Tolvaptan en poliquistosis renal autosómica dominante

Mayo 2021

Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida Nº 828

Tolvaptan en poliquistosis renal autosómica dominante en adultos crecimiento renal rápidamente progresivo vs tratamiento habitual más placebo

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
☐ **Alta**	☐ **Mayor**	☐ **Favorable**
✓ **Moderada***	☐ **Considerable**	✓ **Incierto**†
☐ **Baja**	✓ **Menor****	☐ **No favorable**
☐ **Muy baja / Nula**	☐ **Marginal/Nulo/Incierto**	

La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que no favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores

*Evidencia proveniente de ECAs de moderada calidad (desbalance entre grupo tratado vs placebo)

**El balance beneficio/riesgo es menor dado que depende crecimiento renal rápidamente progresivo y por tasas de eventos adversos reportadas

†El impacto presupuestario incierto dependiente de acuerdo de precio.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Mengarelli C, Garcia Marti S, Alfie V, Argento F, Klappenbach R, Ciappon A, Bardach A, Augustovski F, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. ***Tolvaptan en poliquistosis renal autosómica dominante***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 828, Buenos Aires, Argentina. Mayo 2021. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad sugiere que el uso de tolvaptan (antagonista de la vasopresina) en pacientes adultos con poliquistosis renal autosómica dominante con crecimiento renal rápidamente progresivo, podría retardar dicho crecimiento asociado a los quistes y el consecuente empeoramiento de la función renal. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que reciben la drogan presentan eventos adversos secundarios frecuentes, como acuaresis (aumento de eliminación de agua renal), poliuria, nicturia, sed, polidipsia, sequedad de boca, diarrea y fatiga y otros menos frecuentes, como hepatotoxicidad.

No se encontró evidencia del uso de tolvaptan en pacientes con estadios avanzados de enfermedad renal crónica con filtrados glomerulares menores 30ml/min/1,73 m^2 (estadios previos a la necesidad de terapia de reemplazo renal) ni en pacientes que no cumplan con el criterio de crecimiento renal rápidamente progresivo.

Las guías de práctica clínica identificadas sugieren su uso en adultos menores 50 años con enfermedad renal crónica, filtrado glomerular mayor 45ml/min/1,73m^2 o que tengan una enfermedad que progresa rápidamente (aumento de tamaño y deterioro de función renal) y un volumen renal mayor a 750 ml. Su uso debe realizarse con un seguimiento estrecho por los eventos adversos asociados.

Estudios de costo-efectividad provenientes de países de altos ingresos, sugieren que la tecnología no es costo-efectiva para etapas tempranas de la insuficiencia renal y que la población incluida en los ensayos clínicos no concuerda con la de pacientes con estadios avanzados de enfermedad renal crónica.

TOLVAPTAN IN AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

CONCLUSIONS

Moderate-quality evidence suggests that the use of tolvaptan (vasopressin antagonist) in adult patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with rapid progression of kidney growth might delay this growth associated with cysts and subsequent kidney function worsening. However, most of the patients receiving the drug experience common side effects, such as aquaresis (increase in water clearance), polyuria, nicturia, thirst, polydipsia, dry mouth, diarrhea and fatigue, and other less common ones, such as hepatotoxicity.

No evidence was found on the use of tolvaptan in patients with end-stage chronic kidney disease having glomerular filtration rates lower than 30mL/min/1.73 m² (stages prior to renal replacement therapy requirement) or in patients not meeting the rapid progression kidney growth criterion.

The clinical practice guidelines identified suggest its use in adults under 50 years old, with chronic kidney failure, glomerular filtration rate higher than 45 mL/min/1.73m² or who have a rapidly progressing disease (increased size and kidney function impairment) and a kidney volume higher than 750 mL. It should be used under close follow up of its associated adverse events.

Cost-effectiveness studies from high-income countries suggest that the technology is not cost-effective in early-stage kidney failure and that the population included in clinical trials is not consistent with that of the patients with end-stage chronic kidney disease.

To cite this document in English: Mengarelli C, Garcia Marti S, Alfie V, Argento F, Klappenbach R, Ciappon A, Bardach A, Augustovski F, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. **Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report Nº 828, Buenos Aires, Argentina. May 2021. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La poliquistosis renal es un grupo de enfermedades causadas por mutaciones en un gen único (monogénicas) que lleva al desarrollo de quistes. Los quistes renales se clasifican en quistes hereditarios y adquiridos. Entre las formas hereditarias se describen dos formas: poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) y poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR). Ambas afectan al riñón, hígado y al sistema vascular.[1] En los últimos años (1996) se logró identificar los dos genes para PQRAD, llamados PKD1 y PKD2. Las células renales tienen proteínas PKD localizadas en el cilio/cuerpo basal, de manera que la pérdida de función en ellas o las anormalidades del cilio en el riñón llevan al desarrollo de los quistes (ciliopatías).

La forma PQRAD afecta una de cada 1.000 personas y es la séptima causa de ingreso a diálisis, con una prevalencia de requerimiento de diálisis del 8,7% según el registro de pacientes en diálisis del INCUCAI de Argentina en 2017.[2] Los hijos de padres afectados tienen un 50% de probabilidades de desarrollar la enfermedad. La incidencia anual es de 1.38/100.000 habitantes en Europa y Estados Unidos.[3] 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. La incidencia de insuficiencia renal aumenta con la edad y afecta aproximadamente al 45% de los pacientes mayores de 60 años con PQRAD.[1]

Una característica de esta enfermedad es que presenta distintas velocidades de evolución, aún dentro de una misma familia, que por definición comparten la misma mutación genética. Este hecho, conocido como heterogeneidad alélica, está principalmente determinado por mutaciones somáticas al azar en el alelo sano del gen (*second hit*) y posiblemente también por la influencia de polimorfismos genéticos en otros genes no determinantes.[1] Además de ser una enfermedad genética, tiene un componente importante sistémico que se expresa en incidencias variables de hipertensión arterial, quistes hepáticos, aneurismas cerebrales, infecciones del tracto urinario, nefrolitiasis, dolor abdominal y tumores benignos como los mixomas cardíacos. 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.[4]

