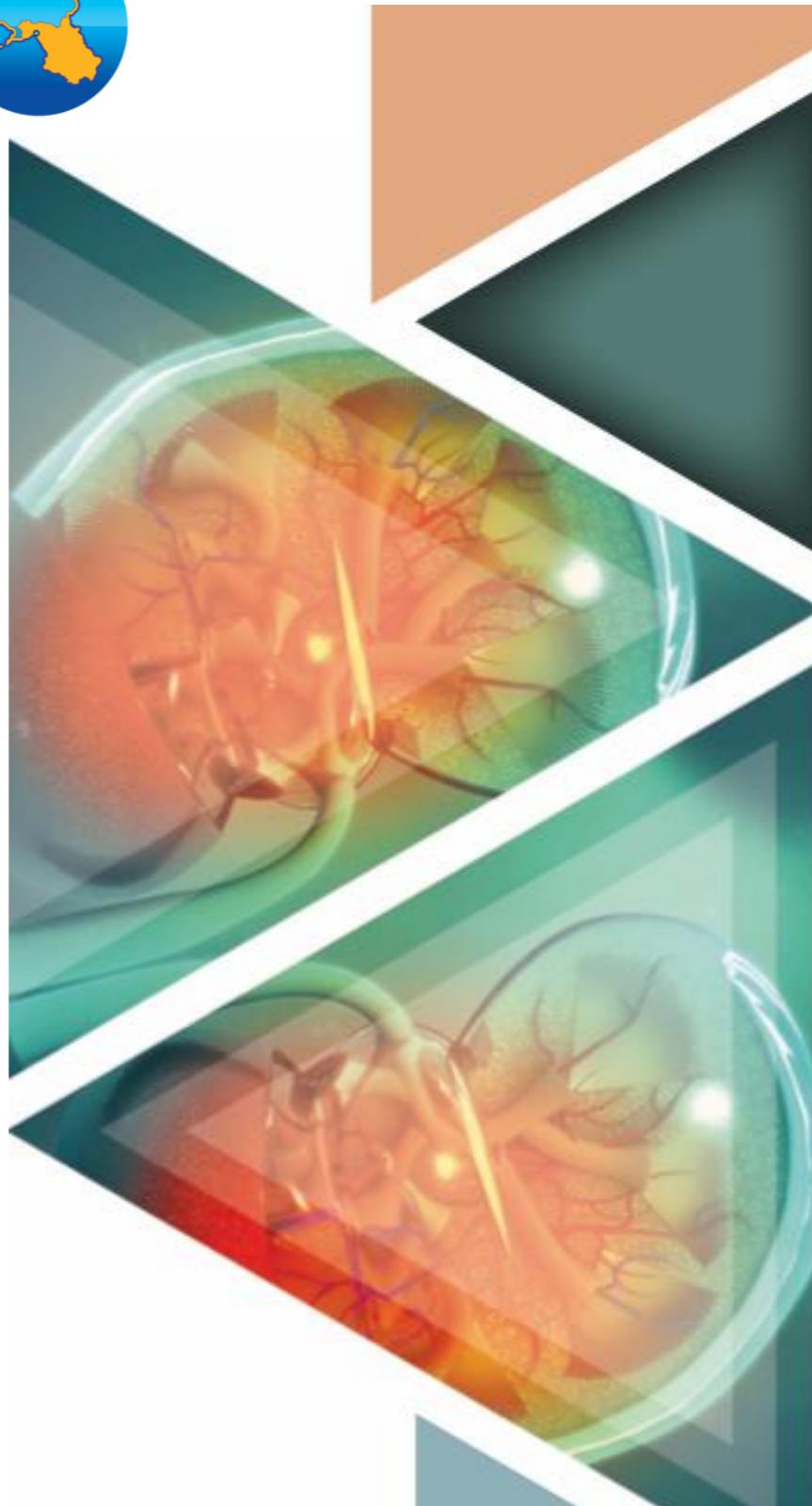




P.O. SS.Maria Addolorata - Eboli
U.O.C. di Nefrologia e Dialisi
Direttore : G.Gigliotti



UNA MALATTIA NON PIU' ORFANA

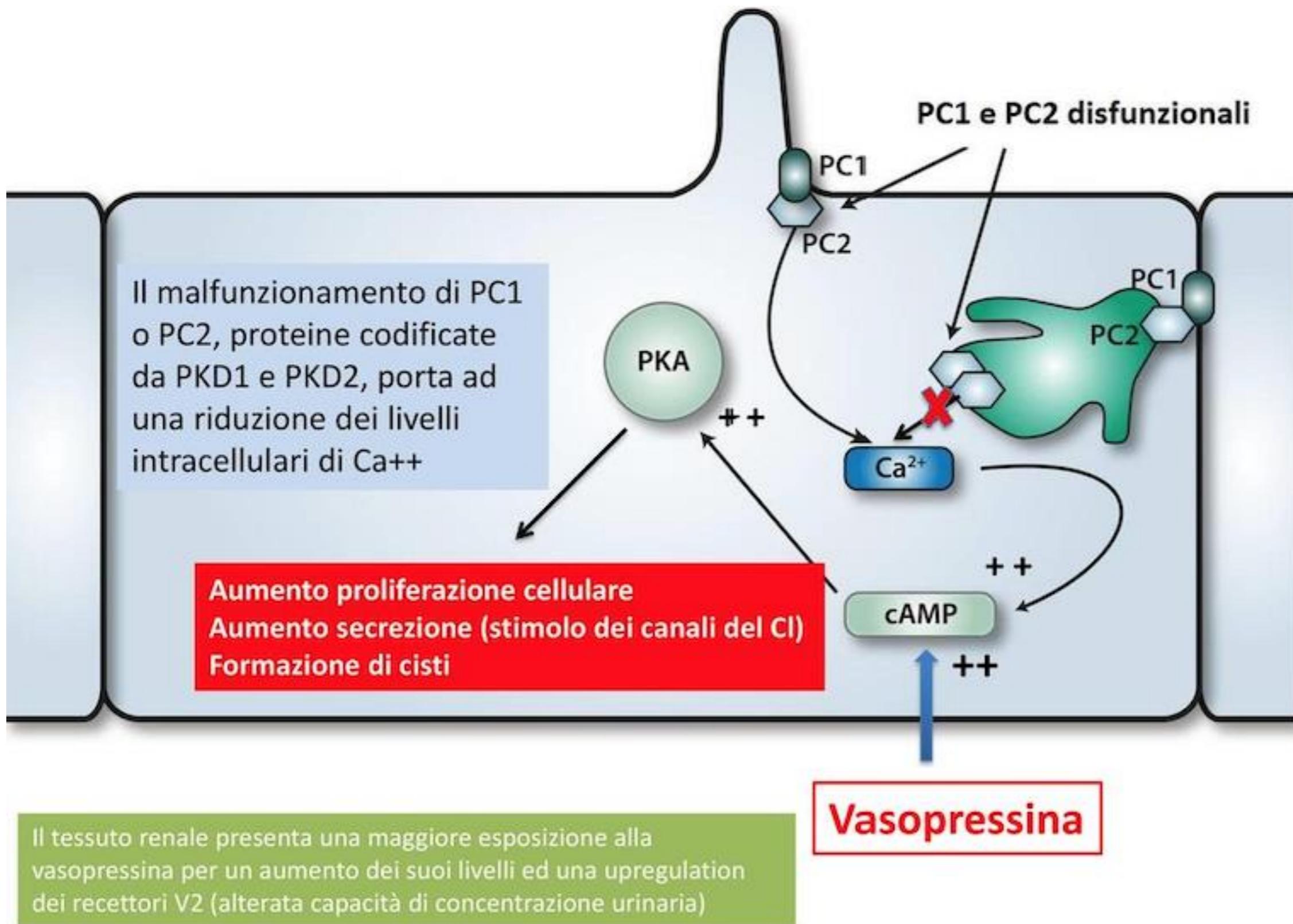
► **17 DICEMBRE 2019**
TORRE DEL GRECO
HOTEL SAKURA

