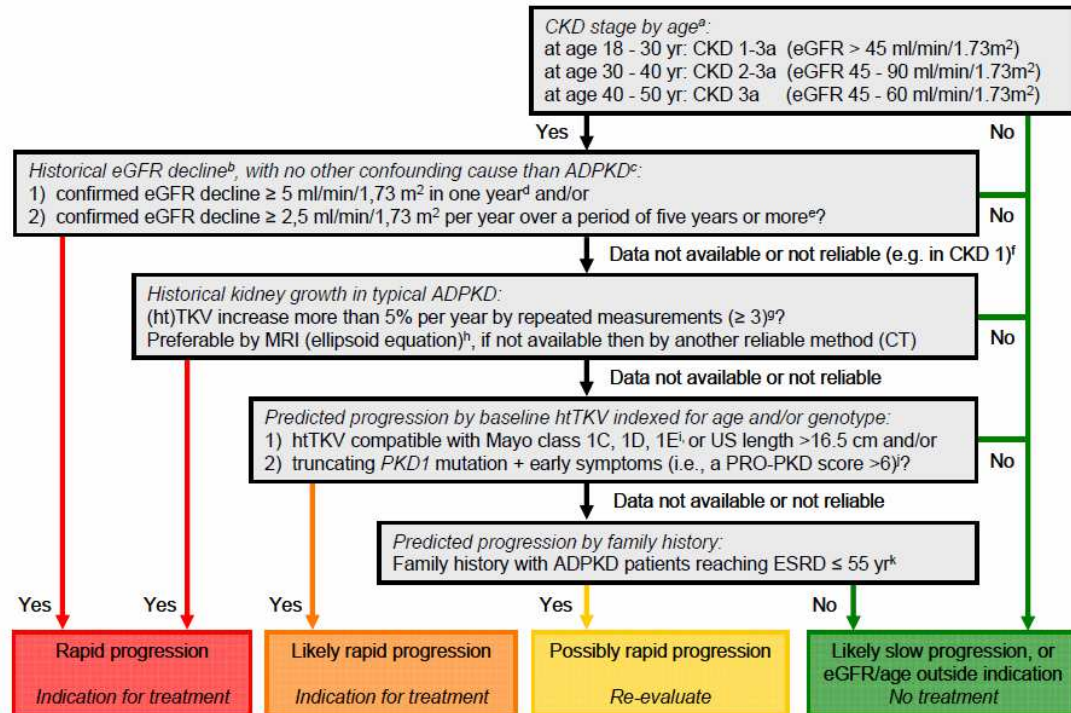
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes.

A nivel nacional se dispone del informe EPAR de la EMA y del IPT del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad¹⁵.

- Se ha publicado un informe de evaluación de tolvaptán del NICE, en Octubre de 2015^[17]:
 - El informe TA358 recomienda tolvaptán como posible opción para el tratamiento de estos pacientes siempre que: (1) tengan enfermedad renal crónica en estadio 2-3 al inicio del tratamiento y (2) haya evidencia de progresión rápida de enfermedad. Esto se enmarca en un "patient access scheme" al que se llega tras un acuerdo de descuento. El grupo de evaluación corrigió al alza el informe del fabricante y calculó un coste/utilidad que resultaba ineficiente. Se realizó un cálculo para la población con enfermedad renal en estadio 2-3 (es decir, con aclaramientos por debajo de 90 ml/min/1,73m²), tomando los datos del subgrupo correspondiente del ensayo TEMPO 3:4. Para estos pacientes, ya con algún deterioro de la función renal, encontró un coste/utilidad aceptable (ver estudio farmacoeconómico en sección 7.2.a). Se consideró el ICER más plausible de £23.500 por AVAC ganado, concluyendo que para el subgrupo de pacientes con estadio 2-3 de ERC tolvaptán sería coste-efectivo para los recursos del Sistema de Salud. Si tenemos en cuenta los datos de evolución de filtración glomerular en pacientes con PQRAD (ver gráfica en apartado 3.2.a), parece que la exclusión de pacientes sin afección del filtrado glomerular (estadio 1) afectaría a una población muy pequeña.
- En enero de 2016 se ha publicado un documento de los grupos de trabajo de la asociación europea de nefrología ERA/EDTA, que incluye una serie de recomendaciones para el uso de tolvaptán en PQRAD^[19]:
 - El documento establece la necesidad de un algoritmo para seleccionar a los pacientes que más probablemente se beneficiarían del tratamiento con tolvaptán, así como mejorar la relación beneficio-riesgo y coste-efectividad del tratamiento. Indican que existen varios marcadores para medir la severidad y pronóstico de la enfermedad en PQRAD, siendo los mejores marcadores: inicio temprano de hipertensión, hematuria macroscópica, disminución temprana del eGFR, volumen renal total (ajustado por estatura y edad) y

presentar el gen PKD1. Los marcadores más importantes para establecer el algoritmo y definir al paciente como progresador rápido son el eGFR y el volumen renal total, siempre considerando conjuntamente edad. A la hora de decidir iniciar tratamiento con tolvaptán, se deben tener en cuenta todos estos marcadores, además de consideraciones de cada paciente en cuanto a contraindicaciones, precauciones especiales y el estilo de vida de cada paciente.