La progresión rápida o criterios de crecimiento renal rápidamente progresivo (CRP) estan definidos por el incremento del volumen renal anual entre el 3 a 5 %. Se agrega la detección de gen mutado PKD1, volumen renal (≥1500 ml), hipertensión arterial, edad de inicio de síntomas antes de los 30 años, proteinuria (>1 g/día), alteraciones en la concentración urinaria, hipertrofia del ventrículo izquierdo, hiperuricemia, dislipemia (niveles bajos de HDL-colesterol) e incapacidad de concentración urinaria [5]

Los tratamientos habituales en estos pacientes son sintomáticos y se basan en disminuir la morbi-mortalidad y los síntomas: antihipertensivos, analgésicos, antibióticos, terapia de reemplazo de función renal.[4] El objetivo del tratamiento actual de la poliquistosis renal se orienta a algún tratamiento que logre disminuir el ritmo de proliferación de células quísticas. La dificultad en el desarrollo de tratamientos para la PQRAD es que en las primeras etapas los pacientes están asintomáticos, sin alteraciones de laboratorio por años y recién en las etapas tardías se manifiesta por deterioro de la función renal.[1]

Las etapas tempranas se diagnostican en base de tamizaje de familias diagnosticadas o en base a un hallazgo en resonancias magnéticas y /o ecografías abdomino-renales.[4] El desafío es encontrar marcador precoz de evolución de los quistes cuando el filtrado glomerular (FG) es normal o esta levemente disminuido y comprobar si predicen la evolución posterior a la insuficiencia renal crónica.

Se han propuesto diferentes tratamientos en base a la fisiopatología. Drogas que interfieren en las vías de señalización del AMPc intracelular y activación de mTOR en células como la rapamicina (sirolimus y everolimus) y el octeotride, un análogo de la somatostatina. Todos ellos han disminuido la progresión de la enfermedad en modelos animales, pero no inactivan los genes PKD1 o PKD2 humanos. [1]

Se postula el uso de inhibidores de vasopresina (tolvaptan) para pacientes con poliquistosis autosómica dominante para lograr retrasar la formación de quistes, el aumento del volumen renal y enlentecer el deterioro de la función renal dado que es la única droga que inactiva los genes responsables de esta patología.

2. Tecnología

Tolvaptan 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 tolvaptan por el receptor V2 humano es 1,8 veces superior a la de la AVP nativa. Produce eliminación de agua sin electrolitos (acuaresis). Bloquea el receptor V2R de la hormona antidiureicica (ADH) , disminuyendo los niveles de cAMP en las células quísticas y disminuye la secreción de fluidos al interior del quiste y la proliferación celular.[6]

Se desarrolló como un fármaco para hiponatremia y retención de líquidos. Fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA sus siglas en inglés *Food Drug Administration*) y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA sus siglas en inglés *European Medicine Agency*) en 2009 como antagonista V2 competitivo para el tratamiento de hiponatremia asociada con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis y el síndrome de antidiurético por secreción inadecuada de hormonas antidiurética y en el año 2015 para poliquistosis renal autosómica dominante. Es considerada por ambas agencias como medicamento para enfermedad huérfana. Su uso no está aprobado en pacientes pediátricos.[7,8]

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Argentina (ANMAT) autorizó su uso para el tratamiento de la hiponatremia hipovolémica y euvolémica clínicamente significativa (sodio sérico menor a 125 mEq/l o hiponatremia menos marcada, pero sintomática y resistente a la corrección por restricción de líquidos), incluyendo pacientes con insuficiencia cardíaca y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética en el 2011 y en el 2020 para poliquistosis renal autosómica dominante. [9]

El tolvaptan debe tomarse dos veces al día. La dosis matutina debe ser al menos 30 minutos antes del desayuno y la segunda dosis 8 horas después; comenzando por 60 mg/d hasta alcanzar los 120 mg/d. El efecto adverso más frecuente es acuaresis, hiponatremia y toxicidad hepática.[9]

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de tolvaptan en poliquistosis renal autosómica dominante.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en Tripdatabase, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Poliquistosis autosómica dominante en niños y adultos con o sin compromiso de función renal
Intervención	Tolvaptan
Comparador	Placebo / tratamiento habitual.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: progresión de quistes renales y en otros órganos, progresión de estadio de la insuficiencia renal, tasa de filtrado, tiempo a necesidad de terapia sustitutiva renal, tamaño de masa renal, tasas de hipertensión arterial y otras comorbilidades Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron tres ECAs, dos estudios de cohorte, dos ETS, dos evaluaciones económicas, cinco GPC y 11 informes de políticas de cobertura de tolvaptan en poliquistosis renal autosómica dominante.

