

SOCIETA' ITALIANA DI NEFROLOGIA.

Position Statement sull'impiego del Tolvaptan nei pazienti con Rene Policistico Autosomico Dominante (ADPKD)

Background

Nel febbraio 2015 EMA ha approvato l'impiego di Tolvaptan (JINARC®) come terapia per l'ADPKD. La specifica indicazione all'uso del tolvaptan è il rallentamento dello sviluppo delle cisti e della progressione dell'insufficienza renale in soggetti con ADPKD che, prima del trattamento, hanno una età > 18 anni; una malattia renale cronica (CKD) stadio 1-3, cioè con velocità di filtrazione glomerulare (GFR misurato, m-GFR, o stimato, e-GFR-) ≥ 30 ml/min/1.73 m²); segni di malattia renale rapidamente progressiva.

L'approvazione di una terapia mirata con Tolvaptan nella pratica clinica segue il trial pilota TEMPO 3:4 che ha mostrato nei pazienti ADPKD trattati un rallentamento del tasso annuo di crescita del rene (volume renale totale, TKV) ed una riduzione della velocità di declino della funzione renale stimata (e-GFR) (1).

Attualmente, dopo l'autorizzazione EMA, Tolvaptan viene utilizzato e rimborsato dai sistemi sanitari in Inghilterra, Scozia, Francia, Germania, Norvegia, Belgio, Lussemburgo, Spagna. In Italia, nel marzo 2016 AIFA ha classificato il farmaco in classe C/RNRL (specialisti autorizzati: nefrologo/internista). La rimborsabilità è stata negata sulla base della difficoltà ad identificare le sottopopolazioni ADPKD nelle quali il trattamento sia in grado di recare un beneficio clinico rilevante.

Nel corso del 2016 un position statement elaborato dall'associazione europea dei nefrologi (ERA-EDTA) ha fornito un valido strumento per orientare la decisione su quali pazienti affetti da ADPKD possano essere avviati al trattamento con Tolvaptan. Il position statement ERA-EDTA contiene raccomandazioni che esitano in un algoritmo decisionale gerarchico che prevede, in sequenza, una valutazione dei fattori di rischio di progressione della malattia renale in ordine decrescente di affidabilità (evidenza di "rapida" progressione; evidenza di "probabile rapida progressione"; evidenza di "possibile rapida" progressione) (2).

Impiegando congiuntamente stadio CKD ed età del paziente, il position statement ERA-EDTA permette di identificare i pazienti ADPKD in cui la progressione della malattia si è dimostrata “rapida” o “probabilmente rapida”, condizione nella quale il trattamento con Tolvaptan viene raccomandato. Nei pazienti identificati invece come aventi una “possibile rapida progressione” della malattia, il trattamento con Tolvaptan non deve essere iniziato; questi pazienti devono essere avviati a regolare follow-up e rivalutati dopo 3-5 anni, per una eventuale successiva indicazione al trattamento.

L’algoritmo elaborato da ERA-EDTA suggerisce anche di escludere coloro che, non avendo una malattia renale rapidamente progressiva, non sono ammissibili al trattamento. Infine, è importante sottolineare che la decisione di iniziare il trattamento richiede la considerazione di altri fattori oltre alla eleggibilità, quali controindicazioni e potenziali eventi avversi, così come fattori “extraclinici”, fra cui motivazione, possibile aderenza alla terapia e impatto sullo stile di vita del paziente. Infine, l’intero processo decisionale deve essere condiviso con il paziente.

Il position statement ERA-EDTA ha rappresentato un fondamentale passo in avanti nella identificazione dei pazienti. Data la complessità della materia, il position statement ERA-EDTA risulta essere molto articolato, ed in alcuni punti di non semplice applicabilità nel mondo reale.