El algoritmo se muestra en la siguiente figura:



Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, Birn H, Capasso G, Covic A et al. 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.* 2016;31(3):337-48

Se especifican justificaciones para cada nivel de decisión:

- Consideran que estadio 1-3 de enfermedad renal crónica al inicio del tratamiento no es suficientemente específico y se prefiere el eGFR ajustado por edad.
- El eGFR puede variar con el tiempo en pacientes individuales, especialmente cuando está cercano a valores normales. Para más fiabilidad al definir “progresión rápida de la enfermedad”, la tasa de disminución del eGFR debería ser apoyada por múltiples medidas. Por eso, debería definirse más estrictamente cuando se disponga de datos para un corto periodo de tiempo que cuando se dispone de datos correspondientes a largos periodos de tiempo.
- Cuando haya evidencia de rápida progresión de la enfermedad basado en medidas de eGFR, la disminución de la función renal debe ser causada PQRAD y no estar relacionada con otras enfermedades, medicación u otros factores.
- Criterio tomado de la guía de ERC KDIGO.
- Criterio comparable a la clase 1C de la clasificación MAYO.
- En pacientes jóvenes con estadio 1 de ERC, que no haya cambios en el eGFR en general no es considerado un marcador sensible de progresión lenta de la enfermedad, ya que el eGFR suele mantenerse estable durante periodos prolongados de tiempo. Sin embargo, incrementos en el volumen renal total de manera constante sugieren progresión de la enfermedad.

- g. Criterio probablemente conservador. Está basado en el umbral definido en la clase 1C de la clasificación MAYO (criterio también recomendado por las autoridades japonesas).
- h. La ecuación elipsoide estima el volumen renal total de manera fiable en comparación con la volumetría clásica.
- i. La clasificación MAYO se basa en el volumen renal total ajustado por altura y edad. Se predice que los pacientes 1C-1D-1E tienen progresión de la enfermedad más rápida. Una longitud renal $\geq 16,5$ cm se puede utilizar en pacientes menores de 45 años para indicar alta probabilidad de progresión rápida.
- j. La puntuación PRO-PKD sugiere que los pacientes con mutaciones truncadas del gen PKD1 y aparición temprana de signos clínicos (hipertensión, hematuria macroscópica, infecciones de quistes o dolor antes de los 35 años) tienen rápida progresión de la enfermedad con inicio de terapias de reemplazo renal a edades relativamente tempranas.

- Ser varón: 1 punto
- Hipertensión antes de los 35 años: 2 puntos
- Primer evento urológico (hematuria macroscópica, dolor lumbar o infección quística) antes de los 35 años: 2 puntos
- Mutación PKD2: 0 puntos
- Mutación PKD1 no truncada: 2 puntos
- Mutación PKD1 truncada: 4 puntos

Una puntuación ≤ 3 excluye progresión a ESRD antes de los 60 años, con un valor predictivo negativo del 81,4%.

Una puntuación >6 predice progresión rápida con inicio de ESRD antes de los 60 años, obteniendo un valor predictivo positivo de 90,9%.

Para aquellos con puntuación intermedia (4-6), el pronóstico es dudoso.

Traducido de Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, Birn H, Capasso G, Covic A et al. 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.* 2016;31(3):337-48.

- k. Aunque no existe una variabilidad significativa en la edad de llegar a estadios finales de ERC dentro de las familias que comparten la misma mutación, la experiencia clínica, así como los estudios de observación han demostrado que una historia familiar detallada puede proporcionar información importante en la predicción del riesgo.
- En Enero de 2016 se ha publicado una evaluación del Scottish Medicines Consortium^[20] aprobando la utilización de tolvaptán en esta indicación para el NHS de Escocia. Se aceptó un "patient access scheme" (PAS) aportado por el laboratorio que consistió en un descuento de precio. Con este descuento, el coste/AVAC se estimó en 12.563£ (17.101€) para una ganancia de 0,92 AVAC y un coste incremental de 11.614£ (15.809€). Como estimaciones que conducirían a esa ganancia de AVAC, el laboratorio supuso un ahorro de 0,5 años de diálisis, un 20% menos de trasplantes, mayores períodos de permanencia en estadios 2-4 y unos 2 años menos en enfermedad renal terminal. La clave de la ganancia estaría en un retraso estimado de 3,7 años para alcanzar el estadio de enfermedad renal terminal.