Nuovi criteri di rimborsabilità del Tolvaptan : risultati dello studio Reprise

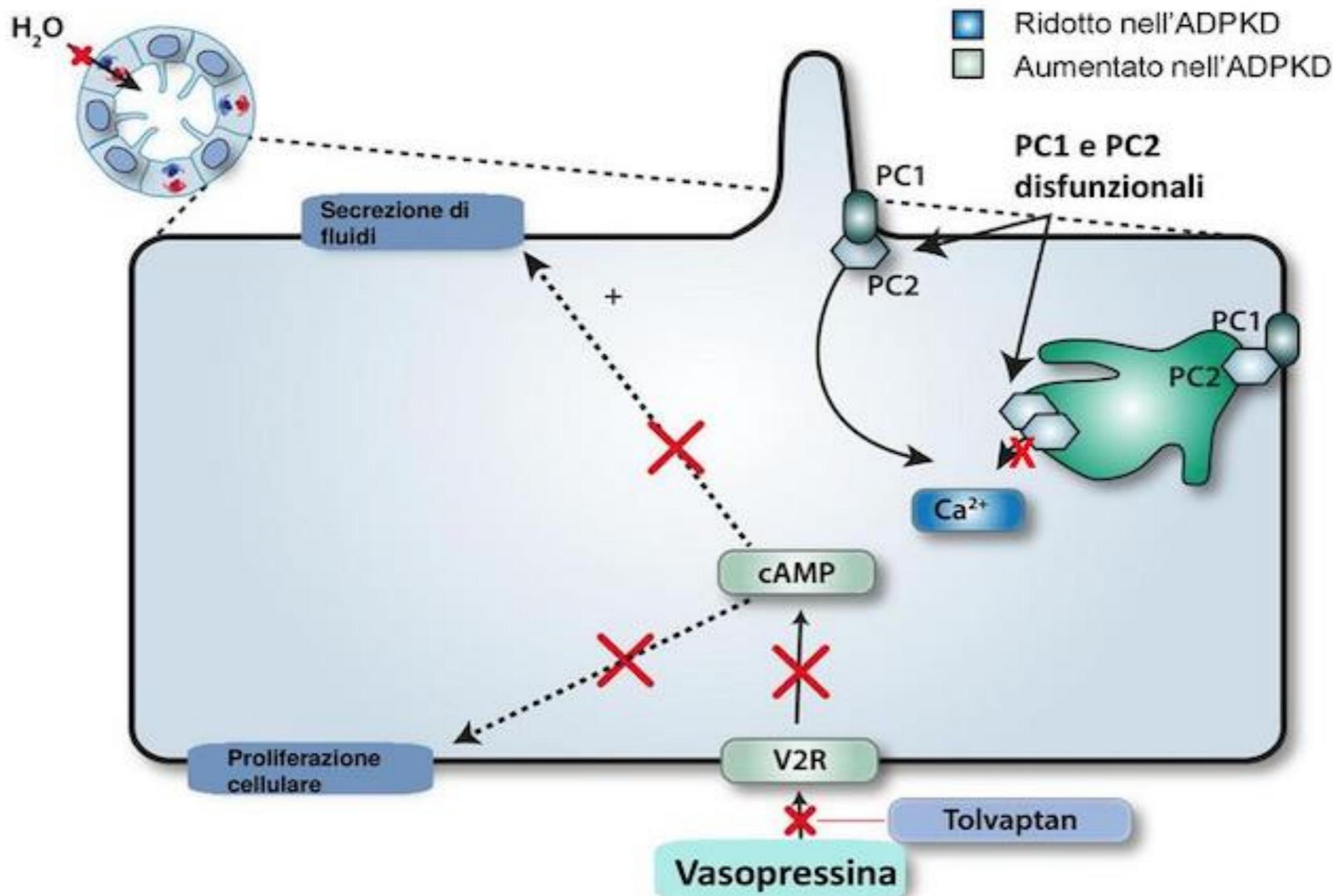
Pierluigi D'Angiò

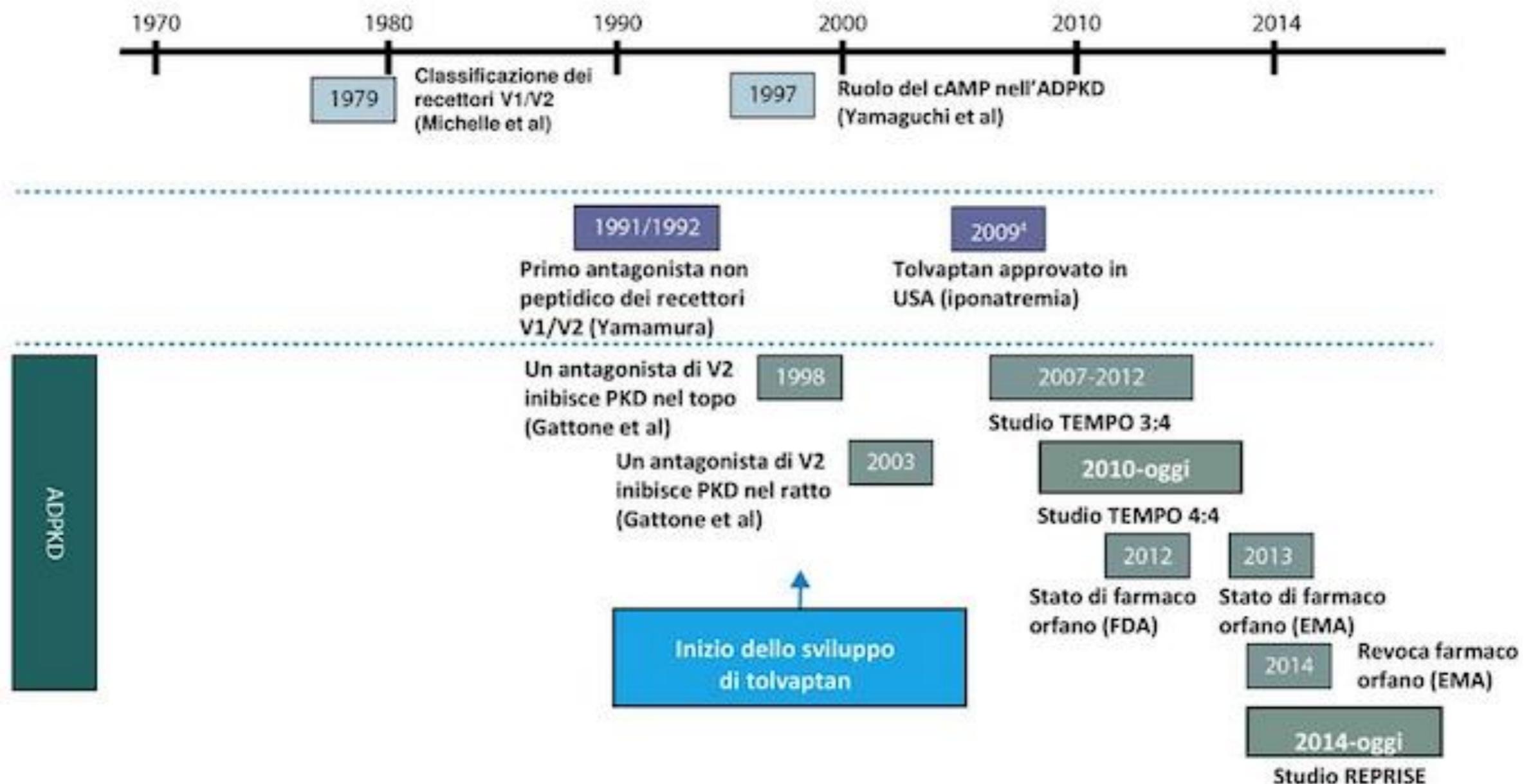
Fino a tempi recenti nessun intervento aveva dimostrato di poter rallentare la velocità di progressione della malattia nell'ADPKD. Il trattamento è stato quindi sintomatico, con il fine di ridurre morbilità e mortalità associate alle manifestazioni della malattia. Questo è cambiato con la pubblicazione dello studio TEMPO 3:4 , che ha esaminato l'efficacia dell'antagonista del recettore V2 della vasopressina tolvaptan.

FISIOPATOLOGIA ADPKD



FISIOPATOLOGIA ADPKD





Maggio 2015 : EMA autorizza Tolvaptan per ADPKD in rapida progressione : stadio 1 - 3 (\geq 90-30ml/min)

Ottobre 2015 : l'autorità regolatoria inglese (NICE) reputa eleggibili i pazienti ADPKD con stadio CKD 2 e 3 ed “evidenza di malattia rapidamente progressiva”.

...i pazienti in stadio CKD 1 presentavano una significativa riduzione della crescita del TKV ma non del declino dell'eGFR....l'effetto favorevole del Tolvaptan sul declino della funzione renale era almeno 3 volte maggiore nelle persone stadio CKD \geq 2 (e-GFR < 90) rispetto alle persone con stadio CKD 1 (e-GFR \geq 90).

Gennaio 2016 : NDT pubblica le Raccomandazioni ERA - EDTA sull'uso del Tolvaptan per ADPKD

...le informazioni sul rapporto rischio-beneficio di tolvaptan in pazienti con 30–45 mL/min/1,73 m² (CKD stadio 3b) sono troppo limitate (3% della popolazione in studio) per giustificare il trattamento, in attesa dei risultati dello studio REPRISE...

...non ci sono indicazioni che suggeriscano che tolvaptan è meno efficace nel ritardare la progressione della malattia in pazienti giovani con ADPKD con CKD in stadio 1...

