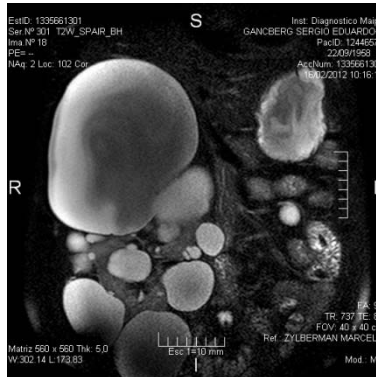


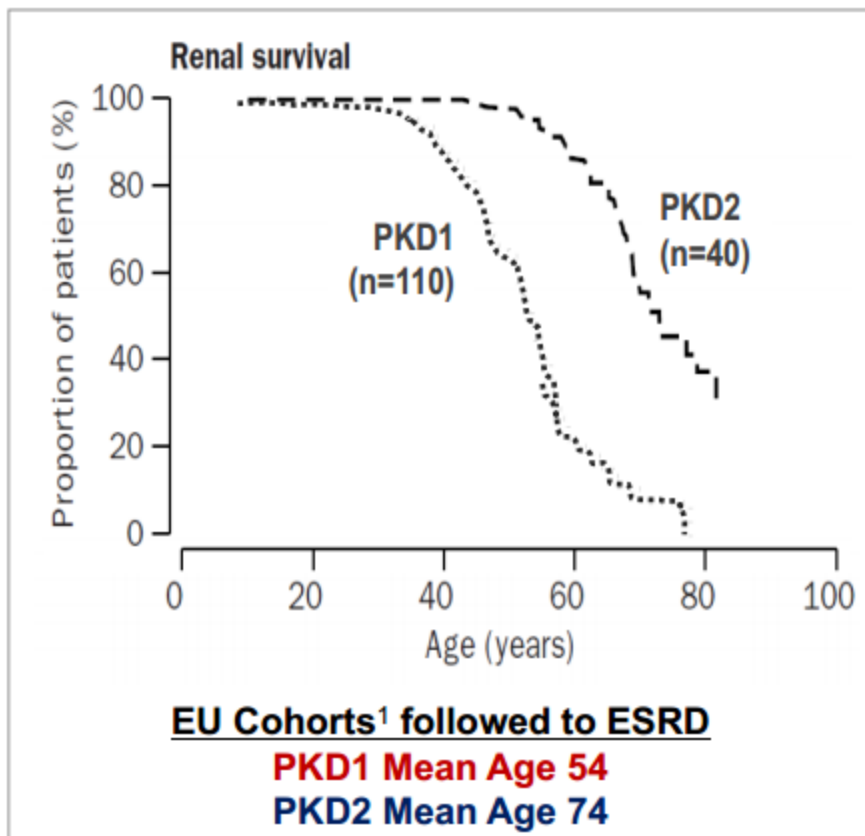
# Pronóstico y Tratamiento de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante

## ¿Podemos empezar a ser optimistas?



¿Se puede establecer un pronóstico de comienzo de diálisis/trasplante renal en un paciente individual?

**NO EN SUS PERIODOS INICIALES**



Una proporción mínima de pacientes desearía saber su “identidad” PKD1 o PKD2 y comprenden el concepto de heterogeneidad genética.

¿Entraré yo en diálisis o necesitaré un trasplante renal en el futuro?

¿Entraré yo en diálisis o necesitaré un trasplante renal en el futuro?

...y si es así... ¿a qué edad me pasará esto?

¿Entraré yo en diálisis o necesitaré un trasplante renal en el futuro?

...y si es así... ¿a qué edad me pasará esto?

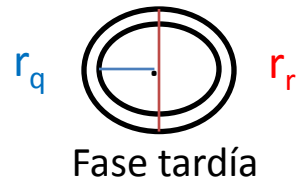
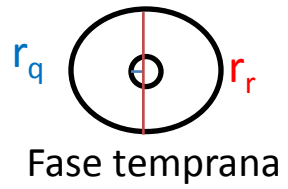
¿...si yo “venía bien con mi creatinina, por qué comenzó a aumentar de repente...?”

¿Entraré yo en diálisis o necesitaré un trasplante renal en el futuro?

...y si es así... ¿a qué edad me pasará esto?

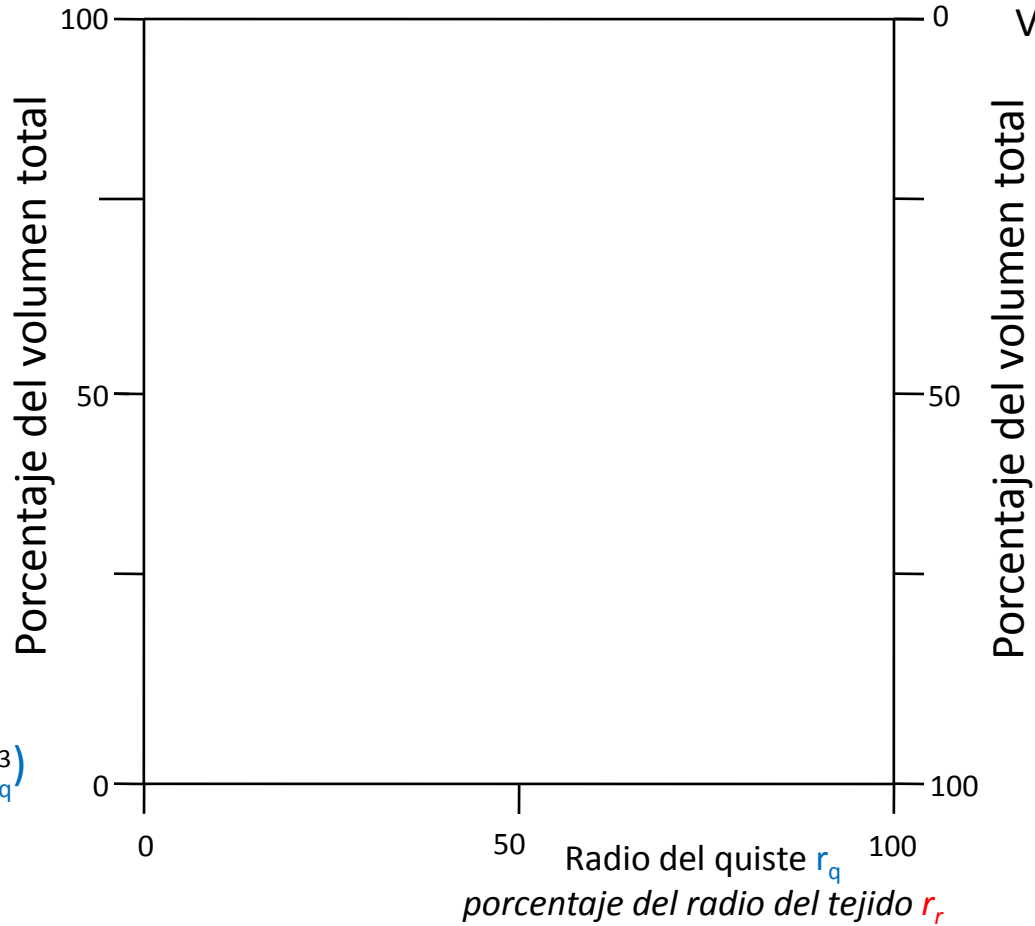
¿...si yo “venía bien con mi creatinina, por qué comenzó a aumentar de repente...?

¡...no puede ser que haya caído tan rápido la función renal si mi creatinina no ha variado tanto..!



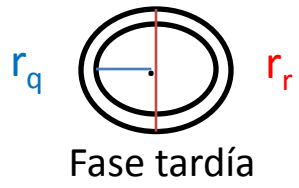
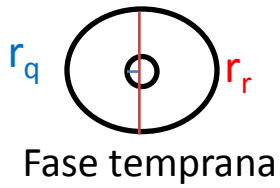
Volumen de  
tejido residual

Volumen del  
quiste



$$\frac{4}{3} \pi (r_r^3 - r_q^3)$$

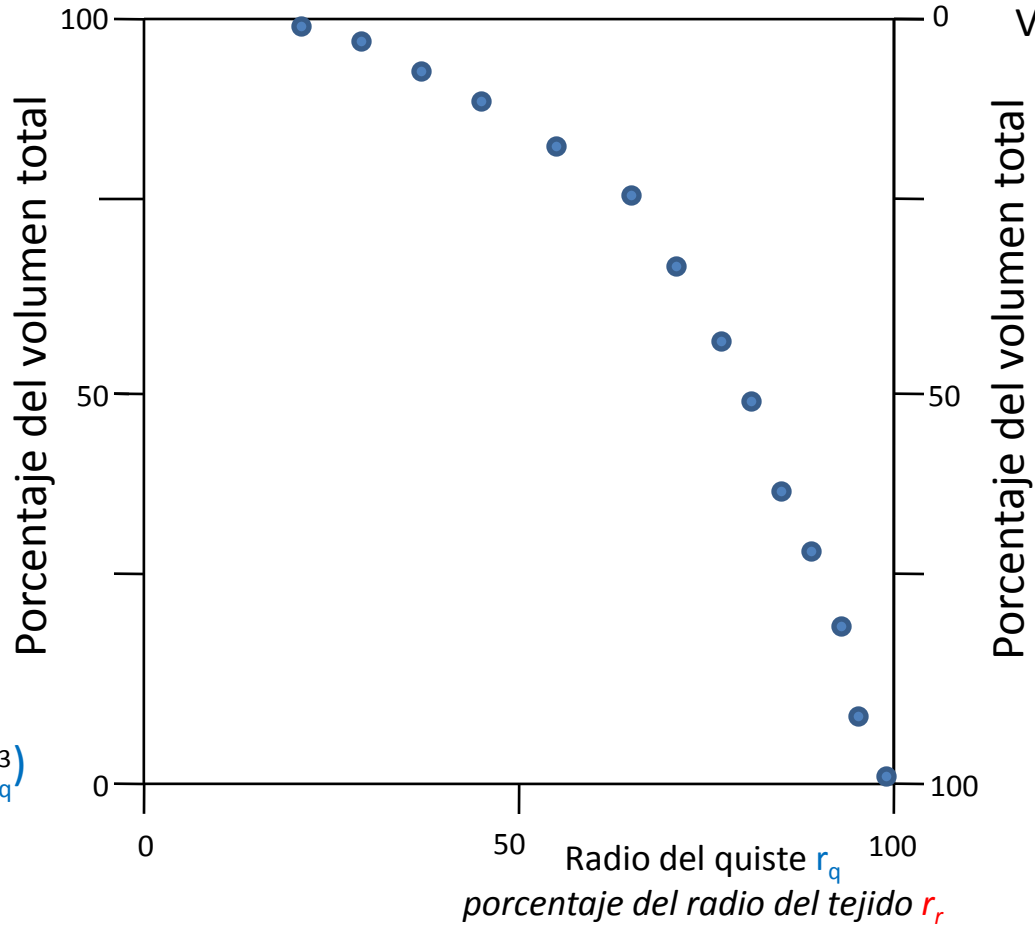
$$\frac{4}{3} \pi r_q^3$$





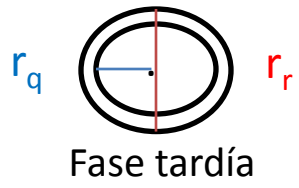
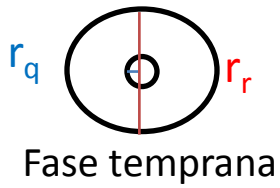
Volumen de tejido residual

