



**РЕКОМЕНДАЦІЇ
ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ ТОЛВАПТАНУ
ПРИ АУТОСОМНО-ДОМІНАНТНОМУ ПОЛІКІСТОЗІ НИРОК:
ЗАТВЕРДЖЕННЯ ПОЗИЦІЙ ВІД ІМЕНІ РОБОЧОЇ ГРУПИ
ЗІ СПАДКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НИРОК
ERA-EDTA І EUROPEAN RENAL BEST PRACTICE**

**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**

Резюме рекомендацій

Ron T. Gansevoort, Mustafa Arici, Thomas Benzing, Henrik Birn, Giovambattista Capasso, Adrian Covic, Olivier Devuyst, Christiane Drechsler, Kai-Uwe Eckardt, Francesco Emma, Bertrand Knebelmann, Yannick Le Meur, Ziad A. Massy, Albert C.M. Ong, Alberto Ortiz, Franz Schaefer, Roser Torra, Raymond Vanholder, Andrzej Więcek, Carmine Zoccali and Wim Van Biesen

Nephrol. Dial. Transplant. 2016. 31 (3): 337-348. doi: 10.1093/ndt/gfv456 First published online: January 29, 2016

Витяг. Нещодавно Європейське агентство лікарських засобів схвалило використання толваптану — антагоніста рецепторів вазопресину V2 для сповільнення прогресування розвитку кіст і ниркової недостатності при аутосомно-домінантному полікістозі нирок (АДПН) у дорослих пацієнтів із хронічною хворобою нирок 1–3-ї стадії на початку терапії за наявності доказів швидкого прогресування захворювання. У цьому документі від імені Робочої групи зі спадкових захворювань нирок ERA-EDTA і European Renal Best Practice ми прагнемо забезпечити керівництво для прийняття рішення про те, яких пацієнтів з АДПН слід лікувати толваптаном.

Наявні затверджені позиції включають ряд рекомендацій, у результаті чого з'являється ієрархічний алгоритм рішення, що включає послідовність оцінки факторів ризику в порядку зниження за ознакою надійності. Переглянувши в першу чергу найбільш вірогідні маркери, ми прагнемо виявити пацієнтів з АДПН, у яких документально підтвер-

Resume of Recommendations

Ron T. Gansevoort, Mustafa Arici, Thomas Benzing, Henrik Birn, Giovambattista Capasso, Adrian Covic, Olivier Devuyst, Christiane Drechsler, Kai-Uwe Eckardt, Francesco Emma, Bertrand Knebelmann, Yannick Le Meur, Ziad A. Massy, Albert C.M. Ong, Alberto Ortiz, Franz Schaefer, Roser Torra, Raymond Vanholder, Andrzej Więcek, Carmine Zoccali and Wim Van Biesen

Nephrol. Dial. Transplant. 2016. 31 (3): 337-348. doi: 10.1093/ndt/gfv456 First published online: January 29, 2016

Abstract. Recently, the European Medicines Agency approved the use of the vasopressin V2 receptor antagonist tolvaptan to slow the progression of cyst development and renal insufficiency of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in adult patients with chronic kidney disease stages 1–3 at initiation of treatment with evidence of rapidly progressing disease. In this paper, on behalf of the ERA-EDTA Working Groups of Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice, we aim to provide guidance for making the decision as to which ADPKD patients to treat with tolvaptan.

The present position statement includes a series of recommendations resulting in a hierarchical decision algorithm that encompasses a sequence of risk-factor assessments in a descending order of reliability. By examining the best-validated markers first, we aim to identify ADPKD patients who have documented rapid disease progression or are likely

джено швидке прогресування захворювання, або тих, що мають такий ризик. Ми вважаємо, що ця процедура пропонує кращі можливості для відбору пацієнтів, які перш за все матимуть перевагу від використання толваптану, таким чином покращуючи співвідношення користі до ризику і економічної ефективності цього лікування. Важливо підкреслити, що рішення щодо початку лікування вимагає розгляду багатьох факторів, окрім прийнятності, таких як: протипоказання, можливі ускладнення, а також мотивація пацієнта й фактори способу життя. Тому необхідне спільне прийняття рішення разом з пацієнтом.

Ключові слова: АДПН, толваптан, антагоніст рецепторів вазопресину V2.

Вступ

Аутосомно-домінантний полікістоз нирок (АДПН) є найбільш поширеним спадковим захворюванням нирок [1, 2] і відзначається у ~10 % європейських пацієнтів на діалізі або з нирковим трансплантатом [3]. Приблизно 70 % хворих з АДПН прогресують до термінальної стадії хвороби нирок (ТХН) у середньому віці 58 років [4].