Nell’Ottobre 2015, l’autorità regolatoria inglese (NICE) aveva provveduto ad identificare i pazienti ADPKD eleggibili per il trattamento con Tolvaptan, cioè pazienti ADPKD con stadio CKD 2 e 3 ed “evidenza di malattia rapidamente progressiva”. Le linee guida NICE suggeriscono di escludere i pazienti in stadio CKD 1 in seguito ad un’analisi post-hoc dello studio Tempo 3:4 che mostrava che i pazienti trattati con Tolvaptan con stadio CKD1, presentavano una significativa riduzione della crescita del TKV ma non del declino dell’e-GFR (3).

E’ utile sottolineare che le analisi statistiche aggiuntive richieste da EMA suggerivano che l’effetto favorevole del Tolvaptan sul declino della funzione renale era almeno 3 volte maggiore nelle persone stadio CKD ≥ 2 (e-GFR < 90) rispetto alle persone con stadio CKD 1 (e-GFR ≥ 90).

Successivamente, un gruppo di lavoro della UK Renal Association ha stilato nel febbraio 2016 le linee guida per l'impiego del Tolvaptan (Tolvaptan for ADPKD: Interpreting the NICE decision; Renal Association Working Group on Tolvaptan in ADPKD). Le linee guida UK escludevano lo stadio CKD1 ma permettevano il trattamento dei pazienti con stadio CKD 3b, che sono invece stati esclusi dalle raccomandazioni ERA-EDTA. Questa ultima scelta dell'ERA-EDTA era motivata dal numero troppo limitato (n.42) di pazienti con stadio CKD 3b inclusi nello studio Tempo 3:4 per permettere conclusioni.

Infine, nel dicembre 2015, l'autorità regolatoria francese (HAS) ha autorizzato l'impiego e garantito la rimborsabilità di Tolvaptan nei pazienti ADPKD con $GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, nefromegalia (definita da un volume totale renale (TKV) $> 600 \text{ ml/m}$ alla RM o $\geq 630 \text{ ml/m}$ all'ecografia o da una lunghezza dei reni $>16,7 \text{ cm}$ alla RM e $>16,8 \text{ cm}$ all'ecografia) e rapida evoluzione della malattia renale (definita da dolore renale, emorragia o infezione intracistica, ematuria macroscopica o significativa perdita di GFR di almeno 5 ml/min/anno).

Sulla scorta di quanto sopra menzionato, la SIN ha deciso di creare un gruppo di lavoro con l'obiettivo di sviluppare una guida pratica per facilitare l'identificazione dei pazienti ADPKD idonei a cui proporre il trattamento con Tolvaptan in modo equo ed evidence-based. Lo sforzo di identificare i pazienti che hanno maggiore probabilità di beneficiare di questo farmaco è reso necessario sia per il profilo degli effetti collaterali che per ragioni di sostenibilità economica.

Di seguito presentiamo i risultati di questo gruppo di lavoro.

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI SIN

1. IDENTIFICAZIONE DEI PAZIENTI CON ADPKD DA TRATTARE CON TOLVAPTAN

1.1 All'inizio del trattamento, i pazienti ADPKD devono essere di età compresa fra 18 e 50 anni

1.2 I pazienti eleggibili al trattamento devono avere contemporaneamente i seguenti 4 criteri:

A) DIAGNOSI CERTA DI ADPKD, CLASSE I (FORMA TIPICA) (4)

- in presenza di familiarità, in accordo con i criteri (Unified Criteria) di imaging di Pei correlati all'età (5)

- in mancanza di storia familiare di ADPKD, necessità di conferma con test genetico (6)

B) STADIO 2-3A CKD (45-89 ml/min) valutato mediante impiego di m-GFR o e-GFR (equazione CKD-EPI)

C) NEFROMEGALIA, così definita:

- RMN/TAC: TKV >750 ml oppure htTKV > 600 cc/m oppure LUNGHEZZA DEI RENI > 16.7 cm (1, 6-8)
- Ecografia: LUNGHEZZA DEI RENI > 16.8 cm (8)

D) MALATTIA RENALE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA, così definita

- Perdita di GFR (m-GFR o e-GFR, CKD-EPI) > 5 ml/min/1,73m² all'anno nell'arco di 12 mesi