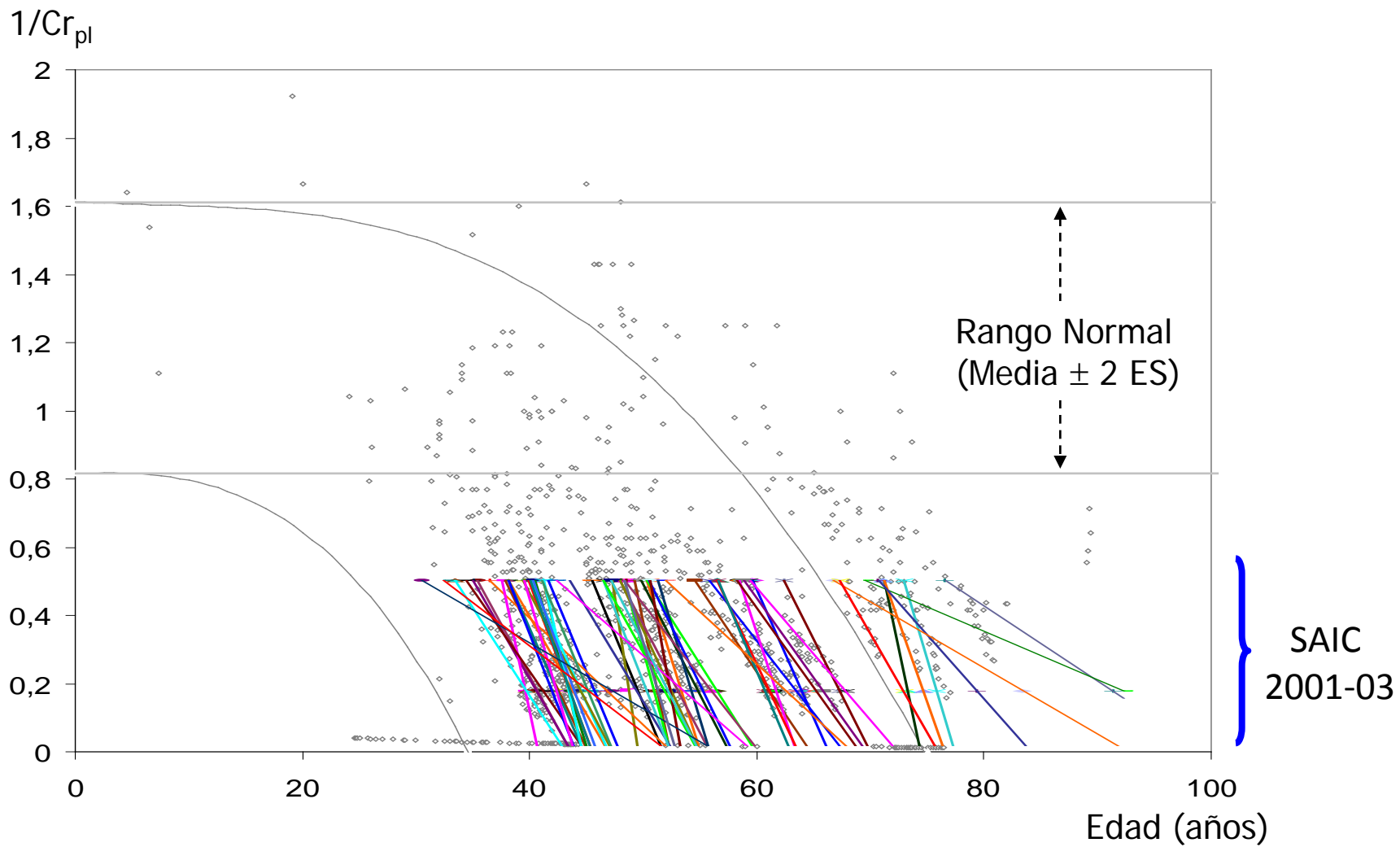
Volumen del quiste



$$\frac{4}{3} \pi (r_r^3 - r_q^3)$$

$$\frac{4}{3} \pi r_q^3$$





¿Qué síntoma o signo evolutivo elijo para juzgar si la gravedad de la enfermedad progresa y es influenciada por algún tipo de tratamiento?

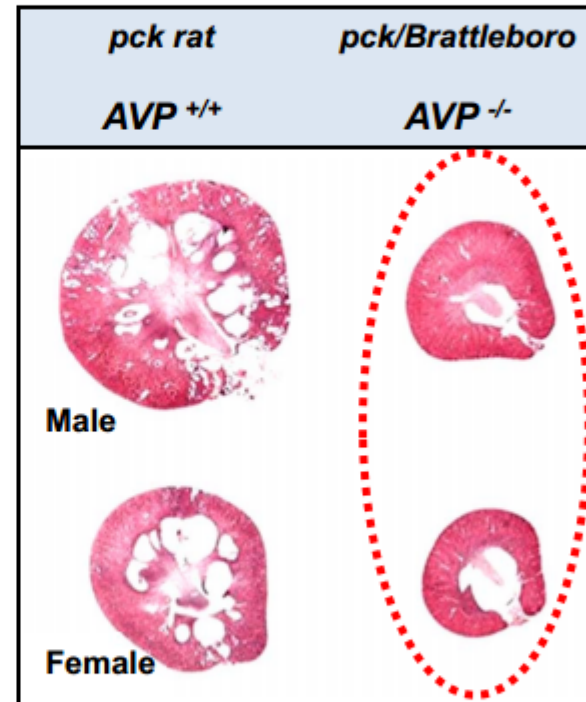
## Vasopressin is

- The major stimulus of cAMP production in collecting duct and distal nephron
- Constantly present in circulation acting on kidney
- Associated with disease progression in ADPKD patients



## Vasopressin is

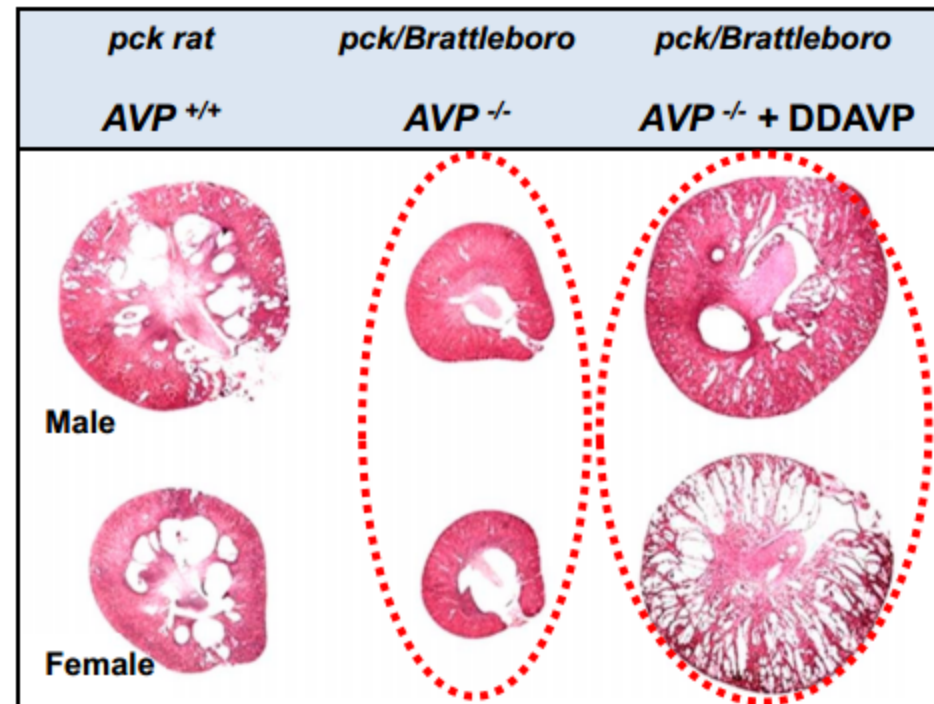
- The major stimulus of cAMP production in collecting duct and distal nephron
- Constantly present in circulation acting on kidney
- Associated with disease progression in ADPKD patients



Reif *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2011; Wang. *JASN* 19:102-108, 2008; Meijer, E. *Kidney Blood Press Res* 34:235–244, 2011

## Vasopressin is

- The major stimulus of cAMP production in collecting duct and distal nephron
- Constantly present in circulation acting on kidney
- Associated with disease progression in ADPKD patients



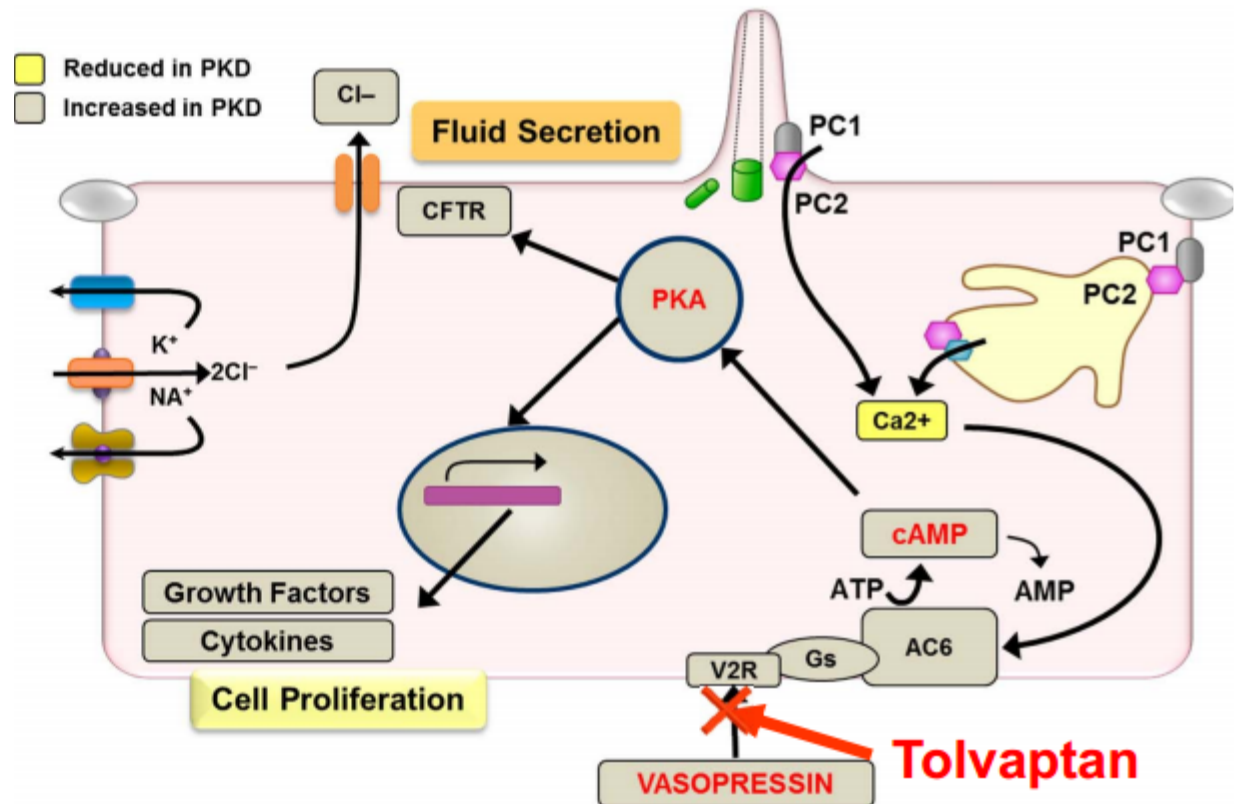
Reif *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2011; Wang. *JASN* 19:102-108, 2008; Meijer, E. *Kidney Blood Press Res* 34:235-244, 2011

# Fundamentos para el uso de Tolvaptan en ADPKD

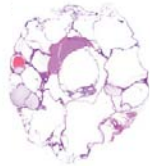
Reduce en forma consistente la severidad en modelos animales

Reduce la proliferación celular y la secreción en quistes humanos ex-vivo

El target selectivo sobre el receptor V2 limita los potenciales efectos colaterales.