АДПН — генетично неоднорідне захворювання, пов'язане з високим ступенем варіабельності перебігу між сім'ями. 85 % хворих з мутаціями PKD1 зазвичай мають більш тяжкий перебіг хвороби, особливо якщо наявні скорочені мутації, з розвитком ТХН на 20 років раніше, ніж у 15 % хворих з мутацією PKD2 [5].

АДПН характеризується прогресивним розвитком і ростом численних двосторонніх ниркових кіст, призводячи до дефектів концентрації сечі, гіпертензії, гострого та хронічного болю, каменів у нирках, гематурії, кіст та інфекцій сечовивідних шляхів і, найголовніше, до втрати функції нирок [6, 7]. Розвиток і ріст кіст зазвичай починається внутрішньоутробно, цей ріст безперервний, але функція нирок, як правило, зберігається до 30–40 років. Компенсаторна гіперфільтрація в клубочках завдяки наявності кістозно нерозширених каналців підтримує рівень швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у хворих в межах нормального діапазону протягом тривалого часу [7, 8].

До недавнього часу жодні втручання не сприяли сповільненню прогресування захворювання при АДПН [9]. Отже, лікування АДПН було симптоматичним з метою зменшення захворюваності і смертності, пов'язаних з проявами хвороби [9]. Ця думка змінилась після публікації дослідження TEMPO 3:4, що перевірило ефективність антагоніста V2 рецептора вазопресину — толваптану [10].

У цьому дослідженні було рандомізовано 1445 пацієнтів з АДПН, які отримували плацебо або толваптан у режимі спліт-دوزи 45 мг вранці і 15 мг у другій половині дня, з максимальною титрацією до 90/30 мг, за умови переносимості. Дослідження тривало 3 роки, що прийнято для досліджень, які оцінюють ренопротекторні ефекти медичних втручань [11–14]. За протоколом усім пацієнтам було рекомендовано збільшити споживання рідини. Критеріями включення були: вік 18–50 років, очікуваний кліренс креатиніну (ОКК) (за

to have rapid disease progression. We believe that this procedure offers the best opportunity to select patients who are most likely to benefit from tolvaptan, thus improving the benefit-to-risk ratio and cost-effectiveness of this treatment. It is important to emphasize that the decision to initiate treatment requires the consideration of many factors besides eligibility, such as contraindications, potential adverse events, as well as patient motivation and lifestyle factors, and requires shared decision-making with the patient.

Key words: ADPKD, tolvaptan, vasopressin V2 receptor antagonist.

Introduction

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common hereditary kidney disorder [1, 2], accounting for ~10 % of European patients on dialysis or living with a renal transplant [3]. Approximately 70 % of patients with ADPKD progress to end-stage renal disease (ESRD) at a median age of 58 years [4].

ADPKD is genetically heterogeneous and is associated with a high degree of inter- and intra-familial variability in disease course. The 85 % of patients with PKD1 mutations typically display a more severe disease course, especially when they have truncating mutations, with ESRD occurring 20 years earlier than in the 15 % of patients with PKD2 mutations [5].

ADPKD is characterized by the progressive development and growth of numerous bilateral renal cysts, resulting in urine concentration defects, hypertension, acute and chronic pain, kidney stones, haematuria, cyst and urinary tract infections, and, most importantly, renal function loss [6, 7]. Cyst development and growth usually start in utero and are continuous, but kidney function is typically conserved until the age of 30–40 years. Compensatory hyperfiltration by glomeruli serving non-cystic tubules maintains the glomerular filtration rate (GFR) of affected patients within a normal range for prolonged periods of time [7, 8].

Until recently, no interventions were shown to slow the rate of disease progression in ADPKD [9]. The treatment of ADPKD has therefore been symptomatic, with the aim of reducing morbidity and mortality associated with disease manifestations [9]. This changed with the publication of the TEMPO 3:4 trial, which tested the efficacy of the vasopressin V2 receptor antagonist tolvaptan [10].