Settembre 2017 : Pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale italiana della determina sulla rimborsabilità per il SSN per Tolvaptan per ADPKD stadio 2 - 3a (\leq 90-45 ml/min) in rapida progressione

Novembre 2017 : NEJM pubblica lo studio REPRISE

Aprile 2018 : FDA approva JINARC come il primo farmaco per rallentare il declino della funzione renale negli adulti a rischio di ADPKD a rapida progressione

Agosto 2018 : Estensione dell'autorizzazione da parte di EMA all'utilizzo del Tolvaptan fino allo stadio 4 di CKD

TOLVAPTAN EFFICACY AND SAFETY IN MANAGEMENT OF AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE AND ITS OUTCOMES (TEMPO 3:4)

Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 3-year trial

1445 patients with ADPKD

18 to 50 years of age

Total kidney volume (TKD) of ≥ 750 ml (MRI)

Estimated creatinine clearance of ≥ 60 ml/min

2:1 ratio to receive tolvaptan

Stratification according to hypertension status (present vs. absent), creatinine clearance (<80 vs. ≥ 80 ml per minute), total kidney volume (<1000 vs. ≥ 1000 ml), and geographic area

The use of diuretics and drugs inhibiting the cytochrome P-450 enzyme CYP3A4 was avoided

PRIMARY OUTCOME

Annual rate of change in the TKV



TKV increased by 2.8% per year versus 5.5% per year

Rate of growth -2.7 % per year

Tolvaptan had a beneficial effect on total kidney volume in all subgroups, with patients stratified according to sex, age (<35 years vs. \geq 35 years), total kidney volume at baseline (<1500 ml vs. \geq 1500 ml), estimated creatinine clearance level at baseline (<80 ml per minute vs. \geq 80 ml per minute) and hypertension status (absent vs. present)

SECONDARY ENDPOINTS

Rate of kidney-function decline



$-2.61 \text{ [mg/ml]}^{-1} \text{ per year}$ versus $-3.81 \text{ [mg/ml]}^{-1} \text{ per year}$ (reciprocal of the serum creatinine has a linear relationship with the GFR)

Increase di $1.20 \text{ (mg/ml)}^{-1}$ per year

eGFR slope of $-2.72 \text{ ml/min per year}$ versus $-3.70 \text{ ml/min per year}$

Increase di $0.98 \text{ ml/min per year}$

Tolvaptan had a beneficial effect on renal function in all stratification subgroups. However, these effects were nominally greater among patients 35 years of age or older and among those with hypertension or a total kidney volume of 1500 ml or more

SECONDARY ENDPOINTS



Composite of **time to clinical progression** (defined as worsening kidney function, kidney pain, worsening hypertension, and worsening albuminuria)

Worsening kidney function (2 versus 5 events per 100 person-year)

Kidney pain (5 versus 7 events per 100 person-year)

44 versus 50 APKD-related events per 100 person-year

No effect of treatment regard to hypertension or albuminuria events

RISULTATI TEMPO ITT



Tolvaptan ha dimostrato la capacità a 3 anni di rallentare la progressione dell'ADPKD :

-49% riduzione relativa della crescita annuale del TKV da 5.5 a 2.8% per anno (endpoint primario)

-26 % di perdita di velocità di eGFR da 3,7 a 2,7ml/min per anno (endpoint secondario)

- 13% di eventi correlati all'ADPKD (GFR e dolore renale)

Ritardo dell'incidenza di ESRD di 1 anno ogni 4 anni di trattamento

REPLICATING EVIDENCE OF PRESERVED RENAL FUNCTION : AN INVESTIGATION OF TOLVAPTAN SAFETY AND EFFICACY IN ADPKD(REPRISE)

“...to ascertain the efficacy and safety of tolvaptan in patients with more advanced ADPKD with the use of more frequent monitoring for toxic effects in the liver...”

“...eGFR correlates well with disease severity during the later stages of disease while it correlates less well at an early stage of the disease...”

REPLICATING EVIDENCE OF PRESERVED RENAL FUNCTION : AN INVESTIGATION OF TOLVAPTAN SAFETY AND EFFICACY IN ADPKD(REPRISE)

Multicenter, randomized withdrawal, double-blind, placebo-controlled (from May 2014 through March 2016)

1370 patients with ADPKD

18 to 55 years of age with eGFR of 25 to 65 ml/min or 56 to 65 years of age with eGFR of 25 to 44 ml/min (with evidence of a decline in the estimated GFR of more than 2.0 ml per minute per 1.73 m^2 per year)

8-week pre-randomization period that was divided into a screening phase, a single-blind placebo run-in phase, and a single-blind tolvaptan period that comprised a dose-adjustment phase and a run-in phase

1:1 ratio to receive tolvaptan o placebo for 12 months

PRIMARY OUTCOME

REPRISE

Change in eGFR from baseline to follow-up (1 year) with adjustment for the time each patient was in the trial

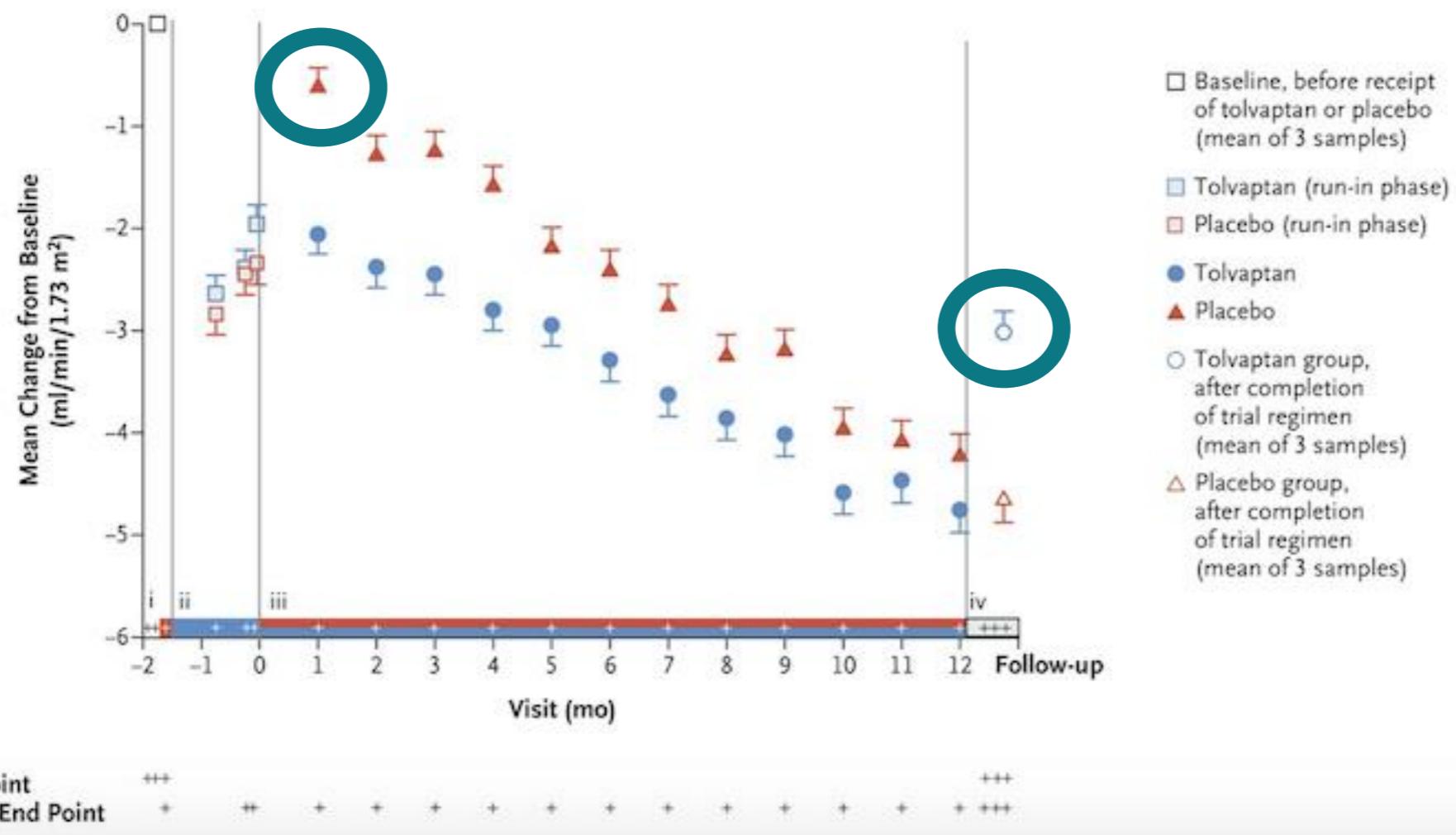
The GFR values that were obtained before and after the receipt of any placebo or tolvaptan were estimated from the mean of three baseline serum creatinine values (two obtained during screening and one during the placebo run-in phase) and from the mean of three follow-up values that were obtained after the 1-year trial period was completed