A nivel nacional se dispone del informe EPAR de la EMA y del IPT del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad¹⁵. Este último establece los criterios de los pacientes candidatos a tratamiento con tolvaptan según el algoritmo de la asociación europea de nefrología ERA/EDTA (ver figura anterior). Cuando se consideran el análisis farmacoeconómico concluyen:

"en el caso de utilizar los modelos predictivos mencionados en las conclusiones de este informe, los pacientes candidatos a tratamiento serían aquellos clasificados como 1D o 1E según la clínica Mayo. Los estudios genéticos para la detección de una mutación truncada del gen PKD1 se

deberán considerar únicamente en aquellos pacientes que ya presenten síntomas clínicos precoces.”

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Para la evaluación de la seguridad se han utilizado los resultados del ensayo pivotal, el informe EPAR y la ficha técnica.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos^{9, 10}.

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son los relacionados con el aumento de la acuaresis (sed, poliuria, nicturia y polaquiuria) y los más graves, aumento de los niveles de enzimas hepáticas (ALT y ASP), dolor de pecho y dolor de cabeza.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco tolvaptán en la dosis mayor tolerada, en 961 pacientes para la indicación de ralentizar la progresión del desarrollo de quistes y la insuficiencia renal asociada a nefropatía poliquística autosómica dominante, durante 36 meses (3 años) en estudios controlados. Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes: sed, poliuria, nicturia, polaquiuria y polidipsia, en mayor proporción en los pacientes tratados con tolvaptán; y dolor renal, hematuria e infecciones del tracto urinario, en mayor proporción en el grupo tratado con placebo. Los efectos adversos más frecuentes en el grupo tratado con placebo son eventos relacionados con la Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante.

Vicente E. Torres et al. Tolvaptan in patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. (TEMPO 3:4).

Resultados de seguridad

<i>Variable de seguridad evaluada en el estudio</i>	<i>Tolvaptán N (961)</i>	<i>Placebo N (483)</i>	<i>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *</i>	<i>P</i>	<i>NNH o NND (IC 95%)</i>

Efectos adversos más comunes en grupo de tolvaptán:					
- Sed	531 (55.3%)	99 (20.5%)	34.8% (IC95: 29.98% a 39.54%)	p<0.001	3 (2.53 a 3.34)
- Poliuria	368 (38.3%)	83 (17.2%)	21.11% (IC95: 16.55% a 26.67%)	p<0.001	5 (3.9 a 6.04)
- Nicturia	280 (29.1%)	63 (13%)	16.09% (IC95: 11.94% a 20.25%)	p<0.001	6 (4.94 a 8.38)
- Polaquiuria	223 (23.2%)	26 (5.4%)	17.82% (IC95: 14.48% a 21.16%)	p<0.001	6 (4.72 a 6.91)
- Polidipsia	100 (10.4%)	17 (3.5%)	6.89% (IC95: 4.35% a 9.42%)	p<0.001	15 (10.61 a 22.98)
- Dolor de cabeza	240 (25%)	120 (24.8%)	0.13% (IC95 : 4.60% a 4.86%)	---	
- Sequedad de boca	154 (16%)	59 (12.2%)	3.81% (IC95 : 0.08% a 7.54%)	---	
- Diarrea	128 (13.3%)	53 (11%)	-2.35% (IC95 : -5.87% a 1.17%)	---	
- Fatiga	131 (13.6%)	47 (9.7%)	3.90% (IC95 : 0.48% a 7.32%)	---	
- Mareo	109 (11.3%)	42 (8.7%)	-2.65% (IC95 : -5.86% a 0.57%)	---	
Efectos adversos más comunes en grupo de placebo:					
- Dolor renal	259 (27%)	169 (35%)	8.04% (IC95: 2.94% a 13.13%)	p<0.05	12 (7.61 a 33.98)
- Hematuria	75 (7.8%)	68 (14.1%)	6.27% (IC95: 2.74% a 9.81%)	p<0.001	16 (10.19 a 36.51)
- Infección tracto urinario	80 (8.3%)	61 (12.6%)	4.30% (IC95: 0.87% a 7.74%)	p<0.05	23 (12.91 a 115.5)
- Hipertensión	309 (32.2%)	174 (36%)	3.87% (IC95: -1.33% a 9.07%)	---	
- Nasofaringitis	210 (21.9%)	111 (23%)	1.13% (IC95: -3.44% a 5.70%)	---	
- Dolor de espalda	132 (13.7%)	88 (18.2%)	4.48% (IC95 : 0.41% a 8.56%)	---	
- Aumento niveles de creatinina	135 (14%)	71 (14.7%)	0.65% (IC95 : -3.20% a 4.50%)	---	
- Náuseas	98 (10.2%)	57 (11.8%)	1.60% (IC95 : -1.85% a 5.06%)	---	
(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05					

Vicente E. Torres et al. Tolvaptan in patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. (TEMPO 3:4).