5.1 Eficacia y seguridad

A- Tolvaptan en pacientes adultos con Poliquistosis autosómica dominante

Torres y col publicaron en 2012 un ECA (TEMPO 3:4) que incluyo pacientes entre 18 y 50 años con PQRAD con criterios de crecimiento renal rápidamente progresivo (CRP) con volúmenes renal ≥750ml medidos por resonancia magnética nuclear (RMN) y un clearance de creatinina ≥ 60 mL/min. Se estratificaron a los pacientes por presencia o ausencia de hipertensión arterial, clearance de creatinina (< 80 vs. ≥ 80 mL/min), CRP (< 1000 vs. ≥ 1000 mL) y área geográfica, a ser aleatorizados a tolvaptan vs placebo. El tiempo de seguimiento fue de 36 meses. El punto final primario fue el porcentaje de cambio anual de crecimiento renal. También evaluaron un punto final compuesto por el tiempo de empeoramiento de la función renal (una reducción del 25% en el recíproco del nivel de creatinina sérica); dolor de riñón clínicamente significativo que requiera ausentismo laboral, tratamiento farmacológico, empeoramiento de la hipertensión y de la albuminuria. Los resultados fueron analizados por el principio de intención de tratar. De los 683 pacientes que fueron aleatorizados a tolvaptan el 84% completó el estudio (578 pacientes) vs 92% en el grupo placebo. [10,11] El porcentaje medio en cambios CRP por año fue menor en los pacientes tratados con tolvaptan respecto al placebo, de 2,8% por año (IC95%: 2,5-3,1) vs 5,5% por año (IC95%: 5,1-6), respectivamente. El cambio medio de CRP a los tres años fue del 9,6% con tolvaptan frente al 18,8% con placebo (p <0,001). El efecto fue mayor durante el primer año. También se observó este beneficio en los subgrupos analizados. En el análisis de resiltado compuesto, el tolvaptan fue superior al placebo en el análisis del tiempo hasta el primer evento (HR: 0,83; IC95%: 0,72 0,94). Durante tres años, el tolvaptan se asoció con una pérdida más lenta de la función renal que el placebo (HR: 0, 87; IC95%: 0,8–0,97). El aumento de la creatinina sérica media fue de 0,16 mg/dl. con tolvaptan y 0,23 mg/dl con placebo (p <0,001). El cambio anual en la tasa de filtración glomerular estimada. fue - 2,72 ml/min/1,73m^2 por año en el grupo de tolvaptan versus - 3,70 ml/min/1,73m^2 por año en el grupo de placebo (p <0,001). Estos efectos fueron mayores en los pacientes con hipertensión o un CRP ≥ 1500 ml y en pacientes ≥ 35 años. Las tasas de eventos adversos fueron más altas en el grupo tratado (9,5% vs 2,2%) ay la suspensión del tratamiento en la rama tolvaptan fue de 9,5% vs 2,2 % en el primer año. Los eventos adversos (EA) más frecuentes fueron los relacionados a la acuaresis: poliuria, nicturia, sed, polidipsia, sequedad de boca, diarrea y fatiga (30%) y hepato -toxicidad (4,6%)en el grupo tratado.[12]

Los mismos autores (Torres y col) publicaron en el 2017 (TEMPO 4:4) un estudio de extensión de los pacientes tratados con tolvaptan desde la aleatorización en el estudio TEMPO 3:4 (n=557m 2% de pérdidas por EA) vs a los pacientes tratados con placebo en el estudio, a los que se les indico seis meses antes tolvaptan de ingresar al TEMPO4:4 (n 314,11% de EA). El cambio en CRP entre los valores basales del estudio TEMPO 3:4 (tratamiento temprano) vs grupo de tratamiento tardío (placebo) a los 2 años fue 29% vs 31,6%. La diferencia en los valores de CRP fue de -1,79 en el grupo

temprano vs -4,15% en el tratamiento tardío. El retardo del deterioro de la función renal en TEMPO 3: 4 se mantuvo durante 2 años más en TEMPO 4: 4 (3,15 ml/min/1,73 m^2, P <0,001).[13]

Los autores luego realizaron un análisis post hoc (2020) según distintos estadios de función renal (enfermedad renal crónica -ERC 1-3). En el anexo II se detallan los estadios de enfermedad renal crónica. Los cambios en CRP para los estadios ERC1, ERC2 y ERCD3 fueron 5,9%, 7,2% y 11,1% con tolvaptan vs 13,4%, 18,2% y 21,6 % en grupo placebo, respectivamente. El análisis del tiempo hasta el primer evento mostró menos eventos relacionados con la PQRAD por cada 100 personas-año de seguimiento en pacientes tratados con tolvaptan en comparación con pacientes tratados con placebo con ERC1 (HR: 0,83; IC 95%: 0,70-0,98) y ERC 3 (HR: 0,71; IC95%: 0,57-0,893), pero no en ERC 2 (HR: 1,02; IC 95%, 0,85-1,21). Los eventos adversos más frecuentes que se asociaron a la droga fueron los relacionados a la acuaresis (47% con tratamiento temprano vs 50% con tratamiento retrasado), poliuria (41 vs a 55%), nicturia (26 vs 34%) y polidipsia (11 vs 16%) y elevación de enzimas hepáticas (3%). La suspensión de la droga asociada a AE fue de 5% de los pacientes en el grupo que inició tempranamente tolvaptan vs 15% en los iniciadores tardíos (ex placebos).[14]

Este grupo de autores realizo otro ECA (REPRISE;2017) en pacientes con PQRAD con un clearance de creatinina 25 a 65 ml por minuto /1,73 m^2 y una edad entre 18 y 55 años o un clearance de creatinina de 25 a 44 ml por minuto /1,73 m^2 con una edad de 56 a 65 años a ser aleatorizados a tolvaptan (n 683) o placebo (n 687) con un tiempo de seguimiento a los 12 meses. El punto final primario fue el cambio en la tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada desde el inicio hasta el seguimiento. La media de cambio el clearance de creatinina fue –2,34 mL/min/1,73 m^2 en el grupo de tolvaptan y –3,61 mL/min/1,73 m^2 en el grupo placebo (diferencia: 1,27 mL/min/1,73 m^2; IC95%: 0,86–1,68; p < 0,01) al año. El análisis de subgrupos según el sexo, el estadio de la enfermedad renal crónica y edad mostro diferencias significativas a favor del tolvaptan. La incidencia de EA graves fue del 13% en el grupo de tolvaptan y 9% en el grupo de placebo. La incidencia de EA fue del 13% en el grupo de tolvaptan y 9% en el grupo de placebo. la interrupción ocurrió en el 10% del grupo tolvaptan y 2% en grupo placebo por síntomas secundarios a acuaresis y un 2% interrumpió el tratamiento por anomalías en las enzimas hepáticas.[15]

Muto y col publicaron en 2017 un estudio abierto de extensión de los pacientes de Japón que participaron en el estudio TEMPO 3:4 (N 135) con el objetivo de establecer el perfil de seguridad con un seguimiento de 8 semanas. En estos pacientes el aumento CRP fue de 1,3% en el grupo tolvaptan vs placebo 5% (p < 0.001). Esta diferencia entre ambos grupos estima un efecto del 75% a favor del tolvaptan. El 99% de los pacientes presentaron alguna reacción adversa medicamentosa, siendo las más frecuentes sed (77,0%), polaquiuria (57,0%), poliuria (37,8%) e hiperuricemia (14,8%). No hubo reacciones medicamentosas inesperadas. Catorce pacientes (10,4%) experimentaron eventos hepáticos y 5,9% experimentaron aumentos en los niveles séricos de alanina, aminotransferasa o aspartato aminotransferasa mayores a 3 veces los límites superiores de lo normal, entre los 3 y 9 meses después del inicio del tolvaptan, que se recuperó tras la interrupción del fármaco.[16]