In this trial, 1445 patients with ADPKD were randomized to receive either placebo or tolvaptan in a split-dose regimen of 45 mg in the morning and 15 mg in the afternoon, uptitrated to 90/30 mg when tolerated. The trial duration was 3 years, which is typical for trials investigating renoprotective effects of medical interventions [11–14]. Per protocol, all patients were advised to increase fluid intake. Inclusion criteria were age 18–50 years, an estimated creatinine clearance (eCrCl) (Cockcroft — Gault) ≥ 60 mL/min and a

Cockcroft — Gault) ≥ 60 мл/хв і загальний об'єм нирки (ЗОН) ≥ 750 мл. Лікування було припинено у 23 % хворих, які приймали толваптан, і в 14 % із групи плацебо. Аналіз впливу лікування в цьому дослідженні показав, що толваптан продемонстрував уповільнення темпів зростання ЗОН (первинної кінцевої точки) на 49 % (від 5,5 до 2,8 %) на рік, а передбачувана втрата ШКФ (рШКФ) при лікуванні (вторинна кінцева точка) — на 26 % (від 3,70 до 2,72 мл/хв/1,73 м²) на рік за середній 3-річний період спостереження [10]. За умови досягнення цього ефекту схема лікування може застосовуватися кожні 4 роки із затримкою виникнення ТХН на приблизно один додатковий рік. Ренопротекторний ефект толваптану при АДПН добре співвідноситься з 15% зменшенням зниження рШКФ (5,2 проти 4,4 мл/хв/1,73 м² на рік) і 15% зниженням кліренсу креатиніну (6,5 проти 5,5 мл/хв/1,73 м² на рік) у дослідженнях RENAAL і IDNT відповідно, які перевіряли антагоністи рецепторів ангіотензину-2 у пацієнтів з діабетом 2-го типу та хворобою нирок [13, 14], і з 35% зменшенням втрати кліренсу креатиніну в дослідженні лікування ІАПФ у пацієнтів з діабетом 1-го типу та хворобою нирок [11].

Відмова від активного лікування у цих дослідженнях становила 47, 24 і 19 % відповідно [11, 13, 14].

Традиційно первинною кінцевою точкою в дослідженнях, що вивчають ренопротекторні ефекти, була захворюваність на ТХН або подвоєння рівня креатиніну, що корелює з 57% зниженням рШКФ. Зверніть увагу, що АДПН є захворюванням з відносно повільним прогресуванням. У такому контингенті, як у дослідженні TEMPO 3:4, який був обраний на ранніх етапах АДПН (ПКК > 60 мл/хв), не можна очікувати, що ця кінцева точка виникне під час дослідження типової тривалості. Прийняття цієї кінцевої точки, таким чином, включало б лише випадки гострого ураження нирок і не мало б значення для вивчення впливу втручань на прогресування захворювання. Для стимуляції прогресу в роботі ренопротекторних агентів, особливо для вивчення ранніх етапів хронічної хвороби нирок (ХХН) і відносно повільних у прогресуванні захворювань, нефрологічна спільнота просила про використання альтернативних кінцевих точок у дослідженнях нирок, а саме меншого зниження рШКФ [15, 16]. Регуляторні органи прийняли цю пропозицію [17]. Тому при вивченні захворюваності зі зниженням рШКФ на 25 % [априорі визначене у дослідженні TEMPO 3:4 приймається Європейською агенцією лікарських засобів (ЄАЛЗ)] спостерігалось значне зниження відносного ризику при прийомі толваптану — на 61 % (необхідне число пролікованих для запобігання одній події було ~ 11) [10].

За підсумками дослідження TEMPO 3:4, у травні 2015 ЄАЛЗ затвердила використання толваптану (JINARC®) для лікування АДПН [18]. Регуляторні органи в Японії, Канаді, Кореї та Швейцарії нещодавно також надали дозвіл на продаж, тоді як в США FDA (комітет з продуктів харчування і призначення медикаментів) у 2014 році подав запит на додаткове підтвердження ефективності й безпеки даних [19].

total kidney volume (TKV) ≥ 750 mL. Study medication was discontinued in 23 % of tolvaptan- and 14 % of placebo-treated patients. The intention-to-treat analysis of this study showed that tolvaptan slowed the rate of TKV growth (primary endpoint) by 49 % from 5.5 to 2.8 % per year, and the rate of estimated GFR (eGFR) loss on treatment (secondary endpoint) by 26 % from 3.70 to 2.72 mL/min/1.73 m² per year during the median observation period of 3 years [10]. Provided that this effect was maintained, it would translate into every 4 years of treatment delaying the incidence of ESRD by approximately one additional year. The renoprotective efficacy of tolvaptan in ADPKD compares well with the 15% reduction in eGFR decline (5.2 versus 4.4 mL/min/1.73 m² per year) and 15% reduction in creatinine clearance decline (6.5 versus 5.5 mL/min/1.73 m² per year) in the RENAAL and IDNT trials, respectively, which tested angiotensin-2 receptor antagonists in patients with type 2 diabetes and kidney disease [13, 14], and with the 35% reduction in decline in creatinine clearance in the study that tested angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with type 1 diabetes and kidney disease [11].