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Tolvaptán N (961)	Placebo N (483)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P
Efectos adversos graves más comunes en grupo de tolvaptán:				
- Aumento de alanina aminotransferasa	9 (0.9%)	2 (0.4%)	-0.52% (IC95:-1.36% a 0.31%)	---
- Aumento de aspartato aminotransferasa	9 (0.9%)	2 (0.4%)	-0.52% (IC95:-1.36% a 0.31%)	---
- Dolor de pecho	8 (0.8%)	2 (0.4%)	-0.42% (IC95:-1.23% a 0.39%)	---
- Dolor de cabeza	5 (0.5%)	0	0.52% (IC95: 0.07% a 0.98%)	---
Efectos adversos graves más frecuentes en grupo de placebo :				
- Pielonefritis	5 (0.5%)	5 (1%)	0.51% (IC95:-0.50% a 1.53%)	---
- Infección de quiste renal	6 (0.6%)	4 (0.8%)	0.20% (IC95:-0.75% a 1.15%)	---
- Hemorragia de quiste renal	3 (0.3%)	4 (0.8)	0.52% (IC95:-0.37% a 1.40%)	---
- Dolor renal	1 (0.1%)	4 (0.8%)	0.72% (IC95:-0.11% a 1.56%)	---
- Apendicitis	1 (0.1%)	4 (0.8%)	0.72% (IC95:-0.11% a 1.56%)	---
- Nefrolitiasis	2 (0.2%)	3 (0.6%)	0.41% (IC95:-0.34% a 1.17%)	---
- Infección tracto urinario	1 (0.1%)	3 (0.6%)	0.52% (IC95:-0.21% a 1.25%)	---
- Hipertensión	1 (0.1%)	3 (0.6%)	0.52% (IC95:-0.21% a 1.25%)	---

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

Es necesaria una monitorización de la función hepática, para evitar daños. Aunque en el estudio TEMPO 3:4 se recomendaba de forma más espaciada, el Comité del ensayo llegó a recomendar una determinación mensual para detectar a tiempo la hepatotoxicidad. Finalmente en la ficha técnica se establece la realización de controles hepáticos mensualmente los primeros 18 meses y trimestralmente a continuación.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No disponemos de ensayos clínicos comparativos con objetivos principales de seguridad. Los datos de seguridad del ensayo pivotal se encuentran en el apartado anterior.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No se ha encontrado información adicional.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales^[8].

- **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, concentración elevada de enzimas hepáticas y/o signos o síntomas de daño hepático antes del inicio del tratamiento y cumplimiento de los requisitos para la interrupción permanente del tratamiento con tolvaptán, hipovolemia, hipernatremia, pacientes incapaces de percibir o responder a la sensación de sed, embarazo y lactancia.
- **Precauciones en:**
 - Embarazo: No se dispone de datos o estos son limitados.
 - Mujeres en edad fértil: Deben evitar de forma efectiva el embarazo mientras estén en tratamiento con Jinarc[®].
 - Lactancia: Se desconoce si tolvaptán se excreta en la leche materna. Jinarc[®] está contraindicado durante la lactancia.
 - Fertilidad: En estudios en animales se han observado efectos sobre la fertilidad. Se desconoce cuál es el riesgo potencial para los seres humanos.
 - Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de tolvaptán en niños y adolescentes. No se dispone de datos. No se recomienda el uso de tolvaptán en pediatría. La Agencia Europea del Medicamento ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con tolvaptán en uno o más subgrupos de población pediátrica con nefropatía poliquística.
 - Población de edad avanzada: Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de tolvaptán en pacientes de más de 50 años de edad.
 - Insuficiencia renal: No se han realizado estudios en sujetos con aclaramiento de creatinina <10 ml/min ni en pacientes sometidos a diálisis. El riesgo de daño hepático en pacientes con función renal gravemente deteriorada (eGFR<20) puede ser más elevado; estos pacientes deben ser supervisados estrechamente para detectar una posible hepatotoxicidad.
 - Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática grave, se deben valorar detenidamente los riesgos y beneficios del tratamiento con Jinarc[®]. Los pacientes deben ser tratados con cuidado y se deben monitorizar regularmente las enzimas hepáticas. El tratamiento con tolvaptán se debe interrumpir si se confirma aumento o alteración sostenida de las concentraciones de transaminasas, e interrumpirse definitivamente en caso de producirse aumentos significativos y/o si persisten los síntomas clínicos de daño hepático. Directrices recomendadas para interrupción permanente: ALT o AST > 8 veces el LSN; ALT o AST > 5 veces el LSN durante más de 2 semanas; ALT o AST > 3 veces el LSN y BT > 2 veces el LSN o el Cociente Normalizado Internacional (INR) >1.5; ALT o AST > 3 veces el LSN con síntomas persistentes de daño hepático indicados anteriormente.
 - Acceso a agua: Tolvaptán puede causar reacciones adversas relacionadas con la pérdida de agua, como sed, poliuria, nicturia y polaquiuria. Por tanto, los pacientes deben tener acceso a agua (u otros líquidos acuosos) y ser capaces de beber esos líquidos en cantidad suficiente. Para evitar sufrir una sed excesiva o deshidratación, se debe indicar a los pacientes que beban en abundancia agua u otros líquidos acuosos al primer signo de