Blair publico una revisión narrativa en 2019 donde describe estudios seguimiento retrospectivos de pequeños grupos de pacientes que muestran una tendencia a retardar el deterioro de la función

renal y estiman un efecto de necesidad de 4 años de tratamiento para retrasar un año la necesidad de terapia sustitutiva renal.[17]

B- Tolvaptan en pacientes pediátricos con Poliquistosis autosómica dominante

El tolvaptan no se encuentra aprobado por las agencias regulatorias para su uso en pacientes pediátricos con poliquistosis autosómica dominante. Se encuentra en desarrollo un ECA fase 2-3 y registrado en ClinicalTrials.gov en pacientes menores de 17 años para establecer la efectividad del tolvaptan en niños.[18,19]

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El programa Madre de evaluación de tecnologías del grupo de trabajo de la sociedad española de Farmacia Hospitalaria realizó un informe técnico sobre el uso de tolvaptan en PQRAD (2018). Concluyen que el manejo de la PQRAD es principalmente sintomático, utilizando tratamientos para las distintas manifestaciones y complicaciones a lo largo de la vida, siendo el tolvaptan la única terapia aprobada en esta indicación que retrasa el desarrollo de quistes y el deterioro de la insuficiencia renal asociada a la PQRAD. Recomiendan su uso con un seguimiento frecuente de los pacientes, debido esto a los eventos adversos asociados a la droga, sobre todo en el primer año. Mencionan que no está establecido qué porcentaje mínimo de enlentecimiento del deterioro en la función renal sería indicativo de efectividad del tratamiento, por debajo del cual sería recomendable la suspensión del mismo. Con respecto al impacto presupuestario concluyen que es muy difícil determinarlo por el comportamiento de la enfermedad y que se tendrían que extrapolar datos del crecimiento en el tamaño de los quistes a corto plazo, para llegar a obtener un beneficio en supervivencia y/o calidad de vida a largo plazo.[20]

La agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) en la evaluación del tolvaptan recomiendan que no se lo incluya como tratamiento para retardar la progresión del agrandamiento del riñón en pacientes PQRAD. A pesar de que los beneficios que muestra los estudios TEMPO y REPRISE; la relación y los resultados de importancia clínica, incluida la necesidad de terapia de reemplazo renal, y el grado en que estos cambios se mantienen durante la vida del paciente son inciertos.[21]

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) en su evaluación del tolvaptan concluye que la autorización de comercialización del mismo es para personas con enfermedad renal crónica en etapas 1 a 3 con una enfermedad de progresión rápida, aclarando que no existe una definición de enfermedad que progresa rápidamente; por lo que se podrían excluir grupos de pacientes con ERC 1 y evaluar su uso el subgrupo de personas con los estadios 2 y 3. Desde el punto económico, determinó que no es costo efectivo para pacientes con ERC 1-3 y que los resultados de los estudios TEMPO son limitados, dado que la población incluida no concuerda con la población en la práctica clínica, en donde los pacientes con PQRAD tienen estadios ERC más avanzados. A su vez, dada la alta tasa de eventos adversos asociados al uso de tolvaptan los pacientes deben ser estrictamente vigilados. Sin embargo, concluyen que es el primer tratamiento que ha demostrado tener un impacto específico en la progresión de la PQRAD. El Comité consideró que el ICER (índice de costo-efectividad incremental) más plausible para adultos que tienen estadios 2 a 3 de ERC es

aproximadamente £ 23.500 por QALY ganado, requiriendo un acuerdo de precio con el fabricante para ser costo efectivo en ese país. Recomienda el tolvaptan como una opción para el tratamiento de la PQRAD para retardar la progresión del desarrollo del quiste y la insuficiencia renal solo en adultos con ERC en estadios 2 a 3 al inicio del tratamiento y con evidencia de una enfermedad que progresa rápidamente.[22]

5.3 Costos de la tecnología

El costo del tratamiento mensual del tolvaptan en Argentina es de aproximadamente ARS 554000 (pesos argentinos Octubre/2020), equivalentes a aproximadamente USD 5000 (dólares estadounidenses Abril/2021) a dosis total de 120 mg/día.[23]

El centro de farmacoeconomia de Irlanda (NCPE su sigla en inglés *National Centre Pharmacoeconomics*) realizo un estudio de costo utilidad del uso de tolvaptan utilizando los datos de efectividad del estudio TEMPO y un tiempo de seguimiento de 3 años. Concluyen que el tolvaptan retrasa el deterioro de FG pero no elimina la necesidad de terapia sustitutiva renal con un alto impacto presupuestario vs el tratamiento de sostén, por lo que sugieren no dar cobertura excepto que se realicen acuerdo de precios.[24]

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se encuentra un ejemplo de política de cobertura en caso que su institución decida brindar cobertura a la misma.

El grupo Enfermedad renal: Mejora de los Resultados Globales (KDIGO su sigla en *inglés Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) en un reporte sobre la PQRAD en el 2015 nombran a los antagonistas de vasopresina como probable terapia de tratamiento y anunciaron en el 2020 que se encuentran desarrollando nuevas guías sobre PQRAD.[25]