These estimated GFR measurements were not affected by the acute hemodynamic effect of tolvaptan, which is rapidly reversible when the drug is not being taken

eGFR -2.34 ml/min versus -3.61 ml/min per year

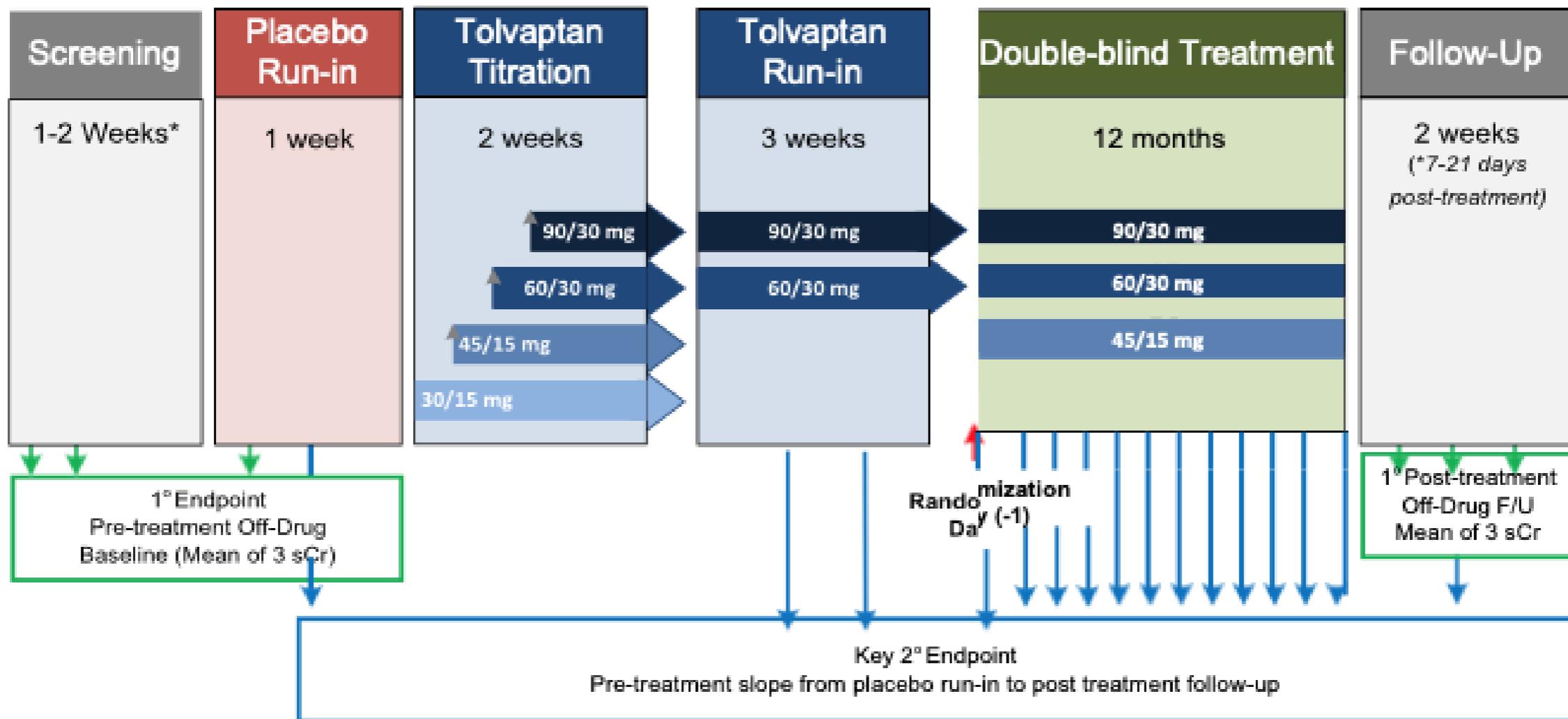
Difference 1.27 ml/min

B Change in Estimated GFR over Course of the Trial



La riduzione dell' eGFR dal baseline(i) al periodo single-blind con il tolvaptan(ii) sono dovuti all'effetto del farmaco sull'emodinamica renale, rapidamente l'eGFR risale dopo la randomizzazione nel gruppo placebo(iii) e dopo la sospensione del farmaco nel gruppo tolvaptan(iv)

Vasopressin acting on V2-receptors increases the glomerular filtration rate by means of the activation of tubuloglomerular feedback and afferent vasodilation and by means of renin release and efferent vasoconstriction; tolvaptan counteracts these effects



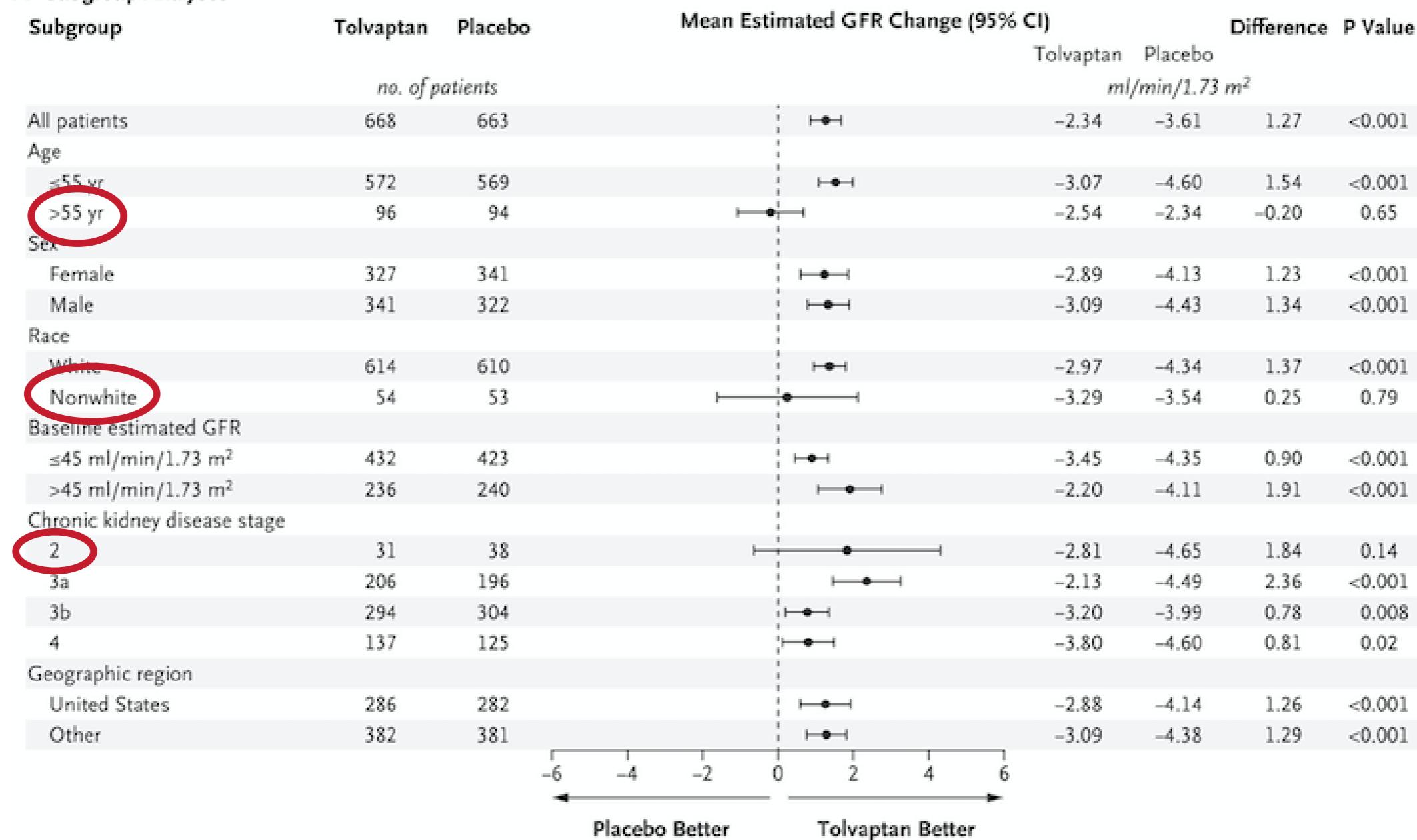
This strategy was designed to ensure that enrolled and randomized patients were able to tolerate the doses of tolvaptan used in the TEMPO 3:4 trial, thus minimizing patient withdrawal in the active arm of the trial

Patients underwent monthly laboratory testing

Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease - REPRISE Trial - Appendix- V.E. Torres et others N Engl J Med 2017; 377:1930-1942

Rationale and Design of a Clinical Trial Investigating Tolvaptan Safety and Efficacy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease V.E. Torres et others Am J Nephrol. 2017; 45(3): 257–266

A Subgroup Analyses



Pre-specified subgroup analyses showed a beneficial effect of tolvaptan across...in subgroups of patients who were 55 years of age or younger and patients who were white, but not in the smaller subgroups of patients who were older than 55 years of age, who were nonwhite, or who had chronic kidney disease of stage 2

SECONDARY ENDPOINT

REPRISE

Slope of the change in the eGFR

...all the serum creatinine values that were obtained during the placebo run-in phase, the tolvaptan run-in period (not including the tolvaptan dose-adjustment phase), the 12-month double-blind period, and the follow-up phase in a linear model that included a factor to account for the hemodynamic effect on the estimated GFR...