**¿Qué ocurre con el tratamiento con OPC-31260,  
inhibidor del receptor  $V_2$  de la vasopresina?**



**SIN TRATAMIENTO**



**CON TRATAMIENTO**

**Vicente E Torres<sup>1</sup>, Xiaofang Wang<sup>1</sup>, Qi Qian<sup>1</sup>, Stefan Somlo<sup>2</sup>, Peter C Harris<sup>1</sup> & Vincent H Gattone II<sup>3</sup>. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease *Nature Medicine* 10, 363 - 364 (2004)**



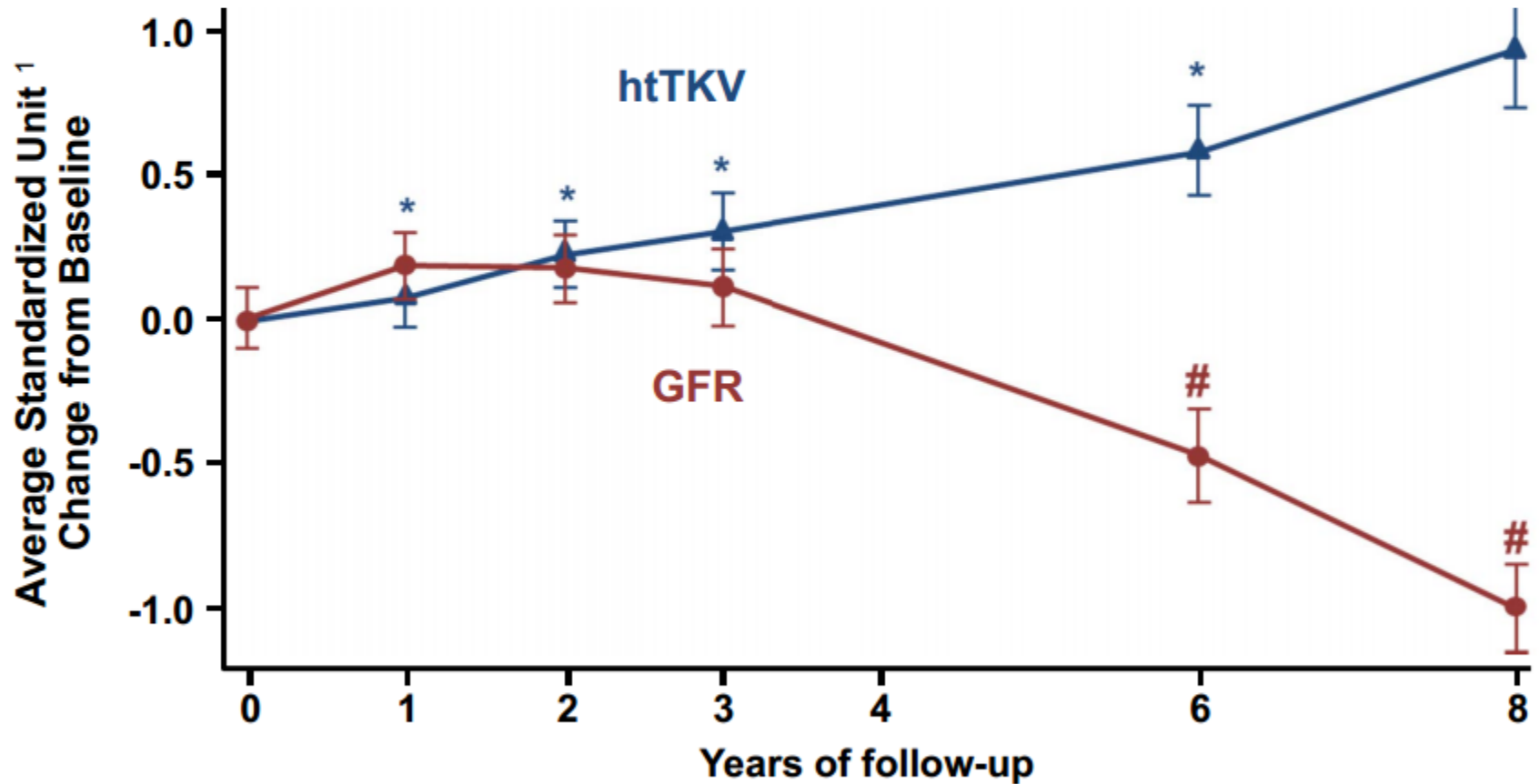
## ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

- 1 Daño renal  $\dagger \geq 90$  con FG normal
- 2 Daño renal  $\dagger$  con FG 60-89 ligeramente disminuido
- 3 FG moderadamente 30-59 disminuido
- 4 FG gravemente disminuido 15-29
- 5 Fallo renal  $< 15$  ó diálisis

## ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

- 1 Daño renal  $\dagger \geq 90$  con FG normal
- 2 Daño renal  $\dagger$  con FG 60-89 ligeramente disminuido
- 3 FG moderadamente 30-59 disminuido
- 4 FG gravemente disminuido 15-29
- 5 Fallo renal  $< 15$  ó diálisis

# El cambio en el volumen renal precede al cambio de la función renal



$p < 0.05$  for htTKV change from baseline; #  $p < 0.05$  for GFR change from baseline; htTKV=Height-adjusted total kidney volume; <sup>1</sup> Percent Change Standardized to a common unit; NIH CRISP Studies; Chapman CJASN 7:479, 2012

Consortium for Radiologic Imaging studies of  
Polycystic Kidney Disease  
(CRISP)

Estudio observacional para determinar marcadores de progresión de ADPKD

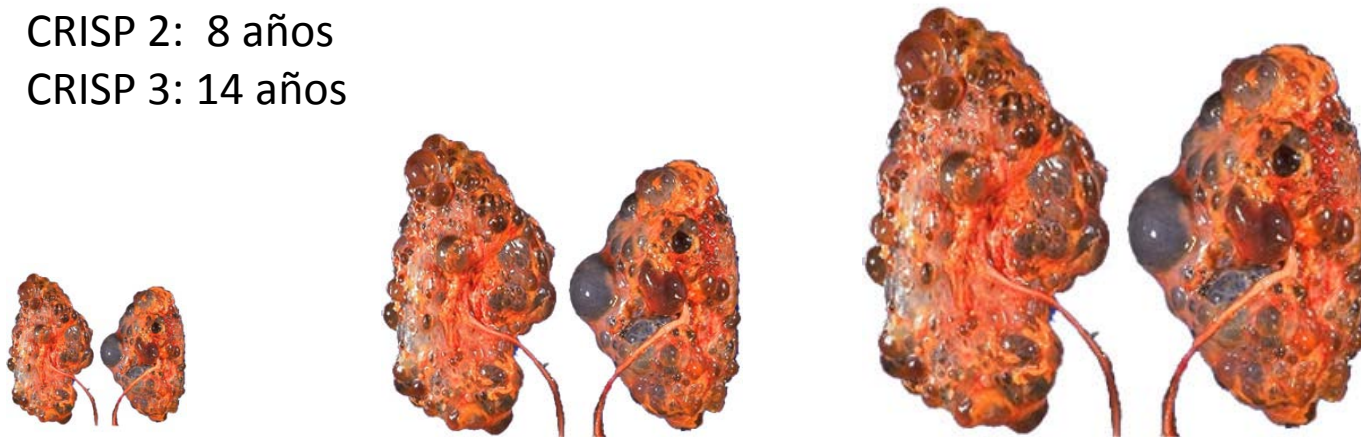
241 pacientes con ADPKD entre 15-45 años con clearance de creatinina  $\geq 70$  ml/min y 2/3 de los pacientes en riesgo de progresión de la enfermedad

Tiempo de seguimiento

CRISP 1: 3 años

CRISP 2: 8 años

CRISP 3: 14 años



# Puntos Finales en el estudio 251

- Punto Final (*endpoint*) primario

Promedio anualizado de cambio en el volumen renal total

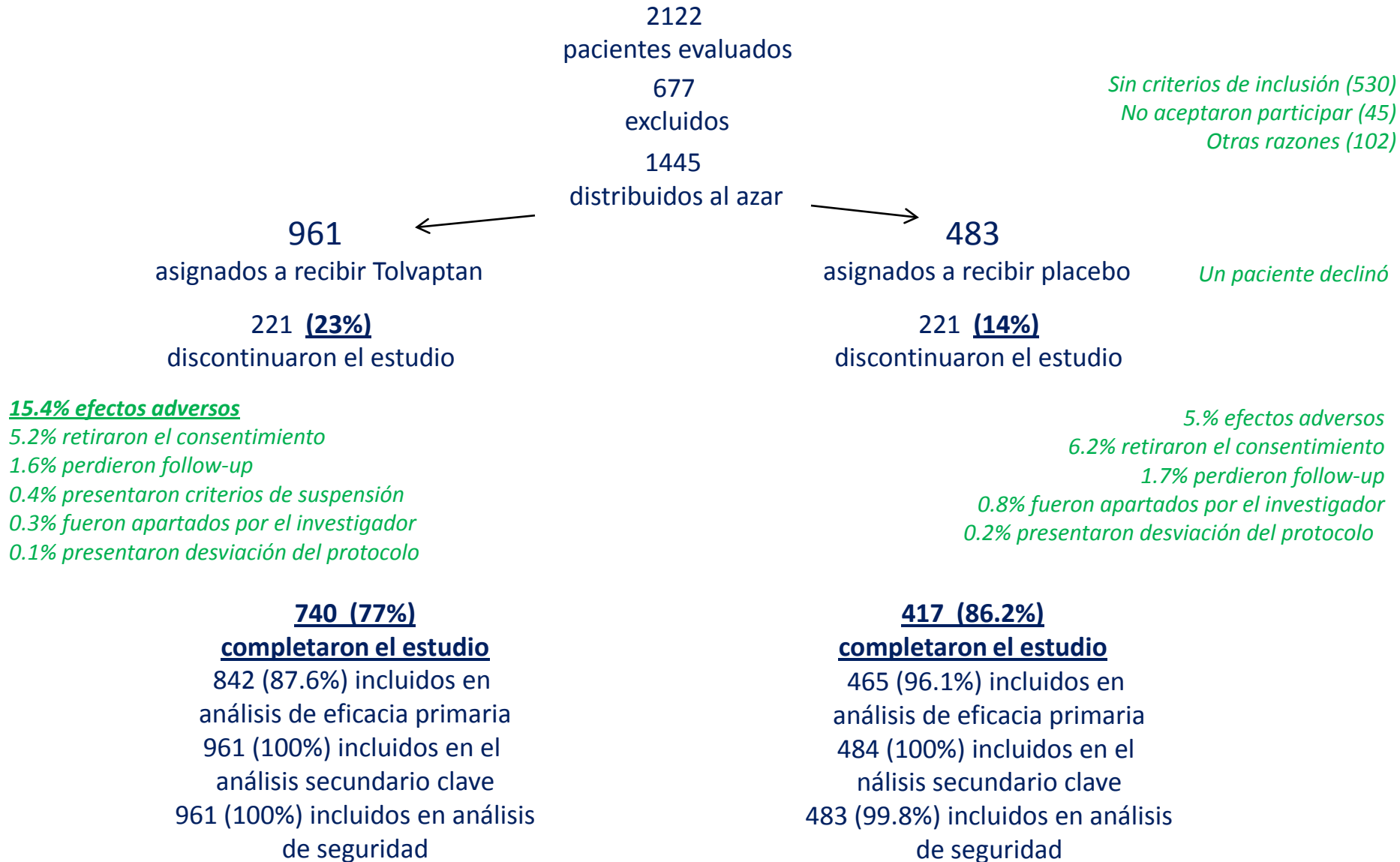
- Primer punto final secundario

Tiempo transcurrido hasta múltiple eventos de progresión clínica, como dolor renal clínicamente significativo, desmejoramiento de la función renal, aparición o agravamiento de hipertensión arterial o aparición o agravamiento de microalbuminuria