El grupo de trabajo sobre enfermedades renales hereditarias de Europa (ERA-EDTA su sigla en inglés *European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association*) en sus guías sobre el uso de tolvaptan (2016) sugieren su uso en adultos con PQRAD <50 años con ERC estadios 1-3a (FG > 45 ml/min/1,73 m²) con una enfermedad que progresa rápidamente. No recomiendan indicar tolvaptan en pacientes de 30 a 40 años con ERC estadio 1 (FG > 90 ml/min/1,73 m²) ni en pacientes de 40 a 50 años con ERC estadios 1 o 2 (FG > 60 ml/min/1,73 m²).[5] Definiendo a la progresión rápida como una disminución anual confirmada de la FG ≥5 ml/min/1,73 m^2 en 1 año y/o ≥ 2,5 ml/min/1,73 m^2 por año durante un período de 5 años, un aumento del tamaño renal de más del 5% anual por mediciones repetidas (preferentemente tres o más, cada una en con una separación mínima de 6 meses y mediante resonancia magnética). La indicación del tratamiento y el monitoreo posterior debe ser realizado con especialistas en el manejo de la PQRAD, y recomiendan discutir junto al pacientes el impacto de los eventos adversos. Sugieren comenzar con una dosis de tolvaptan de 45 mg por la mañana y 15 mg por la mañana y por la tarde, luego el aumento de dosis a 60/30 y 90/30 mg cuando se tolera. A su vez, recomiendan su suspensión cuando los pacientes se acercan a la ESR estadio 5D (reemplazo de enfermedad renal)[5]

El NICE, recomienda su uso como una opción para el tratamiento de la enfermedad renal poliquística autosómica dominante en adultos, para retardar la progresión del desarrollo del quiste y la insuficiencia renal solo si tienen enfermedad renal crónica en estadio 2 o 3 al inicio del tratamiento, hay evidencia de una enfermedad que progresa rápidamente y la compañía le proporciona la descuento acordado en el esquema de acceso del paciente.[26]

La Red para Enfermedad renal quística europea de inicio temprano integrado por un grupo internacional de expertos en enfermedad renal poliquística dominante sugieren en los pacientes menores asintomáticos con riesgo de PQRAD una vigilancia continua para la detección de síntomas asociado a la enfermedad tratables o el cribado de diagnóstico inmediato con ecografías (uno o más quistes). Recomiendan las pruebas genéticas para los lactantes sintomáticos de inicio muy temprano de la enfermedad y para niños con antecedentes familiares negativos y enfermedad progresiva. Los antagonistas de la vasopresina no deben ofrecerse de forma rutinaria, pero se puede considerar como uso compasivo (*off-label*) en niños seleccionados.[27]

Las GPC japonesas (2014) y chinas (2020) sugieren el uso de tolvaptan para el enlentecimiento del tamaño renal y mejoría del filtrado glomerular en pacientes con clearance de creatina ≥60 mL/min y un volumen renal mayor a 750 ml. Establecen que se debe controlar la función hepática antes del inicio del tratamiento con tolvaptan y después de 2 y 4 semanas, luego mensualmente durante 18 meses y, a partir de entonces, cada 3 meses. Hacen hincapié en la ingesta de 2 a 3 litros de agua por día para prevenir la deshidratación y una taza luego de cada episodio de nicturia.[16,28]

Los financiadores privados de salud estadounidense (AETNA, Anthem y Cigna) y canadienses dan cobertura al uso de tolvaptan para el tratamiento de la hiponatremia. No mencionan su uso para PQPRAD pero se encuentra incorporado al listado de medicamentos autorizados por Medicare y del sistema de salud público francés.[21,29,30]

Los sistemas de salud latinoamericanos (Argentina, Brasil Colombia, Chile México y Uruguay) no mencionan su cobertura en los listados de drogas autorizadas. No se encuentra incluidos en plan médico obligatorio de Argentina. [31–34]

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	Tolvaptan en PQRAD
Políticas de Cobertura	**ARGENTINA**			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#)[31]	Argentina	2017	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS [35]	Brasil	2020	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar[36]	Brasil	2021	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) [33]	Chile	2019	No
	POS (#)[34]	Colombia	2021	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)[37]	México	2020	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#)[38]	Uruguay	2021	NM*
	OTROS PAÍSES			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) [39]	Alemania	2021	NM
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#)[40]	Australia	2021	NM*
	Provincial Funding Summary [41]	Canadá	2018	No
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [21]	Canadá	2018	No
	Haute Autorité de Santé (HAS) [29]	Francia	2019	Sí
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)[2942]	EE.UU.	2017	Sí
	Aetna[30]	EE.UU.	2021	NM
	Anthem[43]	EE.UU.	2021	NM
	Cigna [44]	EE.UU.	2021	NM
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [22]	Reino Unido	2015	Sí
Guías de práctica	Grupo de trabajo sobre enfermedades renales hereditarias de Europa ERA/EDTA [5]	Europa	2016	Sí
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[22]	Reino Unido	2015	Sí
	Grupo internacional de expertos en enfermedad renal poliquística dominante pediátricos[27]	Europa	2020	Sí**
	Guías Poliquistosis rena autosómica dominante [1628]	Japón/china	2020	Sí

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención de la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM" en color rojo.*

*** en pediatría uso compasivo en niños seleccionados*

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida*: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.*

Proceso de Consulta Pública*. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Tuteur, Sociedad Argentina de Nefrología, Sociedad Argentina de Pediatría, Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.*

Informe de Respuesta Rápida N° 828

Tolvaptan en poliquistosis renal autosómica dominante

Fecha de realización: Mayo 2021

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: http://www.iecs.org.ar/contacto/