Withdrawal from active treatment in these trials was 47, 24 and 19 %, respectively [11, 13, 14].

Traditionally, the primary endpoint in trials testing renoprotective effects of interventions has been the incidence of ESRD or doubling of serum creatinine, which correlates to a 57% reduction in eGFR. Of note, ADPKD is a relatively slowly progressive disease. In a population such as that of the TEMPO 3:4 trial, which was selected to have early-stage ADPKD (eCrCl > 60 mL/min), it cannot be expected that this endpoint will occur within the typical duration of a renal trial. Adopting this endpoint would therefore only pick up cases of acute kidney injury and not be of help for studying the effect of interventions on progression of the disease itself. To stimulate progress in developing renoprotective agents, especially for studies in early-stage chronic kidney disease (CKD) and diseases that are relatively slow in progression, the nephrological community has pleaded for the use of alternative endpoints for renal trials, namely lesser declines in eGFR [15, 16]. Regulatory authorities have accepted this proposal [17]. When studying the incidence of a 25% reduction in eGFR [a priori defined in the TEMPO 3:4 trial and accepted by the European Medicines Agency (EMA)], there was a significant 61% relative risk reduction with tolvaptan (number needed to treat to prevent one event was ~ 11) [10].

Based on the results of the TEMPO 3:4 trial, the EMA approved in May 2015 the use of tolvaptan (JINARC®) for ADPKD [18]. The regulatory authorities in Japan, Canada, Korea and Switzerland recently also granted marketing authorization, whereas in the USA the Food and Drug Administration asked in 2014 for additional efficacy and safety data [19].

Рекомендація 1.1. Ми пропонуємо призначення толваптану дорослим пацієнтам віком < 50 років з ХХН у стадії 1–3а (рШКФ > 45 мл/хв/1,73 м²) які мають або які, ймовірно, матимуть швидке прогресування захворювання, але при інтерпретуванні стадії ХХН з урахуванням віку.

Рекомендація 1.2. Ми рекомендуємо не призначати толваптан пацієнтам віком 30–40 років з 1-ю стадією ХХН (рШКФ > 90 мл/хв/1,73 м²).

Рекомендація 1.3. Ми рекомендуємо не призначати толваптан пацієнтам віком 40–50 років з 1–2-ю стадією ХХН (рШКФ > 60 мл/хв/1,73 м²).

Рекомендація 2. Підтверджене щорічне зниження рШКФ ≥ 5 мл/хв/1,73 м² за 1 рік та/або $\geq 2,5$ мл/хв/1,73 м² на рік протягом 5 років визначає швидке прогресування.

Рекомендація 3. Підвищення ЗОН (загальний об'єм нирки) > 5 % на рік, визначене шляхом повторних вимірювань (бажано три або більше, щонайменше кожні 6 місяців і за допомогою МРТ), визначає швидке прогресування.

Рекомендація 4.1. Ми рекомендуємо використовувати класифікацію Mayo для АДПН, що декларує різницю між «типовою» і «нетиповою» морфологією і визначає рівні ЗОН у пацієнтів з «типовою» морфологією для різного віку і збільшенням у п'яти класах пацієнтів відповідно до прогнозу (1A–1E).

Рекомендація 4.2. Ми вважаємо, що в пацієнтів з АДПН класів 1C–1E за Mayo (відповідно до очікуваного зниження ШКФ $\geq 2,5$ мл/хв/1,73 м² на рік) ймовірним є швидке прогресування захворювання.

Рекомендація 4.3. Ми вважаємо, що в пацієнтів з нетиповою морфологією АДПН за Mayo швидке прогресування захворювання малоімовірне.

Рекомендація 4.4. Ми вважаємо, що в пацієнтів віком < 45 років і довжиною нирки > 16,5 см, визначеною ультразвуком, ймовірним є швидке прогресування захворювання.

Рекомендація 5. Ми вважаємо, що в пацієнтів зі скороченою мутацією PKD1 у поєднанні з раннім початком клінічних симптомів відповідно до шкали PRO-PKD > 6 ймовірним є швидке прогресування захворювання.

Рекомендація 6. Ми вважаємо, що пацієнтам із сімейної історією ТХН у віці до 58 років слід проходити перевірку з приводу швидкого прогресування захворювання кожні 3–5 років.