eGFR slope of -3.16 ml/min versus -4.17 ml/min

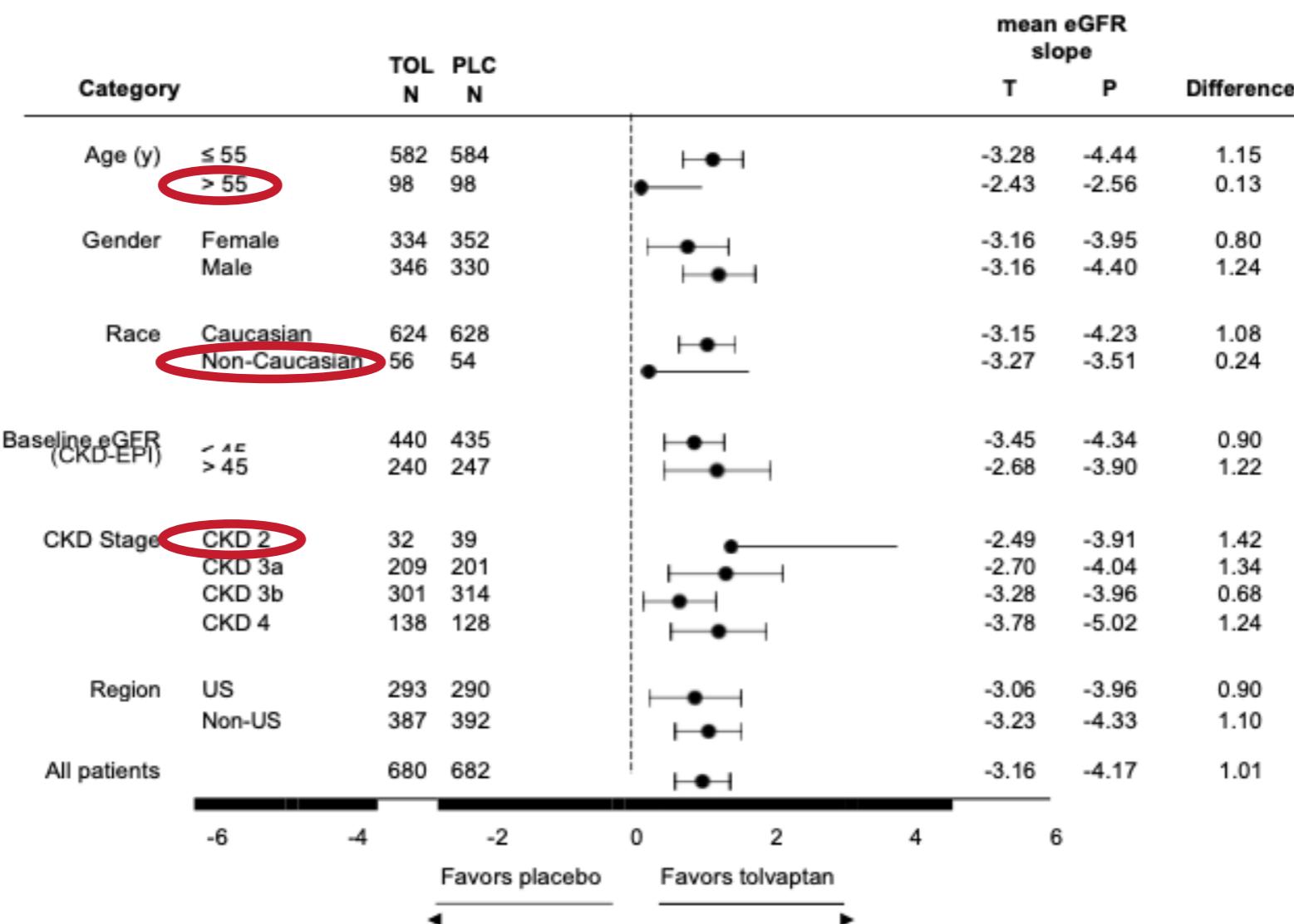
Difference 1.01 ml/min

SECONDARY ENDPOINT

REPRISE

Slope of the change in the eGFR

Subgroup analyses of the secondary end point showed a beneficial effect of tolvaptan ...in subgroups of patients who were 55 years of age or younger and patients who were white, but not in the smaller subgroups of patients who were older than 55 years of age, who were nonwhite, or who had chronic kidney disease of stage 2



TOLVAPTAN

683 patients

REPRISE

PLACEBO

687 patients

107 (15.4%) Discontinued the study:

- 34 Had unacceptable adverse events
- 1 Pregnant
- 4 Decided trial was too burdensome
- 1 Was taking marketed product
- 17 Had other reason
- 16 Had safety concern or serious adverse event
- 6 Had progression of disease
- 25 Had hepatic adverse event
- 1 had other reason

50 (7.3%) Discontinued the study:

- 6 Had adverse events
- 3 Decided trial was too burdensome
- 2 Was taking marketed product
- 18 Had other reason
- 6 Had safety concern or serious adverse event
- 5 Had progression of disease
- 4 Had hepatic adverse event
- 6 had other reason

5.6%

Aumento transaminasi (3 volte il limite di normalità)

1.2%

10.9%

Aumento di qualsiasi transaminasi

5.3%

TOLVAPTAN

polyuria, nocturia,
thirst, polydipsia, dry
mouth, diarrhea, fatigue

the elevated liver-
enzyme levels returned
to normal after the
interruption or
discontinuation of
treatment. No reports of
persistent sequelae

Table 2. Most Common Adverse Events, Adverse Events during the Trial Period, and Serious Adverse Events.^a

Event	5-Wk Single-Blind Tolvaptan Period (N=1491)	1-Yr Double-Blind Period	
		Tolvaptan Group (N=681)	Placebo Group (N=685)
number of patients with event (percent)			
Any adverse event during the trial	1051 (70.5)	581 (85.3)	564 (82.3)
Serious adverse event	43 (2.9)	85 (12.5)	60 (8.8)
Discontinuation of trial regimen due to adverse event			
Any	101 (6.8)	65 (9.5)	15 (2.2)
Due to event in one of five liver-related SMQs†	4 (0.3)	11 (1.6)	1 (0.1)
Due to aquarctic adverse event‡	68 (4.6)	14 (2.1)	1 (0.1)
Death§	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Most common adverse events during the trial¶			
Polyuria	472 (31.7)	36 (5.3)	11 (1.6)
Nocturia	305 (20.5)	32 (4.7)	12 (1.8)
Thirst	428 (28.7)	27 (4.0)	13 (1.9)
Polydipsia	145 (9.7)	12 (1.8)	3 (0.4)
Dry mouth	132 (8.9)	13 (1.9)	6 (0.9)
Diarrhea	29 (1.9)	47 (6.9)	23 (3.4)
Fatigue	64 (4.3)	46 (6.8)	24 (3.5)
Kidney pain	39 (2.6)	113 (16.6)	130 (19.0)
Back pain	22 (1.5)	34 (5.0)	41 (6.0)
Urinary tract infection	8 (0.5)	39 (5.7)	55 (8.0)
Peripheral edema	13 (0.9)	30 (4.4)	45 (6.6)
Headache	63 (4.2)	55 (8.1)	59 (8.6)
Hematuria	11 (0.7)	37 (5.4)	35 (5.1)
Hypertension	31 (2.1)	73 (10.7)	79 (11.5)
Blood creatinine level increased	40 (2.7)	46 (6.8)	46 (6.7)
Upper respiratory tract infection			
Any	21 (1.4)	59 (8.7)	58 (8.5)
Viral	47 (3.2)	72 (10.6)	84 (12.3)
Clinically significant elevations in hepatic laboratory values and events in one of five liver-related SMQs†			
Specified liver-related event			
Any	23 (1.5)	74 (10.9)	36 (5.3)
Serious adverse event	8 (0.5)	31 (4.6)	4 (0.6)
Elevation in alanine aminotransferase level			
To >3x ULN	3 (0.2)	38 (5.6)	8 (1.2)
To >5x ULN	1 (0.1)	23 (3.4)	5 (0.7)
To >10x ULN	0	8 (1.2)	4 (0.6)

peripheral edema,
kidney pain, urinary
tract infection.

Table 2. Most Common Adverse Events and Serious Adverse Events.^a

Event	Tolvaptan (N=961)	Placebo (N=483)
	no. of patients with event (%)	
Adverse events more common in tolvaptan group		
Thirst	531 (55.3)†	99 (20.5)
Polyuria	368 (38.3)†	83 (17.2)
Nocturia	280 (29.1)†	63 (13.0)
Headache	240 (25.0)	120 (24.8)
Pollakiuria‡	223 (23.2)†	26 (5.4)
Dry mouth	154 (16.0)	59 (12.2)
Diarrhea	128 (13.3)	53 (11.0)
Fatigue	131 (13.6)	47 (9.7)
Dizziness	109 (11.3)	42 (8.7)
Polydipsia	100 (10.4)†	17 (3.5)
Adverse events more common in placebo group		
Hypertension	309 (32.2)	174 (36.0)
Renal pain	259 (27.0)§	169 (35.0)
Nasopharyngitis	210 (21.9)	111 (23.0)
Back pain	132 (13.7)	88 (18.2)
Increased creatinine level	135 (14.0)	71 (14.7)
Hematuria	75 (7.8)†	68 (14.1)
Urinary tract infection	80 (8.3)§	61 (12.6)
Nausea	98 (10.2)	57 (11.8)
Serious adverse events more common in tolvaptan group		
Alanine aminotransferase elevation	9 (0.9)	2 (0.4)
Aspartate aminotransferase elevation	9 (0.9)	2 (0.4)
Chest pain	8 (0.8)	2 (0.4)
Headache	5 (0.5)	0
Serious adverse events more common in placebo group		
Pyelonephritis	5 (0.5)	5 (1.0)
Renal-cyst infection	6 (0.6)	4 (0.8)
Renal-cyst hemorrhage	3 (0.3)	4 (0.8)
Renal pain	1 (0.1)	4 (0.8)
Appendicitis	1 (0.1)	4 (0.8)
Nephrolithiasis	2 (0.2)	3 (0.6)
Urinary tract infection	1 (0.1)	3 (0.6)
Hypertension	1 (0.1)	3 (0.6)