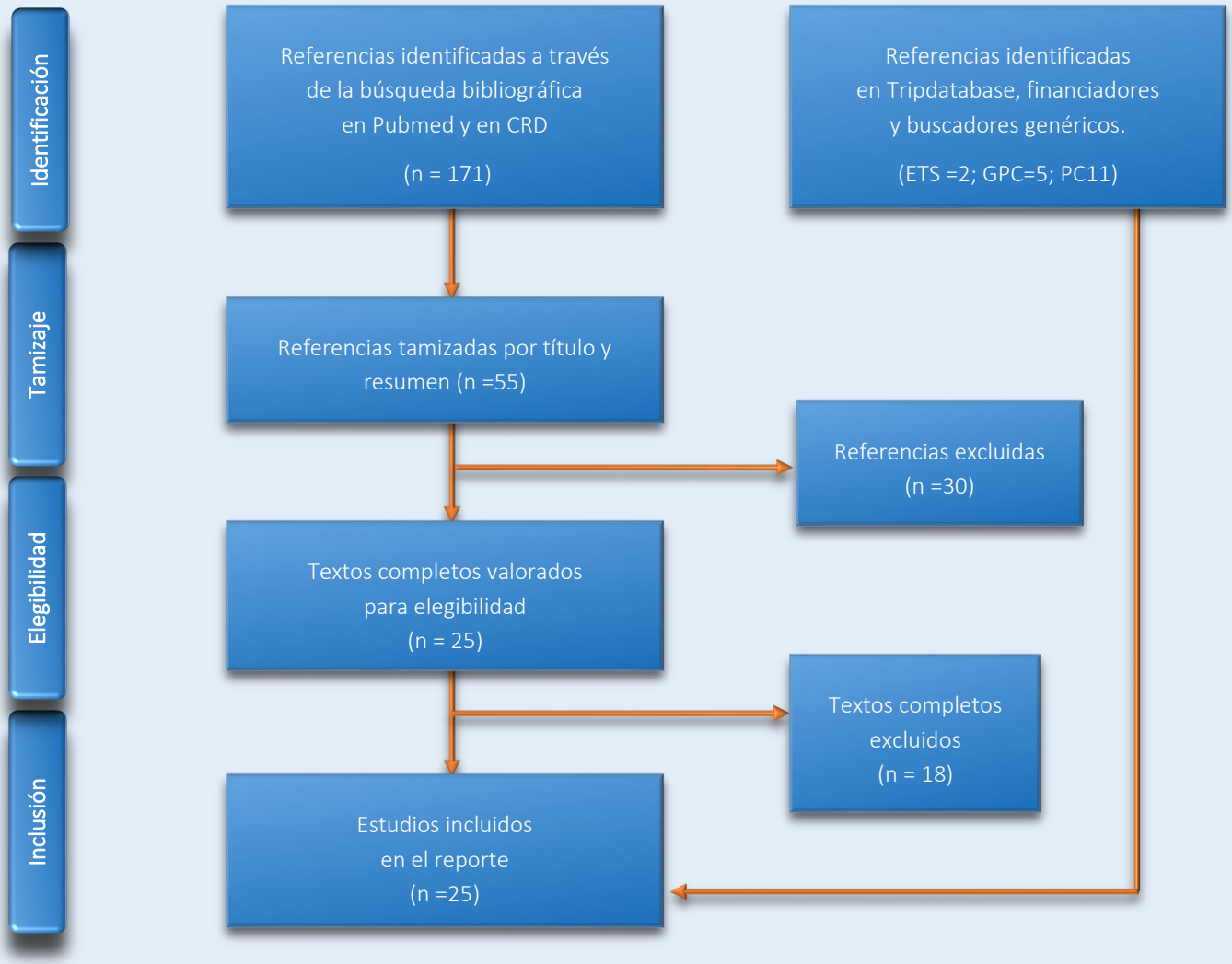
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 20 de marzo 2021. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Tolvaptan[Mesh] OR Samsca[tiab] OR Tolvaptan[tiab]) AND **(Polycystic Kidney Diseases[Mesh] OR** Polycystic Kidney[tiab] OR Polycystic Renal[tiab] OR PQRAD[tiab] OR PDK[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.



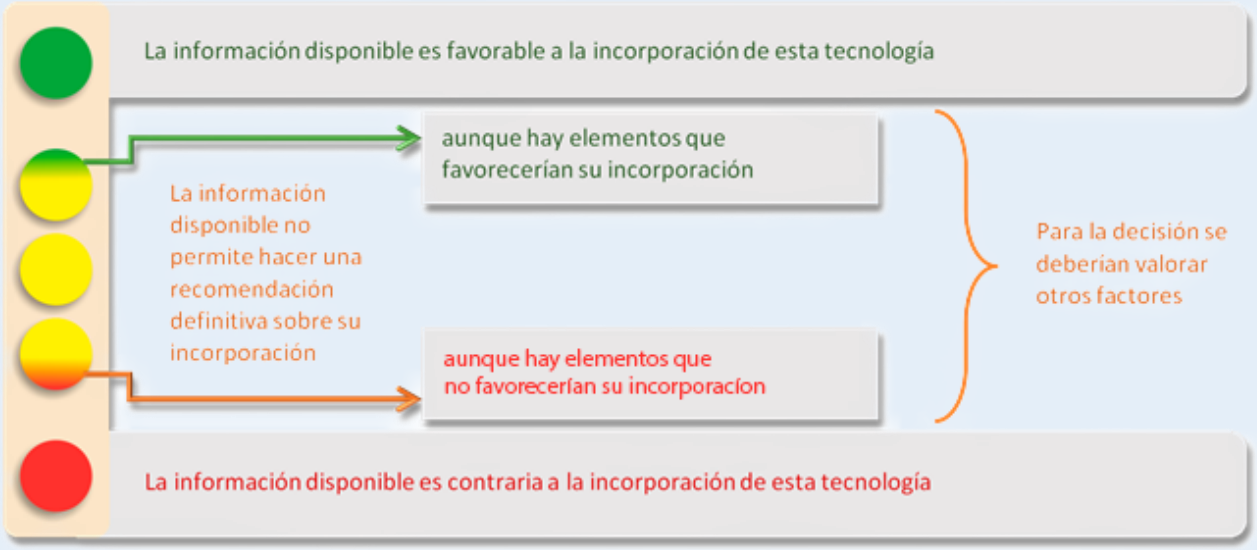
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como "Mayor" pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de "Considerable", esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de "Alta" a "Moderada".

B) Beneficio neto	
Mayor	▪ Sobrevida (RR ≤0,85) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR ≤0,75)
Considerable	▪ Sobrevida (RR >0,85 y ≤ 0,95) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR >0,75 y ≤0,90) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR ≤0,80)
Menor	▪ Sobrevida (RR >0,95 y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR >0,90 y <1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR >0,80 y ≤0,90) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad <0,85 pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto "Considerable" o "Menor" en lugar de "Mayor".