- Segundo punto final secundario

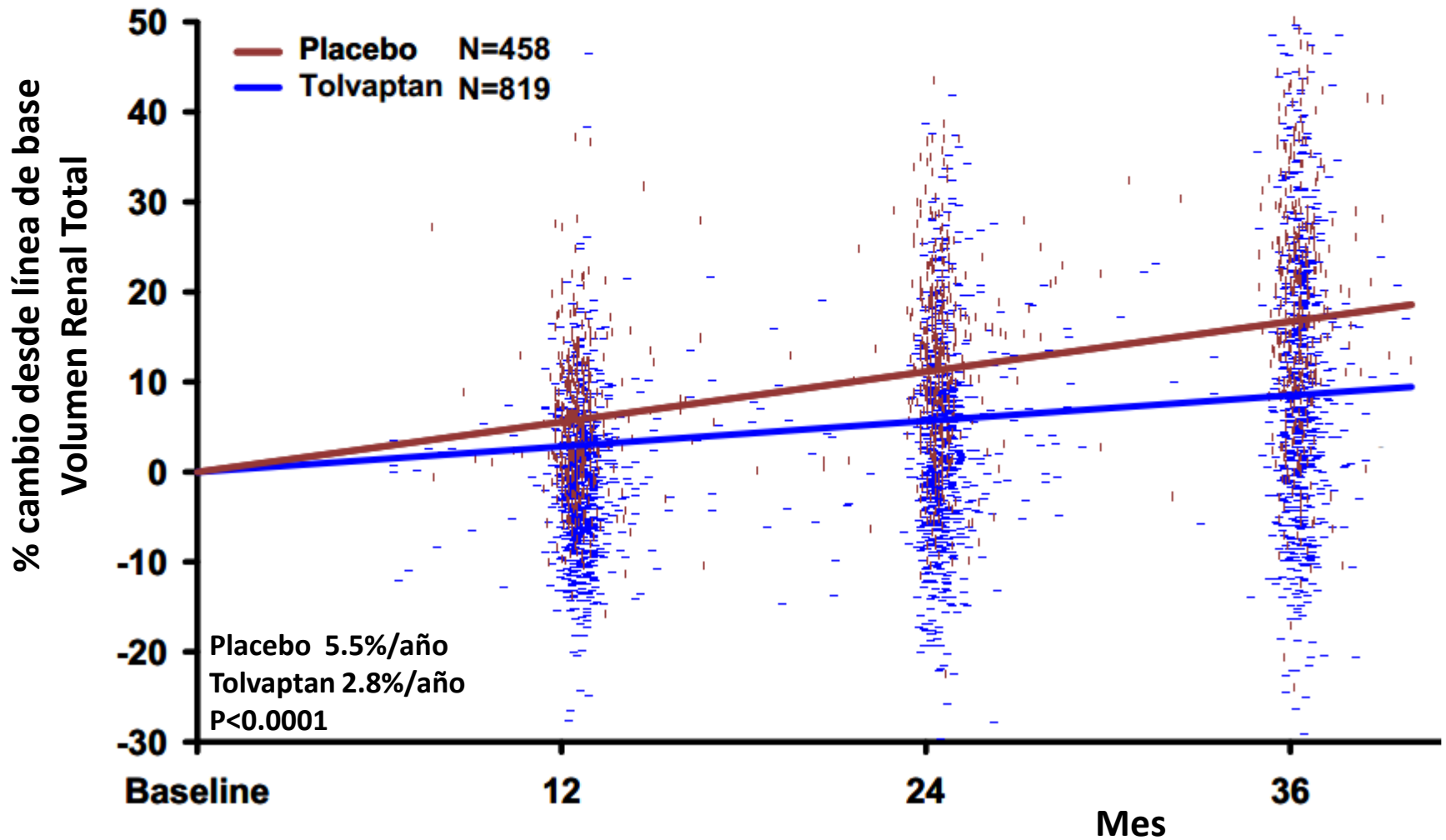
Declinación de la función renal (cambio anualizado en la función renal, medida por la creatinina sérica).

# ENROLAMIENTO DE PACIENTES Y RESULTADOS (OUTCOME)



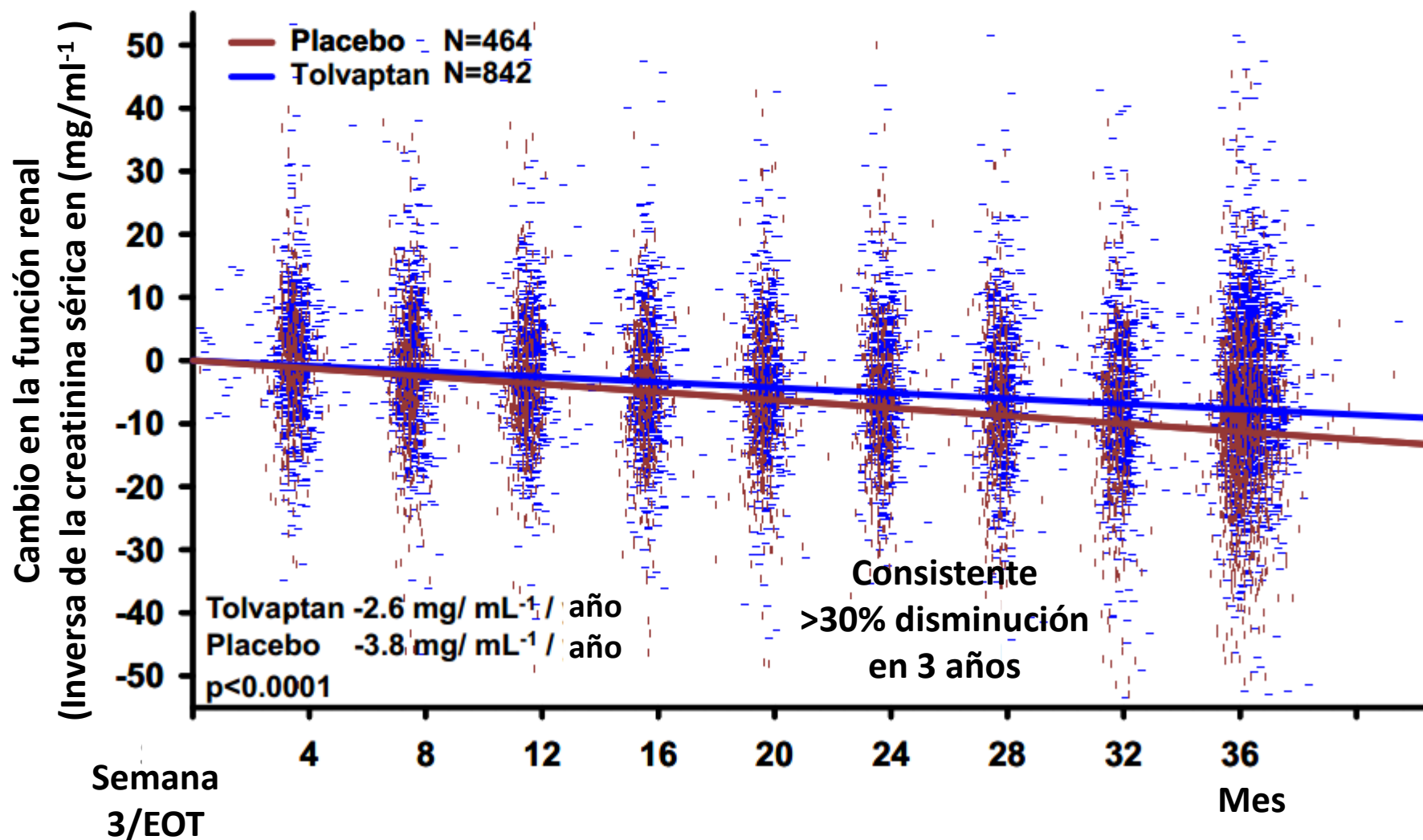
## PUNTO FINAL PRIMARIO

### TOLVAPTAN DISMINUYE EL CRECIMIENTO DE LOS QUISTES



## PUNTO FINAL SECUNDARIO

### TOLVAPTAN DISMINUYE LA DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL





EFFECTOS ADVERSOS MÁS COMUNES  
Y  
EVENTOS ADVERSOS SERIOS

23.0% del grupo con Tolvaptan abandonó el estudio vs.  
13.8% del grupo sin Tolvaptan

Eventos adversos más comunes en el grupo con Tolvaptan

|             | Grupo Tolvaptan<br>(N=961) | Grupo Placebo<br>(N=483) |
|-------------|----------------------------|--------------------------|
| Sed         | 55.3%                      | 20.5%                    |
| Poliuria    | 38.3%                      | 17.2%                    |
| Nocturia    | 29.1%                      | 13.0%                    |
| Polaquiuria | 23.2%                      | 5.4%                     |
| Polidipsia  | 10.4%                      | 3.5%                     |

Eventos adversos serios más comunes en el grupo con Tolvaptan

|               |      |      |
|---------------|------|------|
| Elevación GPT | 0.9% | 0.4% |
| Elevación GOT | 0.9% | 0.4% |

# DECISIÓN DE FDA

(Federal & and Drug Administration)

Un Comité Asesor de la FDA votó 9-6 y recomendó NO autorizar el Tolvaptan para el tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante (Tolvaptan ya había sido autorizado bajo el nombre de Samsca para el tratamiento de la hiponatremia en determinados síndromes).

Recomendó efectuar ensayos donde el punto final primario (*primary end point*) fuera el filtrado glomerular, para lo cual enrolará pacientes con filtrado glomerular < 60 ml/min.

Si bien la FDA no está obligada a seguir la recomendación del Comité Asesor votó en contra de la autorización de Tolvaptan para el tratamiento de la poliquistosis renal.

DECISIÓN DE ENTIDADES  
DE REGULACION EN  
Japón, Canadá y Europa  
Aprobaron el uso de Tolvaptan

“...the result of the key secondary composite endpoint is primarily attributed to effects on worsening kidney function (61.4% less likely with Tolvaptan than with placebo...)”

“...side effects comparable with placebo...”

“...however, a risk of reversible liver injury was identified...”

# Reducing the cost of rare disease drugs

([www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Vol 385, Feb 28, 2015)

Una enfermedad es rara si afecta a menos de 1 en 2000 personas en Europa y menos de 20.000 en USA.

Existen entre 6000 a 8000 enfermedades raras, la mayoría afectando niños y la mayoría de origen genético.

Han comenzado a existir legislaciones para estas enfermedades. Los precios de estos medicamentos son excesivamente elevados (el costo del ivacaftor v.g., droga efectiva en fibrosis quística, es de 294.000 US\$ por paciente y por año).

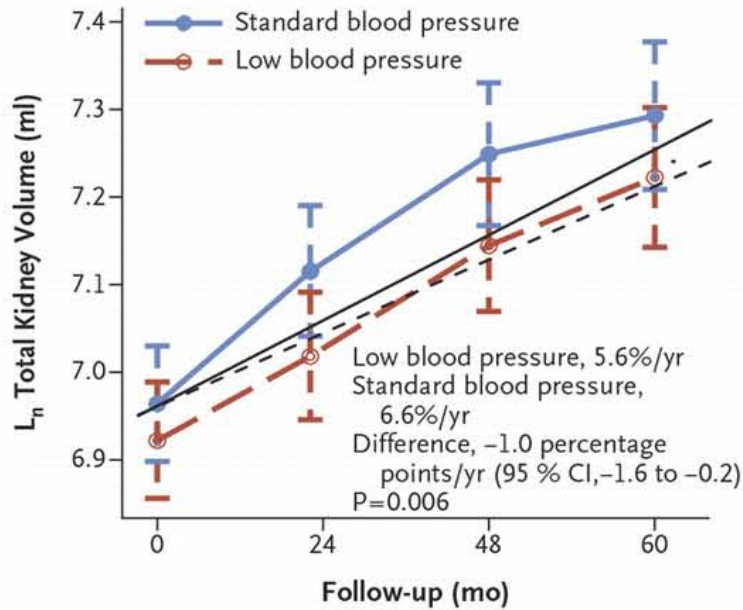
Se propone una rigurosa adherencia a las indicaciones de la prescripción, monitorear la eficacia y los efectos secundarios a largo plazo en grupos grandes de pacientes y bajar los costos.