TOLVAPTAN

Acquiresi (sete, poliuria, nicturia e polidipsia)

PLACEBO



Dolore renale, ematuria, IVU

TOLVAPTAN



REPRISE

55% : 90 mg + 30 mg

21% : 60 mg + 30 mg

24% : 45 mg + 15 mg

61% : 90 mg + 30 mg

30% : 60 mg + 30 mg

9% : 45 mg + 15 mg

	Immediately upon waking	8 hours later	Total daily dose
INITIAL DOSE			
TITRATION STEP	45 mg	+ 15 mg	= 60 mg
TARGET DOSE	60 mg	+ 30 mg	= 90 mg
	90 mg	+ 30 mg	= 120 mg

CONCLUSIONI

I risultati dello studio REPRISE hanno dimostrato che tolvaptan ha rallentato la perdita progressiva di funzione renale in pazienti con ADPKD in stadi più avanzati rispetto ai pazienti dello studio TEMPO 3:4

Da scheda tecnica JINARC è indicato per rallentare la progressione dello sviluppo di cisti e dell'insufficienza renale associata ad ADPKD in adulti con CKD di stadio da 1 a 4 con evidenza di malattia in rapida progressione ma la rimborsabilità non segue l'indicazione

E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità
O	Campo obbligatorio

JINARC (tolvaptan) - ADPKD



Indicazione autorizzata EMA : Jinarc è indicato per rallentare la progressione dello sviluppo di cisti e dell'insufficienza renale associata al rene policistico autosomico dominante (ADPKD) in adulti con CKD di stadio da 1 a 3 all'inizio del trattamento, con evidenza di malattia in rapida progressione.

Indicazione rimborsata SSN : Jinarc è indicato per rallentare la progressione dello sviluppo di cisti e dell'insufficienza renale associata al rene policistico autosomico dominante (ADPKD) in adulti con CKD di stadio da 2 a 3a all'inizio del trattamento, con evidenza di malattia in rapida progressione.

1- Scheda Registrazione paziente (RP)

E	Età	≥ 18anni	per paziente naïve data di valutazione - data di nascita ≤ 50 anni
---	-----	----------	--

2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)

Sezione relativa al 'Paziente già in trattamento' secondo: - DM 08/05/2003 o Legge 648/96 (senza monitoraggio tramite i registri AIFA), - Legge 326/2003 Art. 48, - Studi clinici NOTA: L'eleggibilità per questi pazienti (risposta 'Si' alla domanda 'Paziente già in trattamento') è riferita all'inizio reale del trattamento con il medicinale. La raccolta delle informazioni è necessaria ai fini del proseguimento del trattamento e follow up (inserimento delle Rivalutazioni stato di malattia obbligatorie) a carico SSN. Nel periodo di trattamento precedente alla rimborsabilità SSN non vengono applicati MEA/stopping rules.			
---	--	--	--

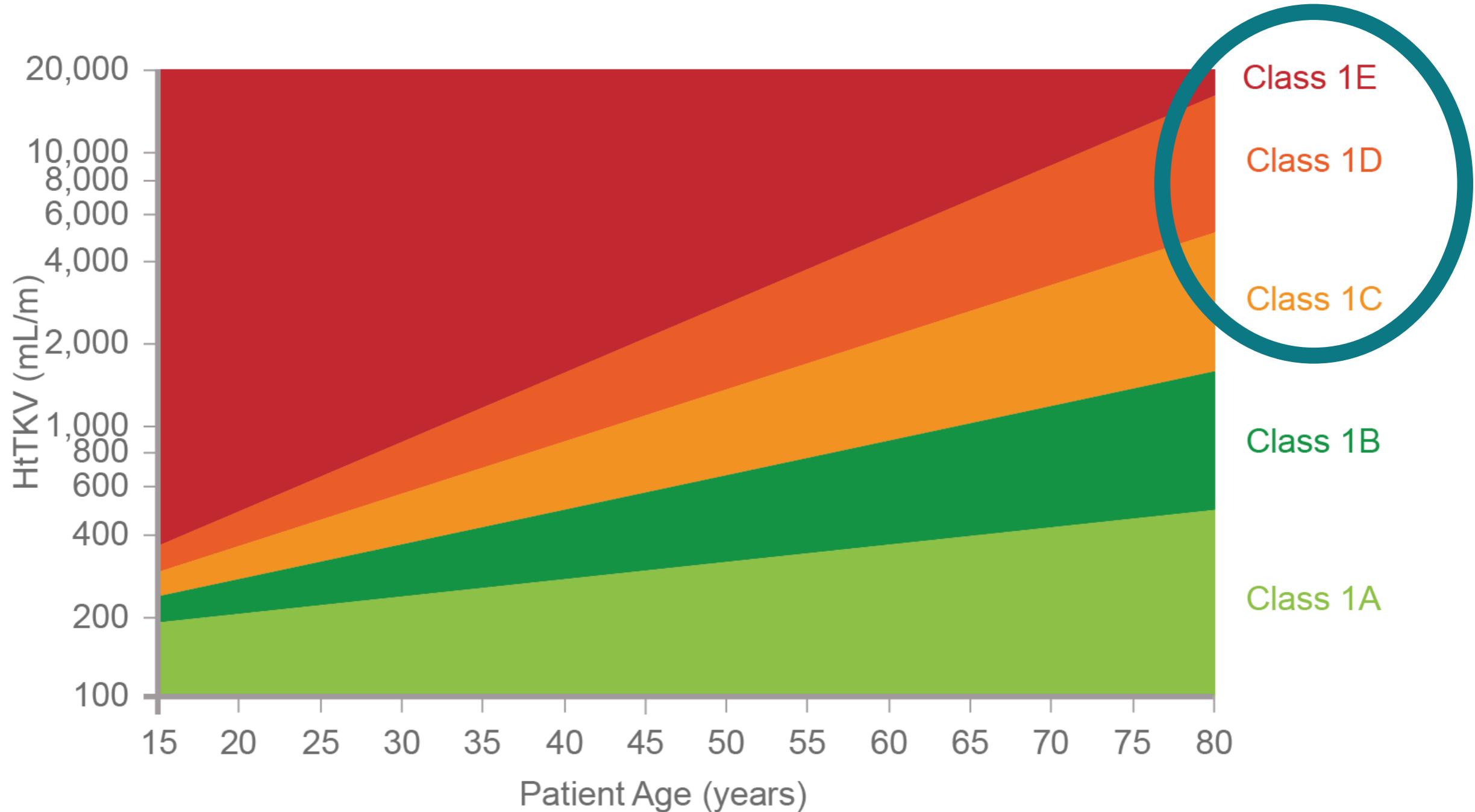
O	Paziente già in trattamento secondo l'indicazione autorizzata EMA e i criteri individuati dalla scheda di monitoraggio AIFA?	Si
O		No

Se risposto Si alla domanda precedente, indicare:

E	Età del paziente all'inizio del trattamento	valore numerico intero	≤ 50 aa
O	Data della prima somministrazione di tolvaptan?	.../.../....	
O	Numero RF/DF già somministrate al paziente		1 RF= 7 gg
O	Data di esordio della patologia	.../.../....	
E	Insufficienza renale associata al rene policistico autosomico dominante (ADPKD)	Si	
		No	blocca

E	Presenza di familiarità di ADPKD, in accordo con i criteri (Unified Criteria) di imaging di Pei correlati all'età?	Si No	
Se risposto No alla domanda precedente, si apre quella sottostante			
E	In mancanza di storia familiare di ADPKD, patologia confermata da test genetico?	Si No	<i>blocca</i>
E	Stadio CKD all'inizio del trattamento	stadio 1 ($\text{GFR} \geq 90 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$) stadio 2 ($60 \leq \text{GFR} \leq 89 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$) stadio 3a ($45 \leq \text{GFR} \leq 59 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$) stadio 3b ($30 \leq \text{GFR} \leq 44 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$) stadio 4 ($15 \leq \text{GFR} \leq 29 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$) stadio 5 ($\text{GFR} \leq 14 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$)	<i>blocca</i>
O	Valore di GFR (misurato o stimato con equazione CKD-EPI)	... $\text{mL/min}/1,73\text{m}^2$	<i>valore numerico intero</i>
O	Nefromegalia valutata mediante	RM/TC Ecografia	
Se alla domanda precedente selezionato RM/TC, si apre la domanda sottostante			
O	Valutazione mediante RM/TC	Valori di TKV (total Kidney Volume) $\geq 750 \text{ mL}$ Valori di htTKV $> 600 \text{ cc/m}$ Lunghezza dei reni $> 16.7 \text{ cm}$	<i>checkbox</i>
Se alla domanda precedente selezionata Ecografia, si apre la domanda sottostante			
E	Valutazione mediante ecografia	Lunghezza dei reni $> 16.7 \text{ cm}$ Lunghezza dei reni $< 16.7 \text{ cm}$	<i>blocca</i>