Рекомендація 7. Ми пропонуємо використання алгоритму ієрархічних рішень з метою оцінки ризику швидкого прогресування або ймовірного швидкого прогресування хвороби у пацієнтів з АДПН з відповідними рекомендаціями лікування.

Рекомендація 8.1. Ми рекомендуємо обговорення побічних ефектів і впливу на спосіб життя з пацієнтами при розгляді початку терапії толваптаном.

Рекомендація 8.2. Ми рекомендуємо враховувати протипоказання й побічні ефекти, такі як гепатотоксичність, та інші запобіжні заходи, які зазначено в табл. 2, при розгляді початку терапії толваптаном.

Recommendation 1.1: We suggest that tolvaptan can be prescribed to adult ADPKD patients aged < 50 years with CKD stages 1–3a (eGFR > 45 mL/min/1.73 m²) who have demonstrated or who are likely to have rapidly progressing disease, but that CKD stage must be interpreted in conjunction with age.

Recommendation 1.2: We recommend not starting tolvaptan in patients aged 30–40 years with CKD stage 1 (eGFR > 90 mL/min/1.73 m²).

Recommendation 1.3: We recommend not starting tolvaptan in patients aged 40–50 years with CKD stages 1 or 2 (eGFR > 60 mL/min/1.73 m²).

Recommendation 2: A confirmed annual eGFR decline ≥ 5 mL/min/1.73 m² in 1 year, and/or ≥ 2.5 mL/min/1.73 m² per year over a period of 5 years, defines rapid progression.

Recommendation 3: A TKV (total kidney volume) increase of > 5 % per year by repeated measurements (preferably three or more, each at least 6 months apart and by MRI), defines rapid progression.

Recommendation 4.1: We recommend the use of the Mayo classification of ADPKD that makes a distinction between «typical» and «atypical» morphology and adjusts TKV in patients with «typical» morphology for age and height to define five classes of patients according to prognosis (1A–1E).

Recommendation 4.2: We suggest that in ADPKD patients with Mayo classes 1C–1E disease (corresponding to a predicted eGFR decrease ≥ 2.5 mL/min/1.73 m² per year), rapid disease progression is likely.

Recommendation 4.3: We suggest that in patients with atypical morphology of ADPKD, as described in the Mayo classification, rapid disease progression is unlikely.

Recommendation 4.4: We suggest that in a patient with age < 45 years and a kidney length of > 16.5 cm as assessed by ultrasound, rapid disease progression is likely.

Recommendation 5: We suggest that in patients with a truncating PKD1 mutation in conjunction with early onset of clinical symptoms, consistent with a PRO-PKD score of > 6, rapid disease progression is likely.

Recommendation 6: We suggest patients with a family history of ESRD before age 58 years be reassessed for rapid disease progression on a 3–5 yearly basis.

Recommendation 7: We suggest using a hierarchical decision algorithm to assess whether ADPKD patients are rapid progressors or likely to be rapid progressors, and accordingly may qualify for treatment.

Recommendation 8.1: We recommend discussing adverse effects and impact on lifestyle with patients when considering starting tolvaptan.

Recommendation 8.2: We recommend taking into account contraindications and adverse effects such as hepatic toxicity and other precautions as listed in Table 2 when considering starting tolvaptan.

Рекомендація 8.3. Ми рекомендуємо, щоб призначення й оцінка безпеки прийому толваптану здійснювалась під наглядом лікарів, що мають досвід у веденні АДПН.

Рекомендація 9.1. Ми пропонуємо початок лікування толваптаном із дози 45 мг вранці і 15 мг ввечері.

Рекомендація 9.2. Ми пропонуємо максимальне титрування дози толваптану до 60/30 і 90/30 мг за умови доброї переносимості.

Рекомендація 9.3. Ми пропонуємо припинення лікування толваптаном, коли пацієнти наближаються до ТХН. ■

Recommendation 8.3: We recommend that prescription and documentation of safety monitoring of tolvaftan is performed under supervision of physicians with expertise in managing ADPKD.

Recommendation 9.1: We suggest tolvaftan treatment to be started with a dose of 45 mg in the morning and 15 mg in the evening.

Recommendation 9.2: We suggest uptitrating the dose of tolvaftan to 60/30 and 90/30 mg when tolerated.

Recommendation 9.3: We suggest tolvaftan treatment to be discontinued when patients approach ESRD. ■

Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова
Редактор: академік НАМН України,
член-кор. НАН України, проф. Л.А. Пиріг