# Blood Pressure in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Robert W. Schrier et al. for the HALT-PKD Trial Investigators

N Engl J Med 2014; 371:2255-2266 [December 11, 2014](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402685) DOI: 10.1056/NEJMoa1402685

## A Changes in Total Kidney Volume over Time



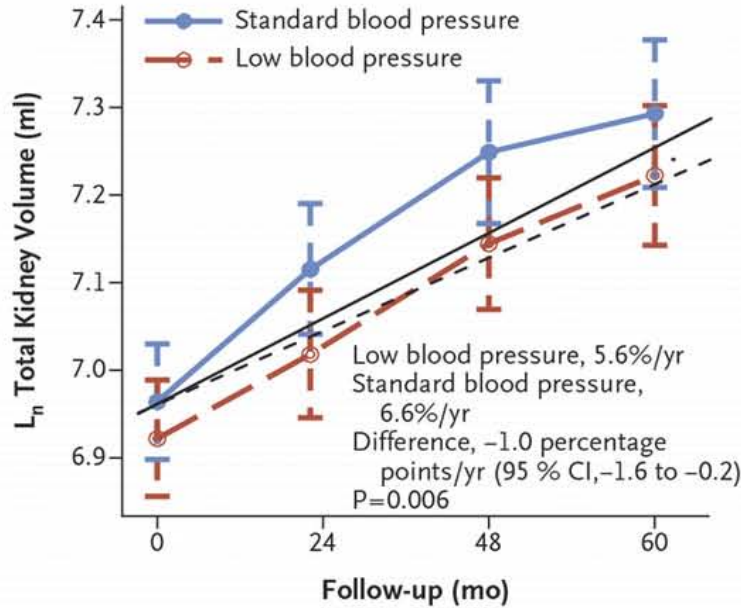
| No. of Patients         | 0   | 24  | 48  | 60  |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Standard blood pressure | 280 | 247 | 228 | 224 |
| Low blood pressure      | 271 | 236 | 216 | 213 |

# Blood Pressure in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Robert W. Schrier et al. for the HALT-PKD Trial Investigators

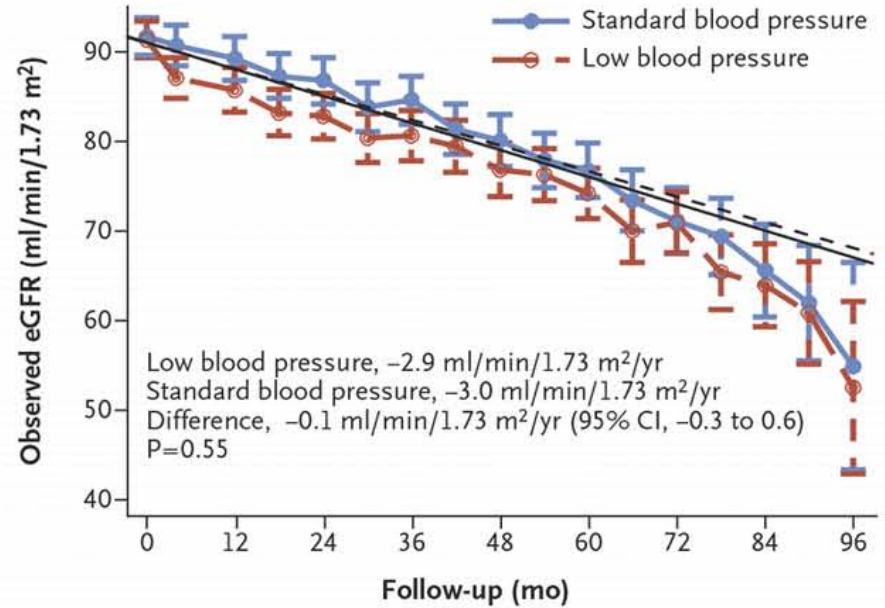
N Engl J Med 2014; 371:2255-2266 [December 11, 2014](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402685) DOI: 10.1056/NEJMoa1402685

**A Changes in Total Kidney Volume over Time**



| No. of Patients         | 0   | 24  | 48  | 60  |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Standard blood pressure | 280 | 247 | 228 | 224 |
| Low blood pressure      | 271 | 236 | 216 | 213 |

**B Changes in eGFR over Time**

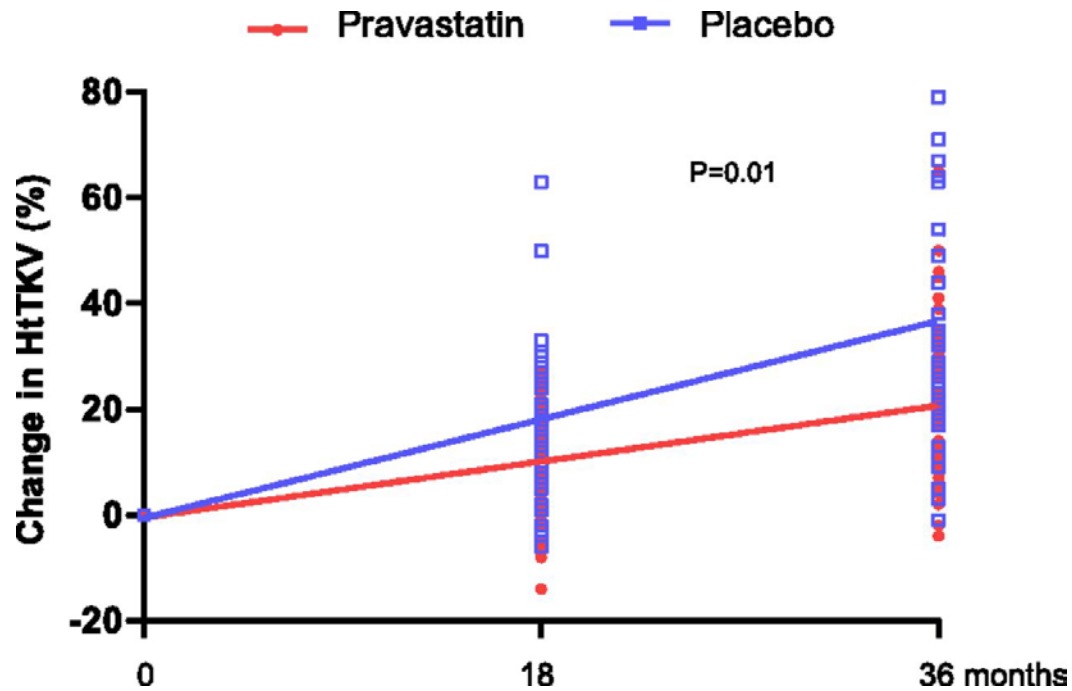


| No. of Patients         | 0   | 12  | 24  | 36  | 48  | 60  | 72  | 84 | 96 |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Standard blood pressure | 283 | 251 | 251 | 239 | 232 | 226 | 159 | 90 | 15 |
| Low blood pressure      | 274 | 243 | 239 | 224 | 217 | 202 | 137 | 81 | 9  |

## Effect of pravastatin on change in HtTKV.

[Cadnapaphornchai MA](#) et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. [Clin J Am Soc Nephrol](#). 2014 May;9(5):889-96.

The percent change in HtTKV adjusted for age, sex, and hypertension status over the 3-year period was significantly decreased with pravastatin ( $23\% \pm 3\%$  versus  $31\% \pm 3\%$ ;  $P=0.02$ ).



Melissa A. Cadnapaphornchai et al. CJASN 2014;9:889-896

# AGRADECIMIENTOS

Al Personal de la Sección de Riñón Experimental y del Servicio de Nefrología del Instituto Alfredo Lanari  
Pablo Azurmendi, Adriana Fraga, Florencia Martínez, Elizabeth Oddo, Elvira Arrizurieta, Cristina Aguirre

Al Personal de la Unidad de Investigación Clínica de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral  
Celso Arabetti, Gabriela Marinsalta

Al Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Austral  
Guillermo Fragale y Jorge Cestari

A las  $\approx$  700 familias con Poliquistosis Renal Autosómica Hereditaria que se atienden en el Instituto Lanari y en el Hospital Austral.



**Reporte de pacientes en diálisis**

Ayuda

Fecha de ejecución de la consulta: 08/09/2014 12:27

Población general de evaluación: Pacientes del Registro Nacional de IRCT

Criterios de evaluación seleccionados

1. Consultar: CONTABILIZAR PACIENTES

2. Período de evaluación: CONSULTAR LA SITUACION ACTUAL DEL REGISTRO DE IRCT

Salidas seleccionadas

15. Pacientes agrupados por etiología de ingreso

**15. Pacientes agrupados por etiología de ingreso**

| Etiología                      | No inscripto en LE | %NoLE        | inscripto en LE | %LE          | %Total        | Total        |
|--------------------------------|--------------------|--------------|-----------------|--------------|---------------|--------------|
| 9*NEFROPATIA DIABETICA         | 7010               | 90.1%        | 767             | 9.9%         | 27.6%         | 7777         |
| 5*NEFROANGIOESCLEROSIS         | 4553               | 82.2%        | 984             | 17.8%        | 19.6%         | 5537         |
| 1*DESCONOCIDA                  | 3836               | 71.8%        | 1505            | 28.2%        | 18.9%         | 5341         |
| 2*GLOMERULONEFRITIS            | 1903               | 60.9%        | 1221            | 39.1%        | 11.1%         | 3124         |
| 12*OTRA                        | 1242               | 71.7%        | 490             | 28.3%        | 6.1%          | 1732         |
| 6*POLIQUISTOSIS RENAL          | 1132               | 65.5%        | 596             | 34.5%        | 6.1%          | 1728         |
| 4*NEFROPATIA OBSTRUCTIVA       | 1380               | 87.5%        | 198             | 12.5%        | 5.6%          | 1578         |
| 3*NEFRITIS TUBULO INTERSTICIAL | 405                | 76.6%        | 124             | 23.4%        | 1.9%          | 529          |
| 8*NEFROPATIA LUPICA            | 311                | 62.4%        | 187             | 37.6%        | 1.8%          | 498          |
| 10*SINDROME UREMICO HEMOLITICO | 105                | 55.3%        | 85              | 44.7%        | 0.7%          | 190          |
| 11*MELOMA                      | 73                 | 98.6%        | 1               | 1.4%         | 0.3%          | 74           |
| 14*NEFROPATIA FAMILIAR         | 32                 | 56.1%        | 25              | 43.9%        | 0.2%          | 57           |
| 7*AMILOIDOSIS                  | 43                 | 84.3%        | 8               | 15.7%        | 0.2%          | 51           |
| 99*NO ESPECIFICADO             | 5                  | 100.0%       | -               | -            | 0.0%          | 5            |
| 13*FALLO DE TRASPLANTE         | 1                  | 50.0%        | 1               | 50.0%        | 0.0%          | 2            |
| <b>TOTAL</b>                   | <b>22031</b>       | <b>78.1%</b> | <b>6192</b>     | <b>21.9%</b> | <b>100.0%</b> | <b>28223</b> |



## Reporte de pacientes en diálisis

[Ayuda](#)