The Mayo Clinic Classification



		Perdita di GFR (m-GFR o e-GFR, CKD-EPI) > 5 ml/min/1,73m ² nell'arco di 12 mesi	
		Perdita di eGFR ≥ 2,5 mL/min/1,73m ² per anno nell'arco di un periodo di tempo di 5 anni	
		Aumento di TKV ≥ 5% all'anno misurato da ripetute scansioni con TC o RM	
O	Malattia renale rapidamente progressiva definita come:	ht-TKV (TC o RM) classificabile in base alla Mayo Imaging Classification nella classe 1C - 1D - 1E	checkbox
		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	
E	Il paziente presenta anuria?	Si	blocca
		No	
E	Il paziente presenta disfunzioni vesicali o prostatiche che potrebbero, per la poliuria indotta dal farmaco, esitare in un danno renale ostruttivo?	Si	blocca
		No	
E	Il paziente è in grado di rispondere allo stimolo della sete?	Si	
		No	blocca
E	Il paziente presenta ipernatriemia?	Si	blocca
		No	
E	Il paziente presenta ipovolemia?	Si	blocca
		No	
E	Il paziente presenta valori anomali degli enzimi epatici e/o segni o sintomi di danno epatico tali da sconsigliare il trattamento con Tolvaptan (vedi paragrafi 4.3, 4.4 RCP)	Si	blocca
		No	
O	Il paziente è in trattamento con inibitori moderati o forti del CYP3A4 (vedi paragrafo 4.5 RCP)	Si	
		No	
E	Il paziente è in trattamento con induttori potenti del CYP3A4 (vedi paragrafo 4.5 RCP)	Si	blocca
		No	
E	Il paziente è in trattamento con farmaci che innalzano le concentrazioni sieriche di sodio? (vedi paragrafo 4.5 RCP)	Si	blocca
		No	

AGGIUSTAMENTI DI DOSE SE ASSUNTO CON INIBITORI DI CYP3A

Moderati inibitori: amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crzotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fosamprenavir, imatinib

Dose standard	Dose ridotta
90 +30 mg	45 + 15 mg
60 + 30 mg	30 + 15 mg
45+15 mg	15 + 15 mg

Forti inibitori: es. itraconazolo, ketoconazolo, claritromicina, ritonavir

Dose standard	Dose ridotta
90 +30 mg	30 mg (o 15 mg)
60 + 30 mg	30 mg (o 15 mg)
45+15 mg	15 mg

Tolvaptan non dovrebbe essere assunto con **potenti induitori di CYP3A**, che ne diminuiscono i livelli e l'efficacia (es. rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenitoina, carbamazepina e iperico)

4- Scheda Rivalutazione (RV)

RV obbligatoria ogni 4 Settimane per i primi 18 mesi di terapia, poi ogni 12 settimane

O	Data rivalutazione	.../.../....	
E	E' stato eseguito il monitoraggio della funzionalità epatica e degli elettroliti e sono risultati compatibili con la prosecuzione del trattamento, secondo quanto riportato in RCP?	Si No	
E	Stadio CKD	stadio 1 ($\text{GFR} \geq 90 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$) stadio 2 ($60 \leq \text{GFR} \leq 89 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$) stadio 3a ($45 \leq \text{GFR} \leq 59 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$) stadio 3b ($30 \leq \text{GFR} \leq 44 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$) stadio 4 ($15 \leq \text{GFR} \leq 29 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$) stadio 5 ($\text{GFR} \leq 14 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$)	
O	Valori TKV disponibile?	Si No	<i>blocca da RIV3 in poi</i>
Se SI alla domanda precedente si apre il seguente campo			
O	Valore TKV	... mL	<i>valore numerico intero</i>
O	Valore di GFR (misurato o stimato con equazione CKD-EPI)	... $\text{mL/min}/1,73\text{m}^2$	<i>valore numerico intero</i>
O	ΔGFR	in automatico	$\Delta\text{GFR} = \text{valore basale} - \text{valore in RV}$
E	Paziente in dialisi	Si No	<i>compilare scheda FT</i>
E	Il paziente prosegue il trattamento	Si No	<i>compilare scheda FT</i>

Monitoraggio della tossicità epatica

Per mitigare il rischio di danno epatico, è richiesto il dosaggio di **transaminasi e bilirubina**:

prima dell'inizio di Tolvaptan

mensilmente per 18 mesi

successivamente a intervalli di 3 mesi

All'insorgenza di sintomi o segni coerenti con danno epatico o in presenza di rialzi anomali dei valori ALT o AST durante il trattamento, Tolvaptan deve essere interrotto e si devono ripetere al più presto (idealmente entro 48-72 ore) le analisi del sangue includendo ALT, AST, BT e fosfatasi alcalina (AP)

Risultati degli esami di funzionalità epatica

Raccomandazioni

ALT o AST rimangono minori di
3 x ULN

Iniziare nuovamente il trattamento con Tolvaptan a dosaggi simili
o inferiori con frequente monitoraggio

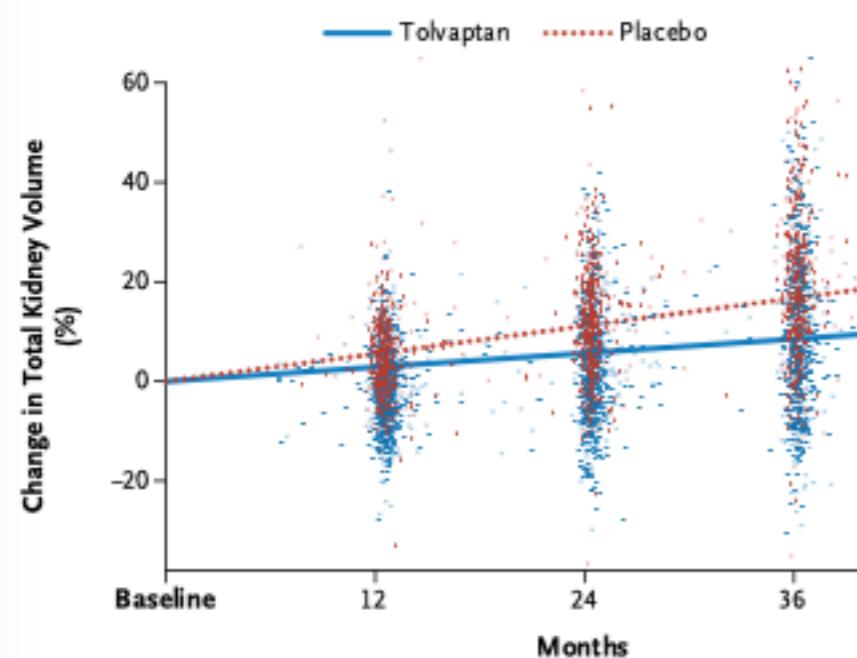
ALT o AST > 8 x ULN

ALT o AST > 5 x ULN per più di due settimane

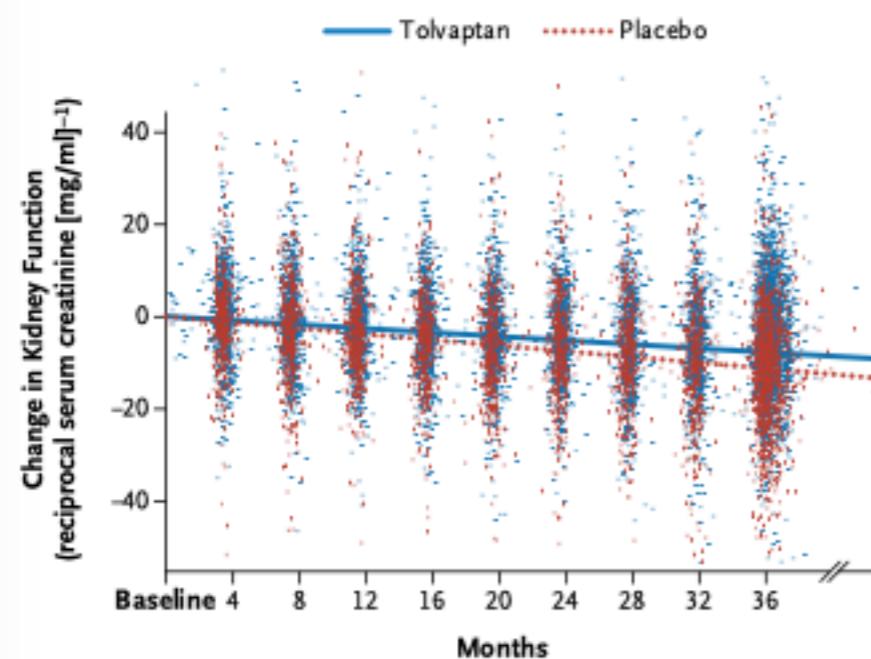
ALT o AST > 3 x ULN e BT > 2 x ULN o INR> 1.5