sed. Además, los pacientes deben beber 1-2 vasos de agua antes de acostarse, con independencia de la sensación de sed, y después de cada micción nocturna.

- **Deshidratación:** Se debe monitorizar la volemia, dado que este tratamiento puede dar lugar a una deshidratación grave, lo cual constituye un factor de riesgo de disfunción renal.
- **Obstrucción del flujo urinario:** Hay que garantizar la excreción de orina. Los pacientes con una obstrucción parcial del flujo urinario, como por ejemplo pacientes con hipertrofia de próstata o afectación de micción, tienen un mayor riesgo de desarrollar retención aguda.
- **Equilibrio hídrico y electrolítico:** Se debe supervisar el equilibrio hídrico y electrolítico en todos los pacientes. La administración de tolvaptán induce acuarexis copiosas y puede causar deshidratación, además de aumentar la concentración sérica de sodio, por lo que está contraindicada en pacientes con hipernatremia. Durante el tratamiento a largo plazo se tienen que monitorizar los electrolitos al menos cada tres meses.
- **Anomalías en la concentración sérica de sodio:** Se debe corregir cualquier anomalía relativa al sodio (hipo o hipernatremia) antes de iniciar tratamiento con tolvaptán.
- **Anafilaxia:** En la experiencia postcomercialización se han notificado casos muy raros de anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico y exantema generalizado) tras la administración de tolvaptán.
- **Diabetes mellitus:** Los pacientes diabéticos con una concentración elevada de glucosa en sangre (>300 mg/dl) pueden presentar pseudohiponatremia. Se debe descartar esta afección antes de iniciar el tratamiento con tolvaptán y durante el mismo. Tolvaptán puede causar hiperglucemia, por lo que se debe tratar con precaución a los pacientes diabéticos. Esto se aplica en particular a pacientes con diabetes tipo II no adecuadamente controlada.
- **Aumento de la concentración de ácido úrico:** La disminución del aclaramiento del ácido úrico por el riñón es un efecto conocido del tolvaptán. Se debe medir las concentraciones de ácido úrico antes de iniciar el tratamiento con tolvaptán y, a lo largo de este, en función de los síntomas.
- **Efecto de tolvaptán sobre la tasa de filtración glomerular (GFR):** Se ha observado reducción reversible de la GFR en los ensayos sobre EPRAD al inicio del tratamiento con tolvaptán.

- **Interacciones:**

- **Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de tolvaptán:**

Inhibidores del CYP3A: Se recomienda reducir la dosis de tolvaptán en los pacientes que estén siendo tratados con inhibidores entre moderados y potentes del CYP3A.

Inductores del CYP3A: Se debe evitar administrar de forma concomitante tolvaptán con inductores potentes del CYP3A.

Administración concomitante con medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio: No se recomienda el uso concomitante de tolvaptán junto con medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio, ya que puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar hipernatremia.

Diuréticos: El uso de tolvaptán en combinación con diuréticos no ha sido ampliamente estudiado; si bien no parece haber un efecto sinérgico o aditivo en el uso concomitante con diuréticos del asa y tiazídicos, cada clase de agente tiene el potencial de dar lugar a deshidratación grave, lo cual constituye un factor de riesgo de disfunción renal.

Efecto de tolvaptán sobre la farmacocinética de otros medicamentos:

Sustratos del CYP3A: tolvaptán puede potencialmente aumentar la exposición a sustratos del CYP3A.

