

Svenska riktlinjer för användande av tolvaptan (Jinarc®) vid cystnjuresjukdom

**Svensk Njurmedicinsk förening -
Guidelinesutskottet 2017**



Bakgrund

Tolvaptan är en vasopressinreceptor(V2)-antagonist, godkänd av European Medicines Agency (EMA), som kan hejda progressen av cystbildning och njurfunktionsnedsättning vid autosomal dominant polycystisk njursjukdom (ADPKD) hos vuxna patienter med CKD stadier 1-3 (ref 1). Tolvaptanbehandling är indicerad vid tecken på snabbt progredierande sjukdom.

Svensk Njurmedicinsk Förening finner det angeläget att följa europeiska riktlinjer i största möjliga utsträckning.

ERA-EDTA Working Groups of Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice har utarbetat riktlinjer genom en serie rekommendationer utformade som en hierarkisk beslutsalgoritm (ref 2).

OBS: Flera av författarna i ERA-EDTA Working Group har haft konsultuppdrag åt Otsuka, vilket finns angivet i "Conflict of interest statement"

Tolvaptanbehandling saknar långtidsstudier överstigande fem års uppföljning. TEMPO 3:4 som pågick i 3 år (ref 3) visar att effekten av tolvaptan kvarstår över tid och att tiden till terminal njursvikt förskjuts). GFR-sänkningen minskade från 3,70 mL/min/1.73 m²/år i placebogrupper till 2,72 mL/min/1.73 m²/år i behandlingsgruppen.

Motsvarande tillväxtökning i TKV (total kidney volume) mätt med magnetkamera (MR) var 2,8 % i behandlingsgruppen och 5,5% i placebogrupper. 77% av patienterna i tolvaptangruppen fullföljde studien vilket skall jämföras med 86% i placebogrupper.

Nyligen har en fortsättningsstudie (Tempo 4:4) publicerats (ref 4) som visar fortsatt positiv effekt på GFR-sänkningen efter 5 år.

Beslut om initiering av tolvaptanbehandling kräver en rad överväganden av åtskilliga faktorer. Förutom kravuppfyllande gällande kontraindikationer, potentiella biverkningar, motivation och livsstilsfaktorer så krävs att patienten är välinformerad och involveras i beslutet.

Svenska riktlinjer för användande av tolvaptan

Sveriges kommuner och landstings råd för nya terapier (NT-rådet) har nyligen godkänt användande av tolvaptan (Jinarc®) för ADPKD patienter som uppvisar snabb försämring under förutsättning att:

- Behandling initieras i CKD stadium 2-3
- Nationellt framtaget avtal tecknas med företaget

NT-rådet och landets läkemedelsråd efterlyser nationella riktlinjer inför användande av tolvaptan (Jinarc®)

I NT-rådets yttrande finns mer detaljerade data (se supplement, ref 5).

Uppdrag

Guidelinesutskottet (GU) har fått i uppdrag av Svensk Njurmedicinsk Förening att skriva nationella riktlinjer för användande av tolvaptan vid ADPKD.

Följande medlemmar från guidelinesutskottet har deltagit:

Anders Christensson ordförande, Carin Wallquist, Gert Jensen, Mathias Loberg-Haarhaus, Ursula Wopenka,

Ej deltagit: Olle Heimbürger, Aso Saeed, Sara Lind af Hageby, Peter Barany

Jävsdeklaration (conflict of interest)

Anders Christensson: Inget jäv.

Carin Wallquist: Inget jäv

Gert Jensen: Inget jäv

Mathias Loberg-Haarhaus: Inget jäv

Ursula Wopenka: Inget jäv

Riktlinjerna har lästs och godkänts av styrelsen för Svensk Njurmedicinsk Förening.

Svensk njurmedicinsk förenings riktlinjer för användande av tolvaptan (Jinarc®) vid ADPKD.

Indikationer

Tolvaptan kan förskrivas till vuxna patienter som är yngre än 50 år som har (eller sannolikt kan utveckla) snabb progress av sjukdomen.

Initiering av behandling rekommenderas inte hos patienter som är 30-40 år med CKD stadium 1 eller patienter i åldersspannet 40-50 år med CKD stadium 1 eller 2.

Behandling skall ej initieras i CKD stadium 4 (GFR < 30 mL/min/1.73m²).

Utsättning rekommenderas när end-stage renal disease (ESRD) närmar sig.

Ålder och GFR-spann inom vilket tolvaptan kan initieras förutsatt att snabb progress föreligger (se nedan):

18-30 år: CKD 2-3a (eGFR > 45 mL/min/1.73m²).