(*continuación*). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato	
C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina **ó** ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] **ó** ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina **ó** ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

Costo-efectivo: se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

[§]***Alto impacto presupuestario: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).***

[¥]***Elevado costo incremental respecto a su comparador: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).***

[£]***Población afectada pequeña: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.***

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 02/2020. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO I. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: *Tolvaptan en poliquistosis renal autosómica dominante en adultos con crecimiento renal rápidamente progresivo*

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.

SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Ej: *Pacientes adultos (18-50 años) con enfermedad renal poliquística autosómica dominante (PQRAD), que presenten estas cuatro condiciones:*

- Diagnóstico de PQRAD confirmada por Resonancia Magnética nuclear o ecografía renal y/o
- Diagnóstico genético (análisis mutacional de PKD1, PKD2, GANAB y DNAJB) en
  * Paciente donante vivo potencial de una familia con PQRAD
  o
  * Pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD, con diagnóstico clínico incierto
- Filtración glomerular >45ml/ min/1,73 m2
- Nefromegalia importante, determinada por:
  - volumen renal total ajustado>1000 ml, ó
  - longitud 16,7 cm renales> en la RM; > 16,8 cm en la ecografía.
- Signos de riesgo elevado de progresión rápida que justifiquen el tratamiento según guías ERA/EDTA

DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Ej:

- Administrar dos veces al día,
- Dosis inicial de tolvaptan es de 60 mg al día con un régimen de dosis dividida de 45 mg (3 comprimidos recubiertos de 15 mg) al levantarse antes de desayunar + 15 mg ocho horas después.
- La dosis inicial se puede incrementar hasta un régimen de dosis dividida de 90 mg [60 mg (2 comprimidos recubiertos de 30 mg) + 30 mg] al día y, a partir de ahí, a un régimen de dosis dividida de 120 mg [90 mg (3 comprimidos recubiertos de 30 mg) + 30 mg] al día.
- El ajuste de dosis debe ser semanal para asegurar la ausencia de baja tolerancia a dosis altas como consecuencia de un incremento demasiado rápido.
- La dosis se podrá reducir dependiendo de la tolerancia. Los pacientes deben mantener la dosis más alta que puedan tolerar

REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Ej: Para la cobertura de los tratamientos con antagonistas de vasopresina el paciente deberá cumplir con los siguientes requisitos: Documentación de diagnóstico de Poliquistosis renal autosómica dominante criterios de progresión de deterioro de función renal y crecimiento renal evaluado durante un año antes de pedido por RMN (cada seis meses), historia natural y estadificación de la enfermedad; antecedentes de tratamiento previo; estudios adicionales: Test genéticos.

Anexo II. Clasificación de la enfermedad renal crónica

GRADO	Índice de Filtrado Glomerular (ml/min/1,73 m^2)	Términos
1	≥90	Normal
2	60-89	Disminución leve
3a	45-59	Disminución leve a moderada
3b	30-44	Disminución moderada a severa
4	15-29	Disminución severa
5	<15	Falla renal

Anexo III Tipos de Quistes Renales

Enfermedad hereditaria:

1. Enfermedad renal poliquística autosómica dominante.
2 . Enfermedad renal tubulointersticial autosómica dominante (ADTKD)
3. Complejo de esclerosis tubular.
4. Enfermedad de Von Hippel-Lindau.

Enfermedad no hereditaria:

1. Enfermedad renal quística adquirida.
2. Riñón esponjoso medular.
3. Enfermedad quística renal localizada.
4. Riñón displásico multiquístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín Rodolfo S, Fraga Adriana R, Fragale Guillermo, Cestari Jorge MMF, Arrizurieta Elvira APJ. Vista de Tratamientos específicos en poliquistosis renal autosómica dominante. Una biología compleja y una enfermedad de larga duración. *Nefrol diálisis y Traspl*. 2011;31. https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/252/254. Accessed March 25, 2021.
2. Marinovich Carlos Lavorato Liliana Bisigniano Daniela Hansen Krogh Eduardo Celia Viviana Tagliafichi Guillermo Rosa Diez Alicia Fayad Verónica Haber S, Krogh HD, Diez RG. Registro Argentino de Diálisis Crónica 2017 Informe 2018 Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) Sociedad Argentina de Nefrología (SAN) Autores: Referencia sugerida para este Informe. https://www.cadradialisis.org.ar/registro.php. Published 2020. Accessed March 25, 2021.
3. Ars E, Bernis C, Fraga G, et al. *POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE GUÍAS CLÍNICAS ESPAÑOLAS*. www.cebm.net/?o=1025. Accessed March 22, 2021.
4. Nefrologia SE de. Poliquistosis Renal Autosómica Dominante. GUÍASESPAÑOLAS ACTUALIZACIÓN 2020. file:///C:/Users/cecilia.mengarelli/AppData/Local/Temp/nefrologia-dia-8.pdf. Published 2020. Accessed April 11, 2021.
5. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, et al. NDT Perspectives 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 Transpl*. 2016;31:337-348. doi:10.1093/ndt/gfv456
6. Hannah Blair. Tolvaptan: A Review in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Drugs*. 2019;79(3):303-313. doi:10.1007/s40265-019-1056-1
7. Food and Drug Administration. Tolvaptan -. https://search.usa.gov/search?query=tolvaptan&affiliate=fda1. Published 2015. Accessed April 6, 2021.
8. *European Medicines Agency (EMA). London Http://Www.Ema.Europa.Eu/Ema/. Accessed Dec 10, .* Vol 2017 SRC.; 2020.
9. Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. Tolvaptan. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2019/Dispo_MSYDS_1444-19.pdf. Published 2020. Accessed April 6, 2021.
10. Casteleijn NF, Blais JD, Chapman AB, et al. Tolvaptan and Kidney Pain in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Secondary Analysis From a Randomized Controlled Trial on behalf of the TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes) 3:4 Trial Investigators *. doi:10.1053/j.ajkd.2016.08.028
11. 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. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(5):803-811. doi:10.2215/CJN.06300615
12. Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, et al. Article Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:803-811. doi:10.2215/CJN.06300615
13. 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*. 2018;33(3):477-489. doi:10.1093/ndt/gfx043
14. Guerra-Torres XE, Peña Esparragoza J, Perez Fernandez M, et al. Safety and Tolerability of Tolvaptan in an Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Spanish Cohort: A Real-World Experience. *Cureus*. 2020;12(9). doi:10.7759/cureus.10207
15. Edwards ME, Chebib FT, Irazabal M V., et al. Long-term administration of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(8):1153-1161. doi:10.2215/CJN.01520218
16. Horie S, Mochizuki T, Muto S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for polycystic kidney disease 2014. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20. doi:10.1007/s10157-015-1219-7
17. Blair HA. Tolvaptan: A Review in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Drugs*. 2019;79(3):303-313. doi:10.1007/s40265-019-1056-1