Fecha de ejecución de la consulta: 08/09/2014 12:27

Población general de evaluación: Pacientes del Registro Nacional de IRCT

### Criterios de evaluación seleccionados

1. Consultar: CONTABILIZAR PACIENTES

2. Período de evaluación: CONSULTAR LA SITUACION ACTUAL DEL REGISTRO DE IRCT

### Salidas seleccionadas

15. Pacientes agrupados por etiología de ingreso

### 15. Pacientes agrupados por etiología de ingreso

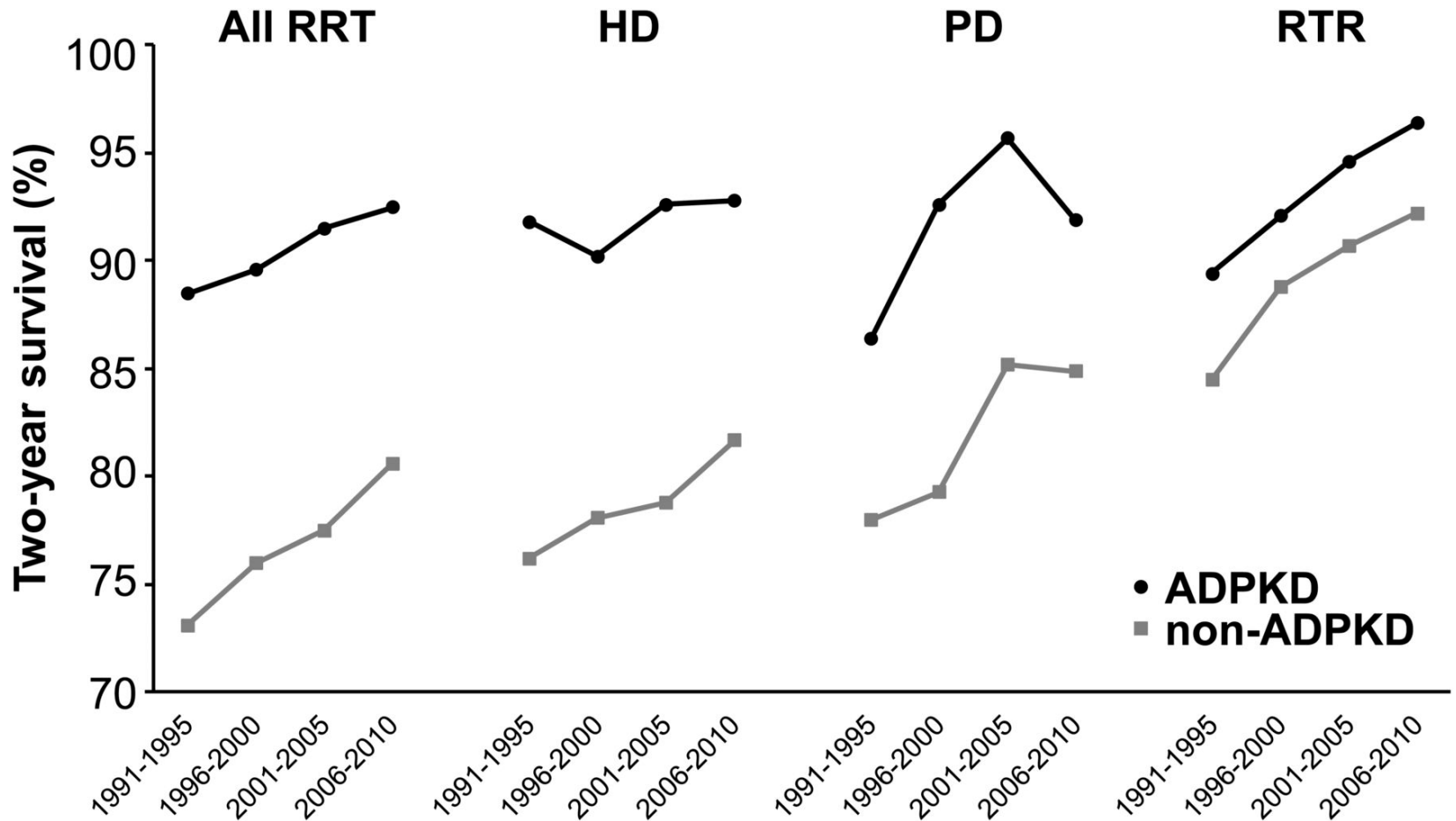
| Etiología                      | No inscripto en LE | %NoLE        | inscripto en LE | %LE          | %Total        | Total        |
|--------------------------------|--------------------|--------------|-----------------|--------------|---------------|--------------|
| 9*NEFROPATIA DIABETICA         | 7010               | 90.1%        | 767             | 9.9%         | 27.6%         | 7777         |
| 5*NEFROANGIOESCLEROSIS         | 4553               | 82.2%        | 984             | 17.8%        | 19.6%         | 5537         |
| 1*DESCONOCIDA                  | 3836               | 71.8%        | 1505            | 28.2%        | 18.9%         | 5341         |
| 2*GLOMERULONEFRITIS            | 1903               | 60.9%        | 1221            | 39.1%        | 11.1%         | 3124         |
| 12*OTRA                        | 1242               | 71.7%        | 490             | 28.3%        | 6.1%          | 1732         |
| 6*POLIQUISTOSIS RENAL          | 1132               | 65.5%        | 596             | 34.5%        | 6.1%          | 1728         |
| 4*NEFROPATIA OBSTRUCTIVA       | 1380               | 87.5%        | 198             | 12.5%        | 5.6%          | 1578         |
| 3*NEFRITIS TUBULO INTERSTICIAL | 405                | 76.6%        | 124             | 23.4%        | 1.9%          | 529          |
| 8*NEFROPATIA LUPICA            | 311                | 62.4%        | 187             | 37.6%        | 1.8%          | 498          |
| 10*SINDROME UREMICO HEMOLITICO | 105                | 55.3%        | 85              | 44.7%        | 0.7%          | 190          |
| 11*MELOMA                      | 73                 | 98.6%        | 1               | 1.4%         | 0.3%          | 74           |
| 14*NEFROPATIA FAMILIAR         | 32                 | 56.1%        | 25              | 43.9%        | 0.2%          | 57           |
| 7*AMILOIDOSIS                  | 43                 | 84.3%        | 8               | 15.7%        | 0.2%          | 51           |
| 99*NO ESPECIFICADO             | 5                  | 100.0%       | -               | -            | 0.0%          | 5            |
| 13*FALLO DE TRASPLANTE         | 1                  | 50.0%        | 1               | 50.0%        | 0.0%          | 2            |
| <b>TOTAL</b>                   | <b>22031</b>       | <b>78.1%</b> | <b>6192</b>     | <b>21.9%</b> | <b>100.0%</b> | <b>28223</b> |

ADPKD es  
 6.1 % de la  
 población  
 argentina en  
 diálisis  
 crónica  
 (6<sup>o</sup> puesto)

Presupuesto en  
 diálisis para  
**ADPKD** en  
 Argentina de  
 300 millones de  
 pesos anuales

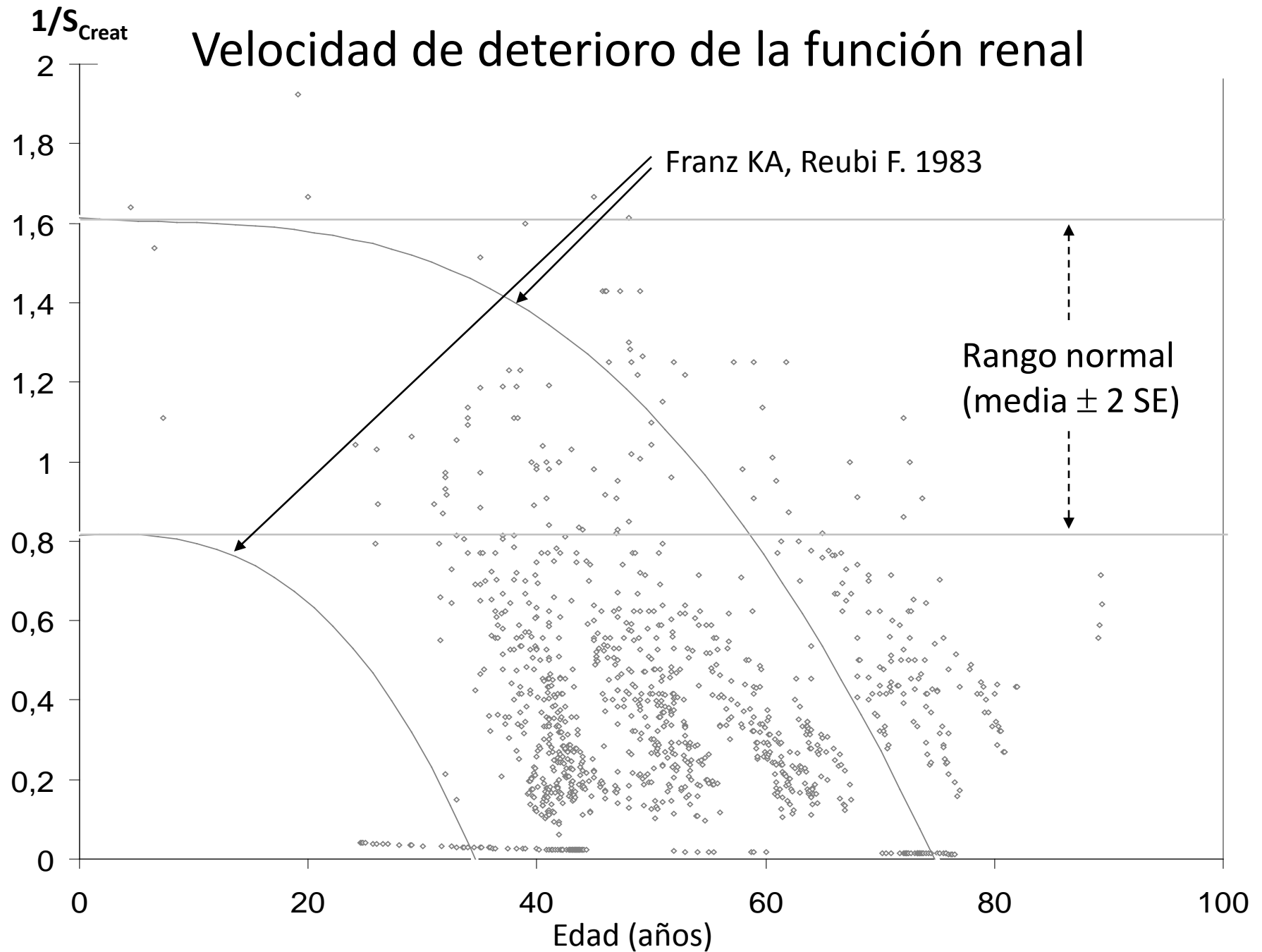


**Trends in 2-year patient survival in ADPKD versus non-ADPKD patients aged 60–65 years starting RRT, dialysis or receiving a first kidney transplant.**

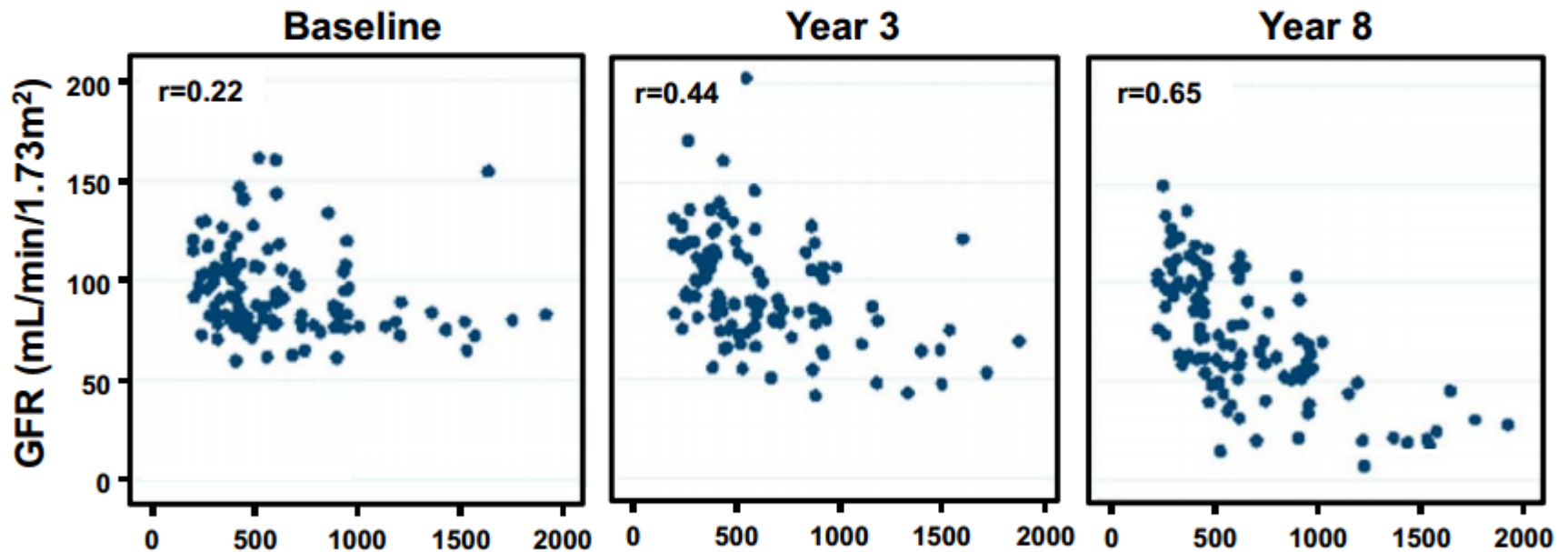


Spithoven E M et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014;29:iv15-iv25

# Velocidad de deterioro de la función renal



## Disminución futura de la función renal Predicción por el volumen renal inicial



Volumen renal total basal, ajustado por altura

La relación mejora significativamente en el seguimiento a largo plazo

Ensayos clínicos con Tolvaptan (OTSUKA)  
y  
Estadios de la Enfermedad Renal Crónica

- 1 Daño renal  $\dagger \geq 90$  con FG normal
- 2 Daño renal  $\dagger$  con FG 60-89 ligeramente disminuido **Estudio 251**
- 3 **FG moderadamente 30-59 disminuido** **Estudio 210**
- 4 FG gravemente disminuido 15-29
- 5 Fallo renal  $< 15$  ó diálisis

---

# Base de Datos de Poliquistosis



# *programa solidario en* Poliquistosis Renal

[Entrada para profesionales](#)

[Registro de Pacientes](#)

[Preguntas & Respuestas](#)

.....