30-40 år: CKD 2-3a (eGFR 45-90 mL/min/1.73m²).

40-50 år: CKD 3a (eGFR 45-60 mL/min/1.73m²).

Anmärkning från GU: Enligt internationella riktlinjer finns ingen absolut gräns då tolvaptanbehandling skall avslutas. Utsättningsrekommendationen är relativ men behandlingen rekommenderas utsättas då eGFR är under 10 mL/min/1.73m².

Definition av snabb progress

Hierarkisk beslutsalgoritm används för att avgöra om patient uppvisar snabb progress eller ej (se supplement, Fig 3 i ref 2).

1. Årlig eGFR minskning ≥ 5 mL/min/1.73 m² under 1 år, och/eller ≥ 2.5 mL/min/1.73 m² per år över en 5-årsperiod.

Anmärkning från GU: Kreatininhalten och eGFR bestämningar kan variera avsevärt vilket måste beaktas. Iohexolclearance (eller CrEDTA-clearance) har också en variabilitet beroende på utförare men ofta lägre än eGFR-bestämningar. På sjukhus med låg variabilitet för iohexolclearance rekommenderas denna metod före eGFR, ffa i stadium 1-2. Medelvärde av flera (två-tre) eGFR-bestämningar inom relativt kort tid för att erhålla ett rimligt säkert värde kan användas. Vid osäkerhet avseende bestämning av eGFR får punkt 2-4 (se nedan) vara vägledande.

Förändringar i eGFR skall ställas i relation till andra sjukdomar, muskelmassa, andra läkemedel, röntgenkontrastmedel, diabetes mellitus mm.

2. Årlig tillväxt av njurstorleken (TKV) >5% per år genom upprepade mätningar (3 eller fler med minst 6 månaders mellanrum och med MR) definierar snabb tillväxt.

Anmärkning från GU: MR utan kontrast rekommenderas före CT pga strålningsrisk. Hos unga patienter i tidigt CKD-stadium kan ett stabilt eGFR inte räknas som tillräckligt för bedömning av progress utan TKV utgör ett bättre mått.

Anmärkning från GU: Kriteriet om ökning av TKV > 5% per år kan vara väl konservativt för bedömning av snabb progress. I Tempo 3:4 var den genomsnittliga tillväxten per år 5,5% i placebogrupper. Vidare kan MR visa variabilitet och är resurskrävande.

3. Patienter yngre än 45 år och som har en längd på njure > 16,5 cm (uppmätt med ultraljud) har sannolikt en snabb progress.

Anmärkning från GU: Indikation för behandling utifrån mätning med ultraljud får anses svag med nuvarande kunskap. Ultraljud är dock en god metod för upptäckt av ADPKD.

4. Patienter med tronkerad PKD1 mutation och samtidig förekomst av tidig utveckling av kliniska symtom förenligt med PKD-score > 6, betraktas som risk för snabb progress (se supplement, tabell 1 i ref 2).

5. Patienter med familjehistorik för ESRD före 58 års ålder föreslås återundersökas för snabb progress vart 3:e-5:e år.

Patienter med PKD1 mutation uppvisar vanligtvis snabbare progress till ESRD än de med PKD2 mutation.

Anmärkning från GU: Även om ADPKD uppvisar variabilitet vid samma mutation får familjehistorik anses ha stor betydelse och ger viktig information om progress (ref 6).

Biverkningar

Före start av behandling skall patienter informeras om biverkningar, övervakningskrav och påverkan på livsstil.

Läkemedlet ger ökad diures och kan ge svåra biverkningar om dehydrering uppstår. Den kraftiga diuresen, som ofta uppgår till 6 liter vid 90/30 mg, kan vid otillräckligt vätskeintag ge hypernatremi.

Behandling skall följas med kontroller av kreatinin och elektrolyter.

Minskat clearance för urat kan ge ökad förekomst av gikt.

Diabetiker skall följas mer noggrant beträffande metabola parametrar.

Reversibel sänkning av GFR vid initiering av behandling kan ses.