18. Testa F, Magistroni R. ADPKD current management and ongoing trials. *J Nephrol*. 2020;33(2):223-237. doi:10.1007/s40620-019-00679-y
19. ClinicalTrials.gov. Safety, Pharmacokinetics, Tolerability and Efficacy of Tolvaptan in Children and Adolescents With ADPKD (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease) - Full Text View -. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02964273?term=tolvaptan+in+children&draw=2&rank=1. Published 2021. Accessed April 10, 2021.
20. Hospitalaria SE de F. Guía práctica asociada al programa MADRE. https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?option=com_content&view=article&id=11&Itemid=13. Published 2016. Accessed April 11, 2021.
21. CADTH; (CADTH rapid response report: summary with critical. Tolvaptan. https://www.cadth.ca/tolvaptan-7. Published 2018. Accessed April 11, 2021.
22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tolvaptan for treating autosomalolvaptan for treating autosomaldominant polydominant polycystic kidnecystic kidney diseasey disease. https://www.nice.org.uk/guidance/ta358/resources/tolvaptan-for-treating-autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease-pdf-82602675026629. Published 2015. Accessed April 11, 2021.
23. Ministerio de Economía. Banco de la Nacion Argentina. https://www.bna.com.ar/. Published 2021. Accessed April 11, 2021.
24. National Centre, Pharmacoeconomics. Tolvaptan. http://www.ncpe.ie/?s=tolvaptan&x=0&y=0. Published 2013. Accessed April 11, 2021.
25. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) – KDIGO. https://kdigo.org/guidelines/autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease-adpkd/. Accessed April 10, 2021.
26. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Chronic kidney disease in adults: assessment and management. *cg182 London httpswwwniceorgukguidancecg182 Accessed Dec 10*. 2020;2014 SRC.
27. Schaefer F, Mekahli D, Emma F, et al. Tolvaptan use in children and adolescents with autosomal dominant polycystic kidney disease: rationale and design of a two-part, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2019;178(7):1013-1021. doi:10.1007/s00431-019-03384-x
28. Mei C-L, Xue C, Yu S-Q, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in China. *Kidney Dis*. 2016;6:144-149. doi:10.1159/000506288
29. Francia. Haute Autorité de Santé. Francia. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984249/fr/jinarc-tolvaptan. Published 2021. Accessed April 11, 2021.
30. Aetna. Tolvaptan. http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2017/CV/samsca.html. Published 2021. Accessed April 10, 2021.
31. Programa M. *Dico Obligatorio (PMO). Argentina: Ministerio de Salud de La Nacion.* Vol 2004 SRC.; 2020.
32. Comissão Nacional de Incorporacão de Tecnologias no SUS (CONITEC). Comissão Nacional de Incorporacão de Tecnologias no SUS (CONITEC). http://conitec.gov.br/. Published 2021. Accessed April 10, 2021.
33. AUGE. Superintendencia de Servicios en Salud CHILE. http://www.supersalud.gob.cl/consultas/667/w3-article-4605.html. Published 2021. Accessed April 10, 2021.
34. Ministerio de Salud Colombia. No Title. http://pospopuli.minsalud.gov.co/paginas/HomeMedicamentos.aspx.
35. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS. Contribuições da Consulta Pública - Formulário Experiência ou Opinião - Terapia-alvo para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático -. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2019/CP_CONITEC_85_2019_Experiencia_Opiniao_Terapia-alvo_para_o_tratamento_de_primeira_linha_do_melanoma_avanado_no-cirrgico_e_metasttico.pdf. Published 2020. Accessed June 25, 2020.
36. ANS. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) Brasil. http://www.ans.gov.br/. Date Accessed November . Published 2021. Accessed March 15, 2021.
37. Ministerio de salud de Mexico. *CUADRO BÁSICO Y CATÁLOGO DE MEDICAMENTOS CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL COMISIÓN INTERINSTITUCIONAL DEL*.; 2021. moz-extension://eb7f7877-5cb1-492d-bbeb-3f6f93c564d2/enhanced-reader.html?openApp&pdf=http%3A%2F%2Fwww.csg.gob.mx%2Fdescargas%2Fpdf%2Fpriorizacion%2Fcuadro-basico%2Fmed%2Fcatalogo%2F2016%2FEDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf. Accessed March 16, 2021.
38. Fondo Nacional de Recursos - Uruguay. Normativa de Cobertura. Formulario Terapeútico de Medicamentos. http://www.fnr.gub.uy/quienes_son_beneficiarios. Published 2021. Accessed April 10, 2021.
39. Alemania. Benefit Assessment of Medicinal Products - Gemeinsamer Bundesausschuss. https://www.g-ba.de/english/benefitassessment/. Published 2021. Accessed March 15, 2021.

40. PBAC. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme). https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac. Published 2021. Accessed April 11, 2021.
41. Provincial Funding Summary. Disclaimer:The Rapid ResponseService is an inf ormation service f or those involved in planning and providing health care in Canada. Rapid responses are based on a limited literature search and are not comprehensive, systematic review s. The intent is to. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2016/RC0810 Sevelamer Final.pdf. Published 2016. Accessed January 27, 2020.
42. Centers for Medicare and Medicaid Services.
43. Anthem. Anthem. https://www.anthem.com/. Published 2021. Accessed April 10, 2021.
44. CIGNA. CIGNA. Medical Coverage Policy. https://www.cignaglobal.com/search?query=ADPK. Published 2021. Accessed March 24, 2021.