Oppure

- Perdita di eGFR ≥ 2.5 ml/min/1.73m² per anno nell'arco di un periodo di tempo di 5 anni

Oppure

- Aumento TKV $\geq 5\%$ all'anno misurato da ripetute scansioni con CT o RMN

Oppure

- ht-TKV (TC o RM) classificabile in base alla Mayo Imaging Classification nella classe 1C-1E (4)

Oppure

- Mutazione troncante del gene PKD1 ed esordio precoce (< 35 anni di età) di sintomi clinici (ipertensione e manifestazioni urologiche, quali dolore renale, macro-ematuria, infezione delle cisti), in grado di determinare un punteggio PRO-PKD > 6 (9)

2. MONITORAGGIO DELLA TERAPIA CON TOLVAPTAN

2.1 La dose di Tolvaptan deve essere prescritta come nello studio TEMPO 3:4, iniziando con 45 mg al mattino e 15 mg alla sera, da aumentare, se tollerati, a 60/30 e 90/30 mg, rispettivamente.

2.2 L'inizio del trattamento con Tolvaptan è associato con una diminuzione acuta e reversibile dell'eGFR, compresa tra $-0,7$ e $-7,8$ ml/min/1.73m², a seconda del GFR basale.

2.3 Si raccomanda che la terapia con Tolvaptan sia interrotta quando i pazienti si avvicinano all'ESRD (e-GFR <15 ml/min/1,73m² (stadio CKD 5).

2.4 Controindicazioni

Un'avvertenza speciale riguarda la potenziale tossicità epatica. Nello studio Tempo 3:4, livelli di ALT e AST di almeno 3 volte il limite superiore di normalità (ULN) sono stati osservati nel 4,4% e nel 3,1% dei pazienti trattati con tolvaptan (1,0% e 0,8% nei pazienti trattati con placebo). Inoltre, tre pazienti ADPKD hanno mostrato un incremento simultaneo di 2 volte della bilirubina e di 3 volte delle transaminasi, un quadro in presenza del quale, in accordo con la regola di Hy, è prevedibile un aumento dell'attesa di mortalità. In tutti i pazienti ADPKD, le anomalie dei test di funzionalità epatica si sono manifestate nei primi 18 mesi di trattamento e sono state reversibili dopo la cessazione del farmaco. L'EMA pertanto ha consigliato il monitoraggio della funzionalità epatica con test a cadenza mensile durante i primi 18 mesi di trattamento e ogni 3 mesi successivamente.

2.5 Precauzioni

Precauzioni sono raccomandate in pazienti affetti da gotta (studio TEMPO 3/4: maggiore incidenza di gotta nei pazienti trattati con Tolvaptan rispetto a placebo); in pazienti in trattamento con diuretici (potrebbero ulteriormente potenziare l'effetto aquaretico); in pazienti con diabete mellito (è stato suggerito che tolvaptan possa causare iperglicemia); in pazienti con possibili disfunzioni vescicali e/o minzionali (a causa della poliuria, la presenza di disfunzioni vescicali e/o problemi minzionali potrebbero esitare in un danno renale di tipo ostruttivo).

2.6 Eventi avversi e stili di vita

Gli eventi avversi attesi e la necessità di modificare gli stili di vita devono essere dettagliatamente discussi con i pazienti. Tolvaptan induce una forte risposta acquaretica dose-dipendente, con un volume urinario medio nelle 24 ore di 5-6 litri con la dose 90/30 mg. Di conseguenza, i pazienti possono manifestare sete, xerostomia, poliuria e nicturia con riposo notturno disturbato. I pazienti devono essere avvisati di interrompere Tolvaptan in caso di pericolo di disidratazione. Ai pazienti deve essere raccomandata un'adeguata assunzione di liquidi. Si deve consigliare di bere acqua in quantità sufficiente da prevenire la sete per tutta la giornata e di bere altri 1–2 bicchieri di acqua prima di coricarsi. I pazienti possono richiedere una considerevole assistenza per poter gestire gli effetti collaterali acquaretici di Tolvaptan. E' di importanza cruciale nello screening dei pazienti impiegare, oltre ai criteri clinici di eleggibilità, criteri extra-clinici di selezione; in particolare si raccomanda di valutare la potenziale buona aderenza al trattamento ed una accettazione delle necessarie modifiche dello stile di vita. Inoltre, i pazienti devono essere adeguatamente informati sugli effetti acquaretici di Tolvaptan prima di iniziare il farmaco.