[Entrada para pacientes](#)

[Ensayos clínicos](#)

[Dietas](#)

Con el apoyo de  
**CARLOS LEOPOLDO CROTTA**

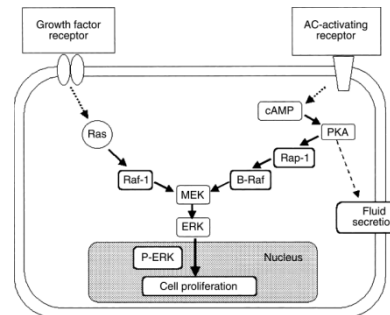
Centro Académico de Salud  
Universidad Austral

Instituto de Investigaciones  
Médicas Alfredo Lanari  
Universidad de Buenos Aires

**Novedades  
para  
Pacientes y sus Familias**



**Novedades  
para  
Profesionales**



**Guyton R, Ritz M, Brenner R et al. ....**

[Búsqueda rápida](#)



[Directorios](#)

[Indice A-Z](#)

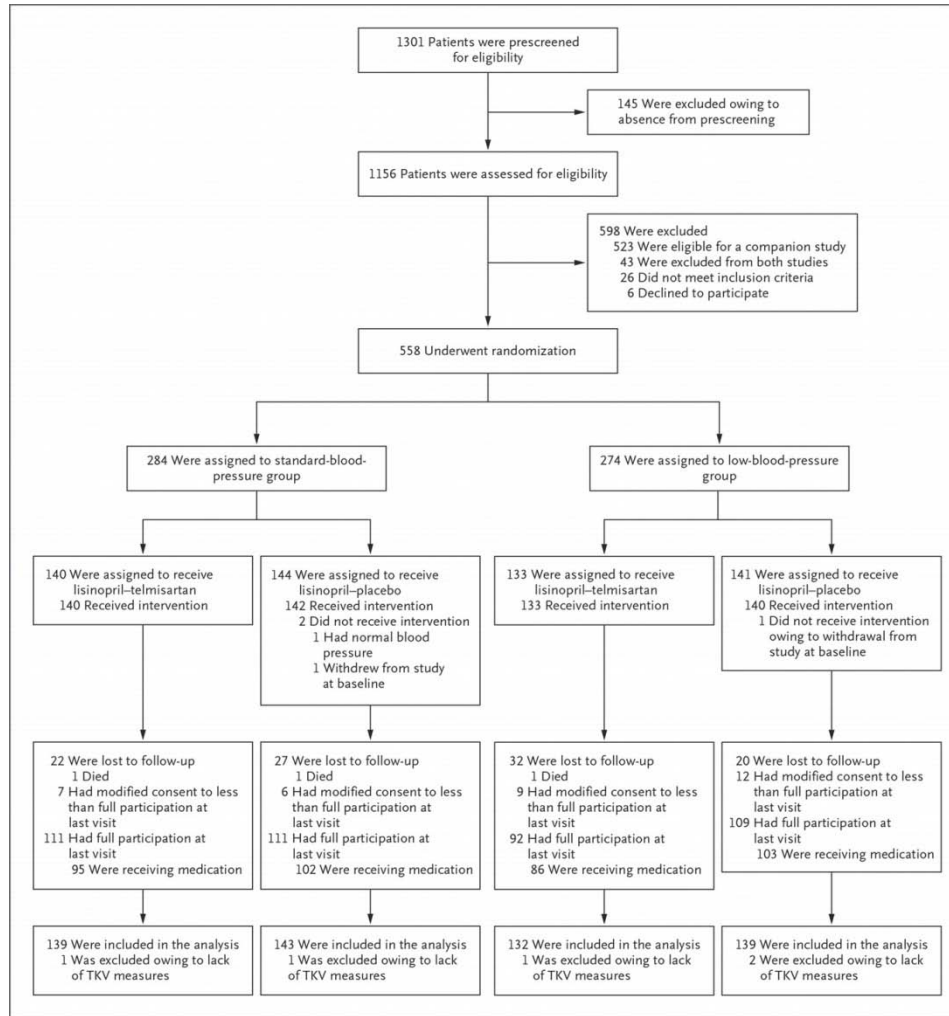
[Calendario](#)

[Contáctenos](#)

[Enlaces rápidos](#)



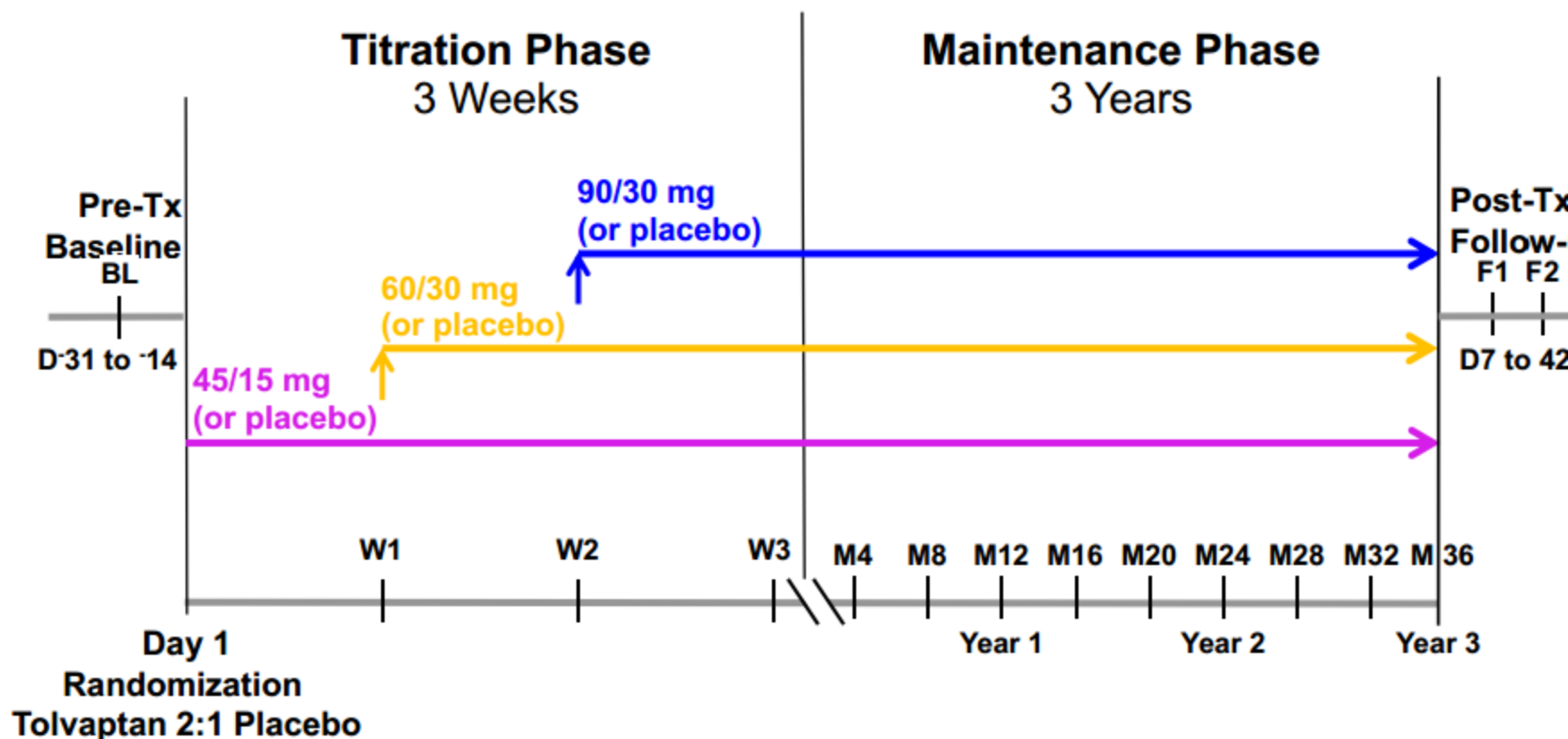




156-04-251 (Study 251)