Interruzione permanente

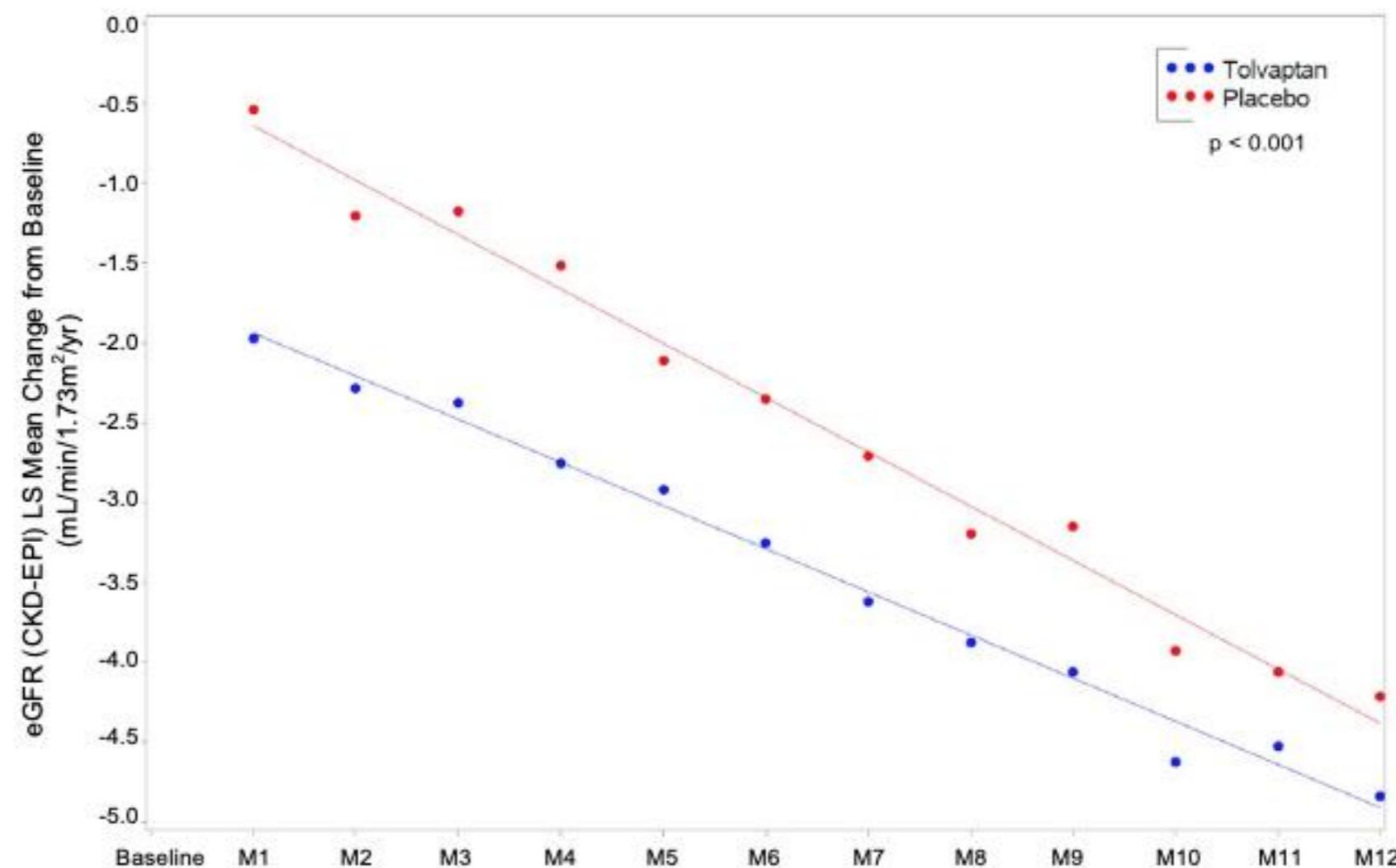
**ALT o AST > 3 x ULN con persistenti sintomi di
danno epatico**

A Total Kidney Volume**B Treatment Effect for Total Kidney Volume**

Subgroup	Absolute Treatment Effect Difference in annual slope (%/yr)	Relative Treatment Effect		Annual Slope Tolvaptan Placebo %/yr	P Value
		%	Tolvaptan Placebo Better		
Sex					
Male	37.3	4.15	6.62	<0.001	
Female	71.1	1.24	4.29	<0.001	
Age					
<35 yr	28.0	4.37	6.06	0.02	
≥35 yr	58.2	2.23	5.34	<0.001	
Hypertension					
Yes	50.5	3.01	6.09	<0.001	
No	51.2	1.62	3.32	0.008	
Estimated creatinine clearance					
<80 ml/min	57.2	2.27	5.32	<0.001	
≥80 ml/min	47.5	2.92	5.56	<0.001	
Total kidney volume					
<1500 ml	48.8	2.24	4.37	<0.001	
≥1500 ml	51.1	3.29	6.74	<0.001	
All patients	49.2	2.80	5.51	<0.001	

C Kidney Function**D Treatment Effect for Kidney Function**

Subgroup	Absolute Treatment Effect Difference in annual slope ($(\text{mg}/\text{ml})^{-1}$)	Relative Treatment Effect		Annual Slope Tolvaptan Placebo $(\text{mg}/\text{ml})^{-1}$	P Value
		%	Placebo Tolvaptan Better		
Sex					
Male	32.1	-2.37	-3.49	<0.001	
Female	30.7	-2.85	-4.11	0.02	
Age					
<35 yr	26.5	-1.93	-2.62	0.19	
≥35 yr	30.6	-2.84	-4.09	<0.001	
Hypertension					
Yes	35.0	-2.72	-4.19	<0.001	
No	9.6	-2.09	-2.31	0.69	
Estimated creatinine clearance					
<80 ml/min	32.0	-3.69	-5.43	0.01	
≥80 ml/min	29.7	-2.21	-3.14	0.001	
Total kidney volume					
<1500 ml	21.7	-1.97	-2.52	0.10	
≥1500 ml	36.6	-3.24	-5.11	<0.001	
All patients	31.6	-2.61	-3.81	<0.001	



Mechanistically, tolvaptan promotes aquaresis by inhibiting the binding of vasopressin to the V2-receptor, thereby lowering cAMP production in the distal nephron and collecting duct, which in turn decreases the expression and apical insertion of aquaporin-2 in the principal cells of collecting ducts. Importantly, lowering cAMP levels by vasopressin antagonism has also been shown to slow progression of established disease in animal models of ADPKD

This effect likely relates to the observation that elevated cAMP levels in renal tubular epithelial cells constitute the central mechanism responsible for unrestrained growth of cysts in ADPKD by promoting cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-mediated, chloride-driven fluid secretion and cell proliferation

David CJ , Maser RL. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mediates transepithelial fluid secretion by human autosomal dominant polycystic kidney disease epithelium in vitro. Kidney Int. 1996 Jul;50(1):208-18.

Gattone VH, 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. Nat Med. 2003;9:1323–132

Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH., 2nd Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. Nat Med. 2004;10:363–364

Yamaguchi T, Nagao S, Wallace DP, Belibi FA, Cowley BD, Pelling JC, et al. Cyclic AMP activates B-Raf and ERK in cyst epithelial cells from autosomal-dominant polycystic kidneys. Kidney Int. 2003;63:1983–1994

TEMPO 3:4

TOLVAPTAN

961 patients

23% Discontinued the study:

15.4% Had adverse events

5.2% Withdrew consent

1.6% Were lost to follow-up

0.4% Met withdrawal criteria

0.3% Were withdrawn by the investigator

0.1% Had a protocol deviation

PLACEBO

484 patients

14% Discontinued the study:

5.0% Had adverse events

6.2% Withdrew consent

1.7% Were lost to follow-up

0.8% Were withdrawn by the investigator

0.2% Had a protocol deviation

4.9%

Aumento transaminasi (2.5 volte il limite di normalità)

1.2%

4.0%

Aumento della sodiemia

1.4%

2.9%

Aumento dell'acido urico

1.4%

0.9%

Aumento della bilirubinemia

1.9%

CONCLUSIONS

REPRISE

mean[\pm SD] eGFR 41.0 ± 11.1
ml/min per 1.73 m^2

mean[\pm SD] 47 ± 8 years of
age

net difference in the change
in the eGFR at 1 year : 1.27
ml/min per 1.73 m^2

net difference in the change in
the slope of the eGFR at 1
year : 1.01 ml/min per 1.73 m^2

TEMPO 3:4

mean [\pm SD] eGFR 81.6 ± 29.6
ml/min per 1.73 m^2

mean [\pm SD] 39 ± 7 years of
age

increase di 1.20 (mg/ml) $^{-1}$
per 1.73 m^2 year

Nel TEMPO 3:4 tolvaptan ha ridotto il declino del eGFR da 10.1 a 6.8 mL/min/1.73 m² in 3 anni (circa 33% di riduzione) in pazienti con Cr Cl ≥60 mL/min

Nel TEMPO 4:4 (estensione open label del TEMPO 3:4) questo vantaggio di 3.3 mL/min/1.73 m² è stato mantenuto per 2 ulteriori anni, durante i quali tutti i pazienti hanno assunto tolvaptan

Two patients in the TEMPO 3:4 trial and one in the TEMPO 4:4 study, which used monitoring once every 4 months, had laboratory and clinical evidence of potentially serious drug-induced liver injury, meeting **Hy's law criteria (serum alanine aminotransferase level of >3 times the ULN and bilirubin level of >2 times the ULN)**. In the present trial, in which **monthly monitoring** was used, **no cases** of elevations in the liver-enzyme and bilirubin levels **met Hy's law criteria**; this finding is possibly due to more frequent monitoring and earlier interruption of therapy