Sustratos de transportador: Los estudios *in vitro* indican que tolvaptán es un sustrato y un inhibidor competitivo de la glicoproteína P (P-gp). Estos estudios indican que tolvaptán o su

metabolito oxobutírico pueden tener el potencial de inhibir los transportadores OATP1B1, OATP1B3, BCRP y OCT1. Los pacientes tratados con digoxina o con otros sustratos de la glicoproteína P de índice terapéutico estrecho (p. ej. dabigatrán) deben ser tratados con precaución y deben ser evaluados por efectos en exceso durante el tratamiento con tolvaptán.

Administración concomitante con análogos de la vasopresina: tolvaptán es capaz de bloquear los receptores V2 de la vasopresina vascular que participan en la liberación de factores de coagulación (p. ej. factor de von Willebrand) de las células endoteliales. Por consiguiente, el efecto de los análogos de la vasopresina, como desmopresina, se puede atenuar. No se recomienda la administración de Jinarc[®] con análogos de la vasopresina.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

La dosis media del EC TEMPO 3:4 fue de 95 mg por lo que se dan los costes suponiendo el uso de la presentación 30 + 60 mg

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s	
	TOLVAPTAN
Posología	2 comprimidos/día
Coste día	34,63 €
Coste tratamiento/año	12.606 €

El **coste anual** del tratamiento se estima que será de 12.606€ por paciente.

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados^[27].

HEALTH TECHNOLOGY APPRAISAL PROGRAMME. Informe NICE. Tolvaptan for treating autosomal dominant polycystic kidney disease		
<ul style="list-style-type: none"> - Tipo de estudio: Coste-efectividad, - Fuente de datos: ensayo pivotal TEMPO 3:4. - Perspectiva: Del sistema de salud (NHS) y de servicios sociales personales. - Población del escenario base: El caso base se basó en las características medias de base del ensayo clínico TEMPO 3:4. - Variables principales de resultado: Coste por AVAC ganado. - Horizonte temporal: 80 años. - Costes incluidos en el estudio: costes del fármaco, incluyendo un "patient access scheme discount", analíticas de función hepática (mensuales los primeros 18 meses y trimestral después), dos visitas adicionales el primer año y 1 visita adicional el segundo año de tratamiento. - Cálculo de costes (GRDs, e-Salud,...): - Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud.: Se utiliza una tasa de descuento en costes y beneficio de 3,5% por año. Se incluye un "patient access scheme discount" no especificado en el informe. - Valores de utilidad considerados: no se identificaron valores de utilidad específicos para pacientes con PQRAD, por lo que se utilizaron valores encontrados para ERC estadio 1-4 (según Gorodetskaya et al. 2005), estimaciones para ERC estadio 1-4 y 5, para ERC en estadio terminal se usó estimaciones de Lee et al. (2005), que también publicó datos de EQ-5D para un ejemplo de UK en ERC estadio 5 pre-diálisis, hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante. - Análisis de sensibilidad: - Conflicto de interés: No conflicto de intereses. 		
COSTES	Tolvaptán	Incrementos
Coste del fármaco anual	15.750£ (21.439,69€)	Coste incremental del fármaco 15.750£. (21.439,69€)
EFFECTOS	Tolvaptán	Incrementos
AVGs ganados	2 AVGs	Incremento 2 AVGs por paciente
AVACs ganados	0,92 AVACs	Incremento 0,92 AVACs por paciente
Utilidad calculada	0,46	--
RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL(1)		CEI

Caso base	43.500 £/ AVAC con PAS	59.214,38€
Subgrupo de ERC estadio 2-3	23.500 £/ AVAC con PAS	31.989,38€

* Se usa el precio indicado en el informe de 43.15 £ por día independientemente de la dosis, cambio de moneda a fecha 21/10/2015 (1£ = 1,36125€).

El estudio fue realizado por el laboratorio, y posteriormente revisado por un comité externo. Análisis de sensibilidad: se analizaron tres posibles escenarios que fueron considerados más influyentes. Un efecto del tratamiento basado en datos de CKD-EPI, obteniendo un ICER con el descuento pactado de £47.510 por AVAC. Utilizando reducciones mínimas de utilidad para ERC, se obtuvo un ICER=£40.615 por AVAC. Y usando una disminución de la utilidad del fármaco de 0.0123, se obtuvo un ICER=£40.401 por AVAC.

El informe estima una utilidad de aproximadamente 1 AVAC para cada paciente tratado durante años de forma crónica. Esto se estima tras numerosas extrapolaciones que presentan gran incertidumbre, para pasar de una tasa de crecimiento de volumen renal a un beneficio en supervivencia.

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

El coste anual del tratamiento es de 12.606 € para conseguir una disminución de -2.71% en la tasa anual de volumen renal total. Excede del objetivo de este informe realizar las extrapolaciones que serían necesarias para un cálculo de coste/eficacia incremental con variables y resultados finales no medidos en el propio estudio pivotal. Nos remitimos a los estudios publicados que se presentan en el apartado anterior.