Kontraindikationer och biverkningar såsom levertoxicitet och andra skall beaktas av förskrivande läkare som bör ha specialkunskap om ADPKD. Dokumentation av biverkningar skall ske systematiskt.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot läkemedlet

Leverpåverkan före start av behandling

Intorkning

Avflödes hinder (partiellt)

Hypernatremi

Patienter som inte kan svara på törst

Graviditet

Amning

Leverpåverkan

Tolvaptan har i en del fall resulterat i idiosynkratisk höjning av plasmanivåer för ASAT och ALAT samt i enstaka fall höjning av bilirubin. Dessa höjningar har varit reversibla vid snabb utsättning av tolvaptan men utgör en potentiell risk för allvarlig leverskada. Tolvaptan utsättes:

ALAT eller ASAT >8 gånger övre normalgräns

ALAT eller ASAT >5 gånger övre normalgräns i mer än två veckor

ALAT eller ASAT >3 gånger övre normalgräns och totalbilirubin >2 gånger övre normalgräns

ALAT eller ASAT >3 gånger övre normalgräns med bestående symtom på leverskada

Dosering

Initialt ges 45 mg på morgonen och 15 mg till kvällen. Upptitrering till 60/30 och 90/30 mg om det tolereras. Den högre dosen rekommenderas. Behandling avslutas då patienten når ESRD (GFR < 10 mL/min/1.73m²).

Anmärkning från GU: Dosen bör upptitreras till 90/30 mg, om patienten tål detta, för att nå de resultat som redovisats i TEMPO 3:4 studien. Av de 77% av patienterna som fullföljde studien nåddes i genomsnitt en dygnsdos på 95 mg. 55% av de som fullföljde studien tog den höga dosen (120 mg per dag).

Det rekommenderas (från EMA) att följa leverprover en gång per månad de första 18 månaderna och därefter var tredje månad.

Patienter rekommenderas dricka rikligt.

Vid intorkning skall medicinering avslutas.

Allmänt:

Förskrivning av tolvaptan kan göras av erfarna specialister inom njurmedicin. Intern diskussion mellan nefrologer vid insättning rekommenderas. Enheter som använder tolvaptan bör dokumentera användandet för att kunna rapportera till respektive sjukvårdshuvudmans läkemedelsråd. Detta kan även komma till nytta om det beslutas om nationell uppföljning.

Bakgrundsmaterial:

1. European Medicines Agency. Public Assessment Report Jinarc.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002788/WC500187923.pdf (10 November 2015, date last accessed)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002788/human_med_001857.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

2. ERBP guidelines

Gansevoort R, Arici M 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; 3: 337-348

Doi: 10.1093/ndt/gfv456

3. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2407–2418

4. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O 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 Mar 31, 1-13.

5. NT-rådets utlåtande 2017-03-27.

NT-rådets yttrande till landsting och regioner gällande Jinarc (tolvaptan) vid autosomal dominant polycystisk njursjukdom.

6. Barua M, Cil O, Paterson AD et al. Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1833–1838

7. Torres VE, Higashihara E, Devuyst O et al. Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial. *CJASN* 2016; 11: 803-811

8. Dansk Nefrologisk Selskab.

Brug av Tolvaptan (Jinarc) i Danmark med det formål at bremse progression af cysteutvikling og nyreinsufficiens ved ADPKD. Juni 2016

Supplement

NT-rådets yttrande

ERBP guidelines

Gansevoort R, Arici M 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; 3: 337-348
Doi: 10.1093/ndt/gfv456

ERBP riktlinjer - med kommentarer

Den viktigaste kliniska studien som ligger till grund för EMA's beslut är TEMPO 3:4 (*N Engl J Med* 2012; 367: 2407–2418). I denna studie minskas GFR-fallet från 3,70 till 2,72 mL/min/1.73 m²/år.

En kritisk faktor är bestämningen av njurfunktion som skett med eGFR-kreatinin vilket visar variabilitet och känslighet för förändringar i muskelmassa och köttintag vilket påpekats av FDA.

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 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.

As previously described, in ADPKD the genotype provides prognostic information. On average, patients with PKD1 mutations, especially truncating PKD1 mutations, show a significantly faster progression to ESRD than those with PKD2 mutations.

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.

Comment: It has been shown that an ADPKD patient with two first-degree family members reaching ESRD before the age of 58 years has a high sensitivity (75%) and specificity (100%) for being affected by a PKD1 mutation.

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.

Comment: Nearly all cases of liver function test abnormalities occurred during the first 18 months of treatment.

The EMA has therefore advised monitoring of liver function tests on a monthly basis during the first 18 months of treatment and 3 monthly thereafter

Recommendation 8.3:

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

Recommendation 9.1:

We suggest tolvaptan 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 tolvaptan to 60/30 and 90/30 mg when tolerated.

Recommendation 9.3:

We suggest tolvaptan treatment to be discontinued when patients approach ESRD.