Date queste considerazioni, il trattamento con Tolvaptan deve essere iniziato e monitorato sotto la supervisione di medici con esperienza nella gestione dell'ADPKD e con una conoscenza completa dei rischi della terapia, inclusa la tossicità epatica, e dei requisiti di monitoraggio. Deve infine essere sottolineato che il trattamento con Tolvaptan non sostituisce la gestione medica abituale dell'ADPKD.

3. Raccomandazioni supplementari

3.1 Sulla scorta delle su-menzionate argomentazioni, si suggerisce che la prescrizione del Tolvaptan per questa indicazione venga ristretta ai nefrologi sulla base di piani terapeutici precisi.

- 3.2** Si suggerisce che a tutti i pazienti possa essere offerta una valutazione iniziale e di follow-up in strutture nefrologiche possibilmente dedicate
- 3.3** Si raccomanda che venga istituito un gruppo di lavoro della SIN per monitorare l'arruolamento e i risultati a livello nazionale
- 3.4** Si raccomanda che la SIN avvii relazioni con la società di Radiologia per concordare e condividere modalità per la per misurazione dei volumi del rene
- 3.5** Si raccomanda che la SIN avvii un confronto al suo interno per definire una sorta di "standard care" per i pazienti e condividere un percorso diagnostico e terapeutico del paziente ADPKD

4. NECESSITA' DI ULTERIORI STUDI

In accordo con quanto suggerito da EMA, riteniamo sia utile condurre un trial prospettico randomizzato che arruoli pazienti ADPKD con insufficienza renale più avanzata rispetto allo studio Tempo 3:4 e con età superiore ai 50 anni. Uno studio con queste caratteristiche aggiungerebbe certamente dati ulteriori relativi sia alla efficacia che alla safety del Tovaptan. In tutti i pazienti verrà eseguito il GFR stimato con metodo standardizzato e centralizzato. Un sottogruppo di pazienti, su base volontaria, sarà sottoposto anche ad esecuzione di GFR misurato. Dovrà essere uno studio multicentrico italiano, possibilmente coordinato dalla SIN e sponsorizzato da AIFA.

BIBLIOGRAFIA

- 1.** Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012; 367:2407-18.
- 2.** Gansevoort RT, Arici M, Benzing T 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; 31:337-48.
- 3.** Torres VE HE, Devuyst O, Chapman AB, Gansevoort RT, Grantham JJ, Perone RD, Ouyang J, Blais JD, Czerwiec FS for the TEMPO 3:4 Trial Investigators. Effect of tolvaptan in ADPKD by CKD stage: results from the TEMPO 3:4 trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2015.
- 4.** Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Osborn SL, Harmon AJ, Sundsbak JL, et al. Imaging Classification of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Simple Model for Selecting Patients for Clinical Trials. *J Am Soc Nephrol.* 2014.
- 5.** Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20:205-12.
- 6.** Chapman A, Devuyst O, Eckardt K et al Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): Report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2015; 88: 17–27
- 7.** Chapman A, Bost J, Torres V, et al. Kidney Volume and Functional Outcomes in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 479–486, 2012.
- 8.** Bhutani H, Smith V, Rahbari-Oskoui F et al. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts

chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease.
Kidney Int. 2015; 88:146-51

9. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Rousseau A et al. The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2015.

Documento elaborato dal Prof. Giovanbattista Capasso , Prof. Carlo Manno, Prof. Massimo Cirillo ,dott. Marco Galliani, Dott. Riccardo Magistroni , Prof. Piergiorgio Messa , Prof. Giuseppe Remuzzi , coordinati dal Prof. Francesco Scolari