Teniendo en cuenta los datos del ensayo pivotal, se muestra una diferencia de eventos/100 personas año 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 €. Estos se presenta sólo como dato complementario. El retraso en la progresión muestra diferencias en el tiempo de aparición del primero de esos eventos en cada paciente, y no propiamente una disminución en la tasa de eventos. Habría que tener en consideración el posible beneficio clínico del retraso del empeoramiento.

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

Pendiente datos de Nefrología.

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Pendiente datos nefrología

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

El fármaco se administra de forma oral, dos veces al día, con régimen de dosis dividida. La dosis total diaria será de 60 mg, 90 mg o 120 mg, en dosis divididas. Se comienza con 60 mg/día y se irá aumentando de forma semanal hasta dosis mayor tolerada (máx. 120 mg).

Es necesario realizar una monitorización mensual los primeros 18 meses de enzimas hepáticas y bilirrubina y posteriormente de forma trimestral.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No disponible.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

El manejo de la PQRAD es sintomático, utilizando tratamientos para las distintas manifestaciones y complicaciones a lo largo de la vida. Tolvaptán es la única terapia aprobada en esta indicación, y ha mostrado para ralentizar el desarrollo de quistes y el deterioro de la insuficiencia renal asociada a la PQRAD.

La eficacia de tolvaptán se ha evaluado en el estudio TEMPO 3:4, con una duración de 3 años, existiendo un ensayo de extensión, el TEMPO 4:4. Tolvaptán mostró superioridad estadísticamente significativa respecto a placebo, con una diferencia de eficacia en la variable principal (tasa anual de cambio en el volumen renal total) de 2,71%. Se trataba de pacientes con enfermedad renal en estadio 1-3, y probable progresión rápida por presentar un volumen renal total ≥ 750 ml. 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 parece haber un mayor beneficio en el enlentecimiento del crecimiento del volumen renal para los pacientes que presentan un volumen renal total ≥ 1000 ml. Lo mismo parece ocurrir cuando el punto de corte de la función renal no alcanza diferencias significativas en el subgrupo de pacientes con volumen renal < 1500 ml.

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

Se realizó un estudio de extensión (TEMPO 4:4) que incluyó el 91,9% de los pacientes que finalizaron el TEMPO 3:4. 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. 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 (queda por aclarar qué tratamiento consigue mayor reducción?).

En cuanto a seguridad, tolvaptán presentó un perfil de seguridad aceptable, mostrando como reacciones adversas más frecuentes las relacionadas con el aumento de la acuaresis (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 seguridad debería confirmarse en el periodo postcomercialización del fármaco, ya que, a pesar de estar comercializado el principio activo para otra indicación, la dosis y pauta son diferentes, así como el perfil de los pacientes que se tratan. 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.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

Por los datos de dosis media empleada en el EC TEMPO pivotal, el coste/paciente/año es de 12.606 €.

Realmente, es muy difícil determinar el coste/utilidad, pues tendríamos que extrapolar un beneficio en reducción del crecimiento en tamaño de los quistes a corto plazo, para llegar a obtener un beneficio en supervivencia y/o calidad de vida a largo plazo. Esto ha sido calculado por el NICE y calcula una utilidad alrededor de 1 AVAC. En tal supuesto, tolvaptán tendría un coste/utilidad de 59.214€/AVAC, y si se restringiera a pacientes con enfermedad renal en estadio 2-3 (excluyendo los pacientes con estadio 1), supondría 31.989€/AVAC, según el informe NICE.

9.4 Plan de seguimiento

Las transaminasas y bilirrubina deben ser estrechamente monitorizadas, de forma frecuente, indicándose en la ficha técnica recomendaciones de retirada del fármaco en caso de alteraciones en los niveles de enzimas hepáticas: El tratamiento con tolvaptán se debe interrumpir si se confirma aumento o alteración sostenida de las concentraciones de transaminasas, e interrumpirse definitivamente en caso de producirse aumentos significativos y/o si persisten los síntomas clínicos de daño hepático. Directrices recomendadas para interrupción permanente: ALT o AST > 8 veces el LSN; ALT o AST > 5 veces el LSN durante más de 2 semanas; ALT o AST > 3 veces el LSN y BT > 2 veces el LSN o el Cociente Normalizado Internacional (INR) >1.5; ALT o AST > 3 veces el LSN con síntomas persistentes de daño hepático indicados anteriormente.

También se incluyen recomendaciones en cuanto a toma de líquidos para evitar reacciones adversas como sed y deshidratación. Tolvaptán puede causar reacciones adversas relacionadas con la pérdida de agua, como sed, poliuria, nicturia y polaquiuria. Por tanto, los pacientes deben tener acceso a agua (u otros líquidos acuosos) y deben ser capaces de beber esos líquidos en cantidad suficiente. Para evitar sufrir una sed excesiva o deshidratación, se debe indicar a los pacientes que beban en abundancia agua u otros líquidos acuosos al primer signo de sed. Además, los pacientes deben beber 1-2 vasos de agua antes de acostarse, con independencia de la sensación de sed, y deben volver a beber después de cada micción nocturna.

Por otra parte, se debe comprobar también la efectividad del tratamiento en el primer año, atendiendo a la tasa de deterioro de la función renal. Queda por dilucidar qué porcentaje mínimo de enlentecimiento del deterioro en la función renal sería indicativo de efectividad del tratamiento, por debajo del cual sería planteable su retirada.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ars E, Bernis C, Fraga G, Martínez V, Martins J, Ortiz A, et al. Grupo de trabajo de enfermedades renales hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología. Poliquistosis renal autosómica dominante. Guías Clínicas Españolas. Disponible en: http://www.senefro.org/modules.php?name=noticias&d_op=view&idnew=1318 [consultado: 9/2/2018].
2. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, et al., for Conference Participants. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2015;88(1): 17-27.
3. Uptodate: Course and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/course-and-treatment-of-autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease?search=poliquistico%20enfermedad%20en%20los%20ri%C3%B1ones§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H16&source=machineLearning&selectedTitle=2-67&display_rank=2#H16 [consultado: 9/2/2018].
4. Neumann HP, Jilg C, Bacher J, Nabulsi Z, Malinoc A, Hummel B et al; Else-Kroener-Fresenius-ADPKD-Registry. Epidemiology of autosomal-dominant polycystic kidney

- disease: an in-depth clinical study for south-western Germany. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(6):1472-87.
5. López-Navidad A, Kulisevsky J, Caballero F. El donante de órganos y tejidos. Evaluación y manejo. Springer-Verlag Ibérica, Barcelona, 1997.
 6. European ADPKD Forum. Cómo traducir la ciencia en una política aplicable para mejorar la atención sanitaria de la PDRAD en Europa. Enero 2015. Disponible en: www.pkdinternational.org/EAF_ADPKD_Policy_Report_2015 [consultado: 19/10/2015].
 7. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Osborn SL, Harmon AJ, Sundsbak JL et al; the CRISP Investigators. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(1):160-72.
 8. Ficha técnica de Jinarc®. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002788/WC500187923.pdf
 9. Informe de evaluación de Jinarc®. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002788/WC500187923.pdf
 10. Torres V, Chapman A, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E. et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2407-18.
 11. Torres V et Al. 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* (2017) 1–13. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfx043/3096762>. Acceso 13/2/18
 12. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF Jr. et al; CRIPS Investigators. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2122-30.
 13. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):479–86.
 14. Myint TM, Rangan GK, Webster AC. Treatments to slow progression of autosomal dominant polycystic disease: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Nephrology* 2014;19(4):217-26.
 15. IPT Ministerio. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tolvaptán (Jinarc®) en poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). Junio 2017. Disponible en : <https://www.aemps.gob.es/en/.../informesPublicos/.../IPT-tolvaptan-Jinarc-PQRAD.pdf>
 16. Hogan MC, Torres V. *BMJ Best Practice*. Enfermedad poliquística renal+A8094. BMJ Publishing Group Ltd 2015. Last updated: Jun 18, 2015.
 17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2015) Kidney disease (autosomal dominant polycystic) – tolvaptan (TA358). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta358/resources/tolvaptan-for-treating-autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease-82602675026629>
 18. Wüthrich RP, Mei C. Aquaretic treatment in polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2440-2.
 19. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, Birn H, Capasso G, Covic A et al. 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*. 2016;31(3):337-48.
20. Tolvaptan 15mg, 30mg, 45mg, 60mg and 90mg tablets (Jinarc®) Scottish Medicines Consortium No. (1114/15) 04 December 2015. Disponible: http://www.scottishmedicines.org/files/advice/tolvaptan_Jinarc_FINAL_December_2015_for_website.pdf [consultado 26/5/2016].
21. Ars E, Bernis C, Fraga G, Martínez V, Martins J, Ortiz A, et al. en nombre del grupo de trabajo de enfermedades renales hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología. Poliquistosis Renal Autosómica Dominante. Guías Clínicas Españolas. 2014. Disponible: <http://escolasaude.sergas.es/Docs/EGSPC/pilula/Poliquistosis/resources/doc02.pdf> [acceso 30/5/2016].