(Trial De

# The Pivotal Trial Design



**Treatment Regimen:** Subjects could interrupt, down- or up-titrate therapy as needed.

# *programa solidario en* Poliquistosis Renal



Rodolfo Martín



Salir

Inicio

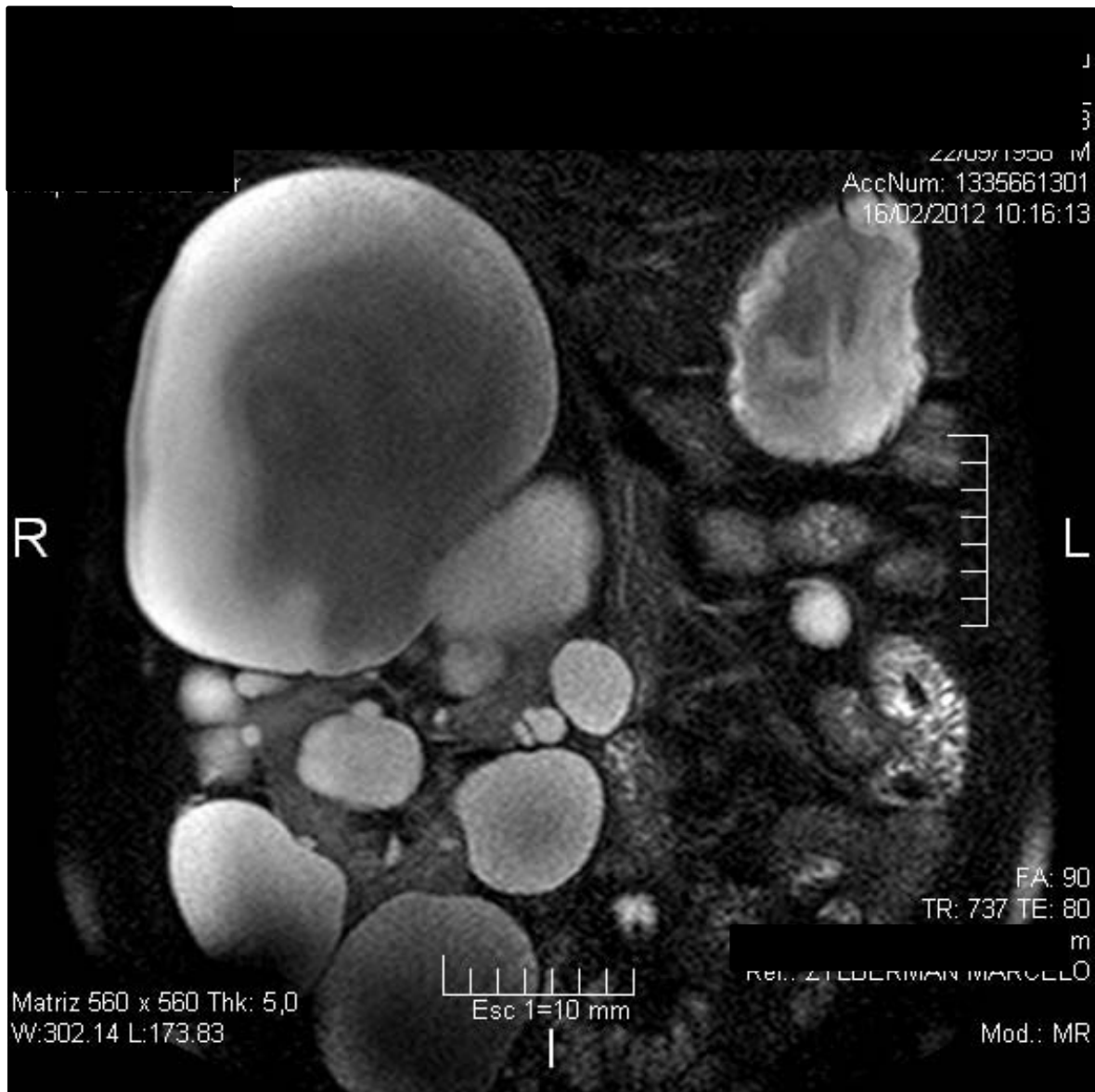
Historias Clínicas

Reportes

---

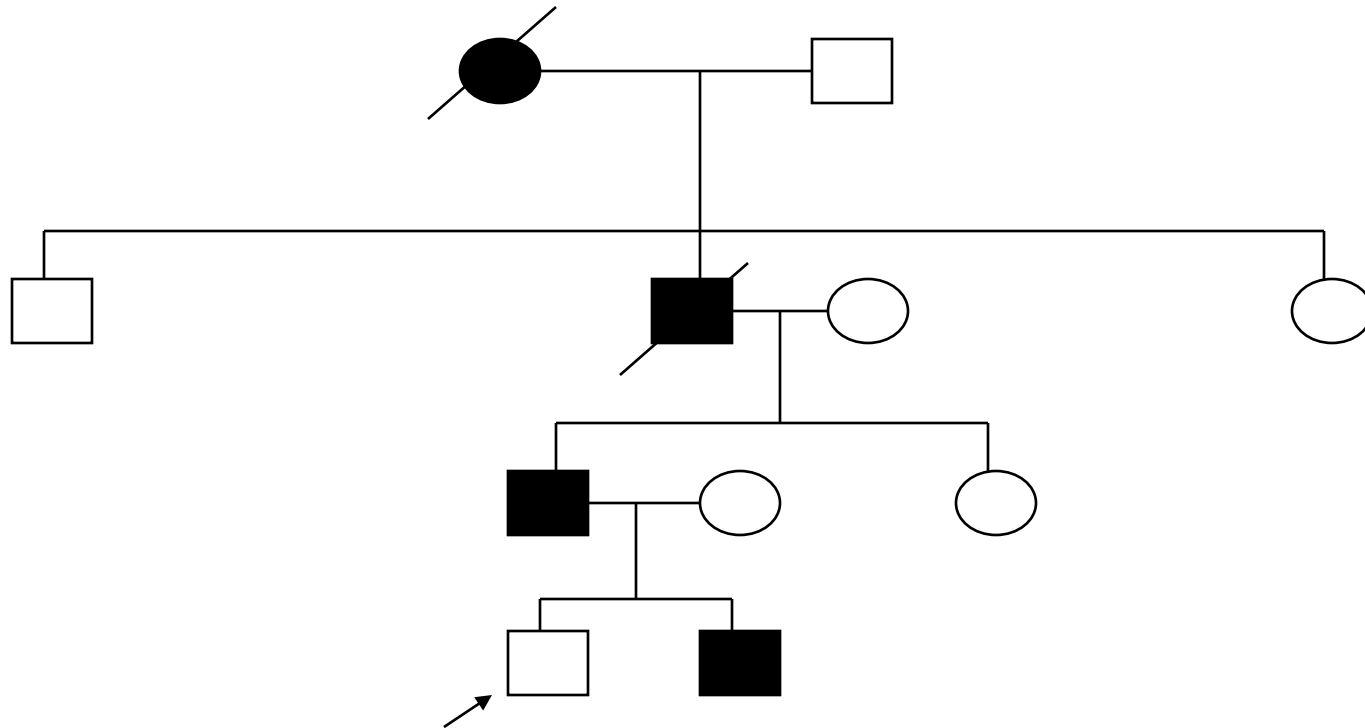
## Base de Datos de Poliquistosis





# Poliquistosis renal autosómica dominante

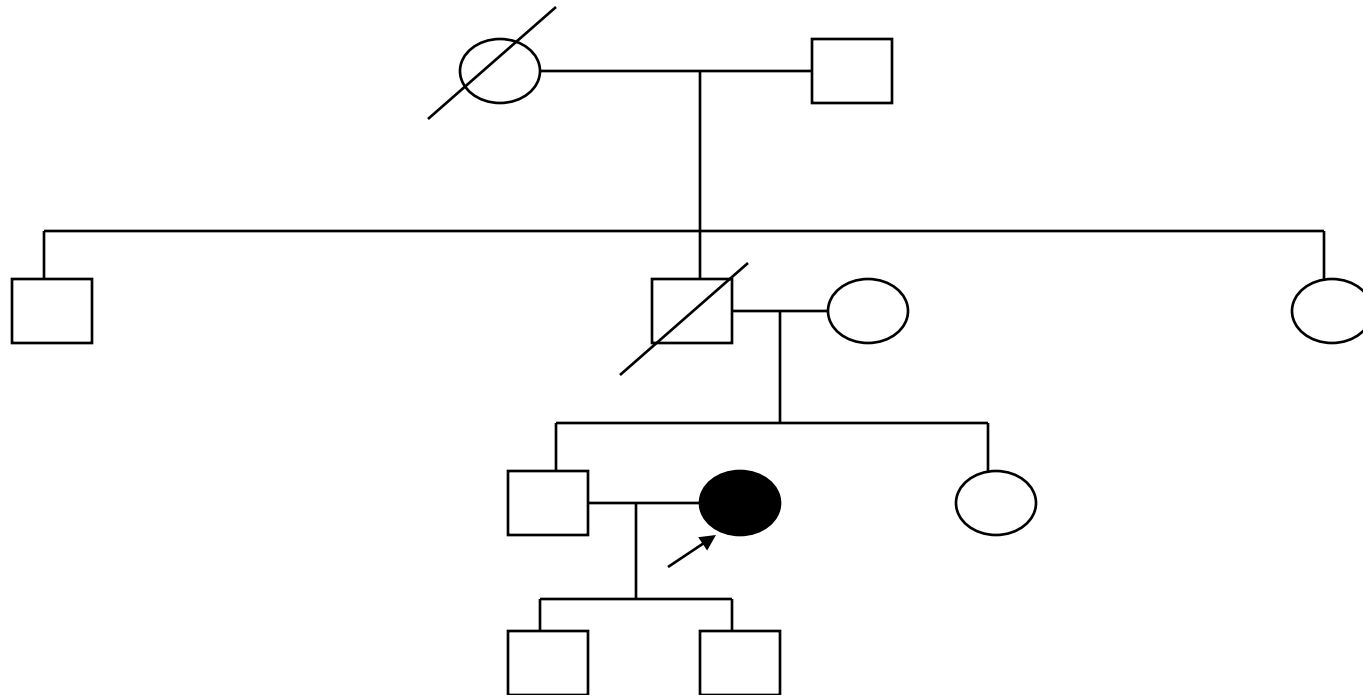
(tres preguntas frecuentes y dos escenarios familiares diferentes)



Quiero donar un riñón a mi hermano enfermo,  
¿he heredado también la enfermedad?

# Poliquistosis renal autosómica dominante

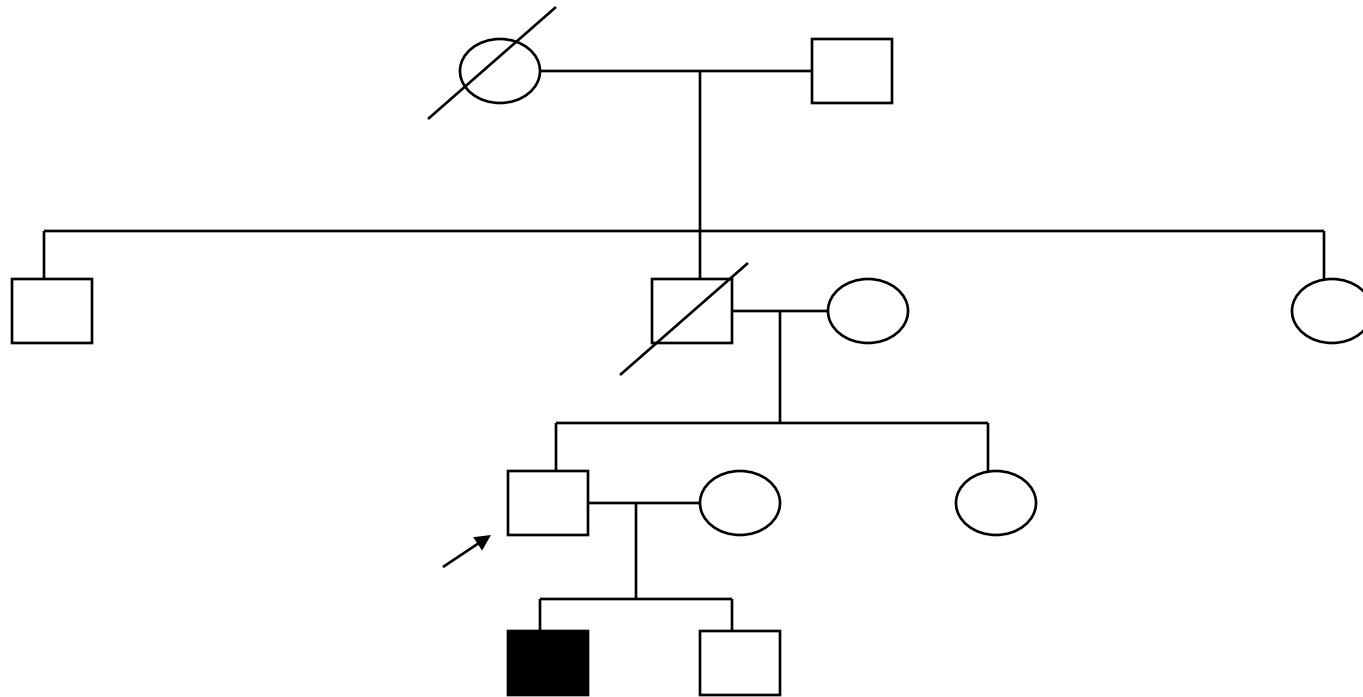
(tres preguntas frecuentes y dos escenarios familiares diferentes)



Quiero saber si mis hijos, de 7 y 5 años han heredado también la enfermedad

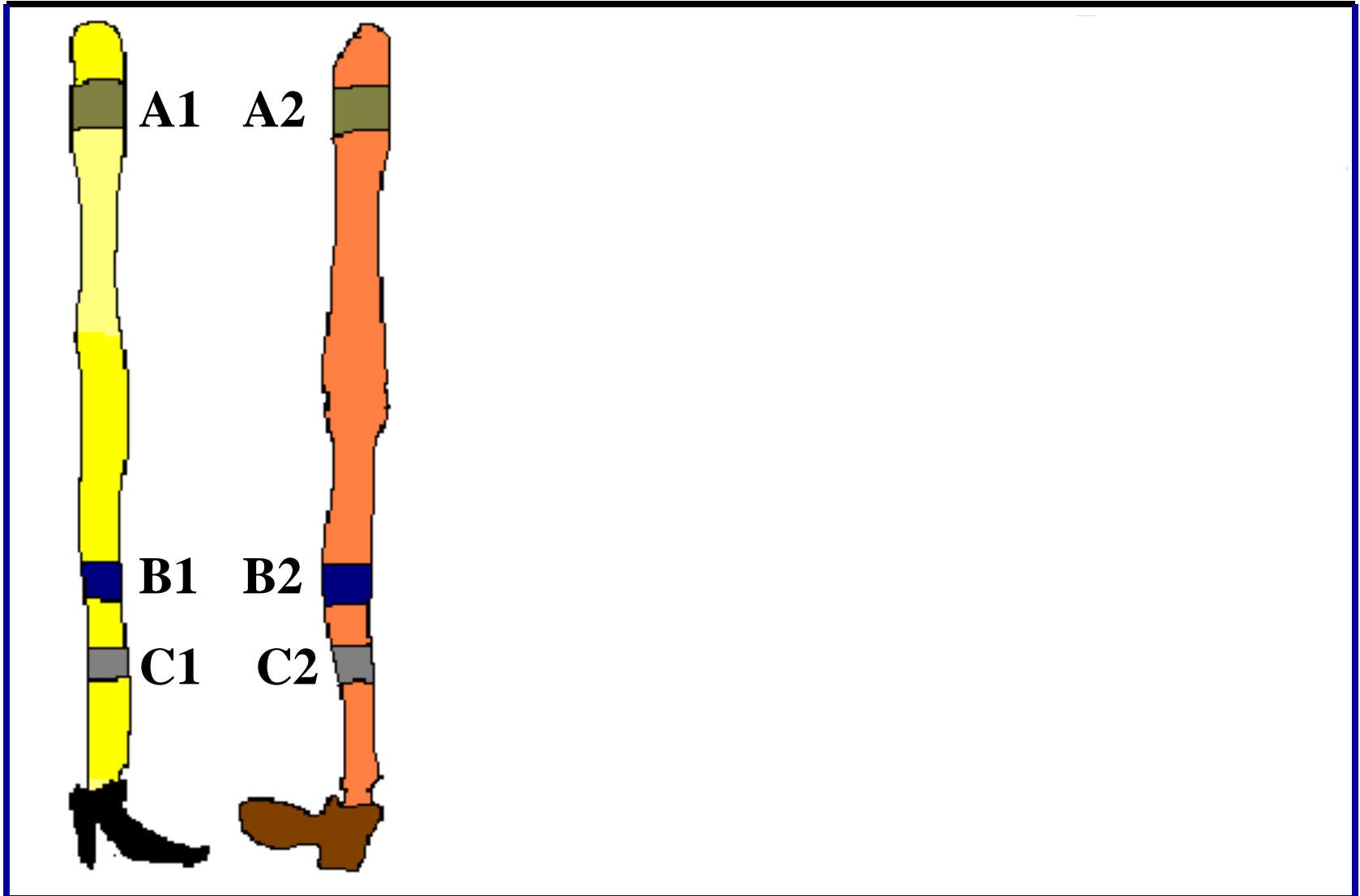
# Poliquistosis renal autosómica dominante

(tres preguntas frecuentes y dos escenarios familiares diferentes)



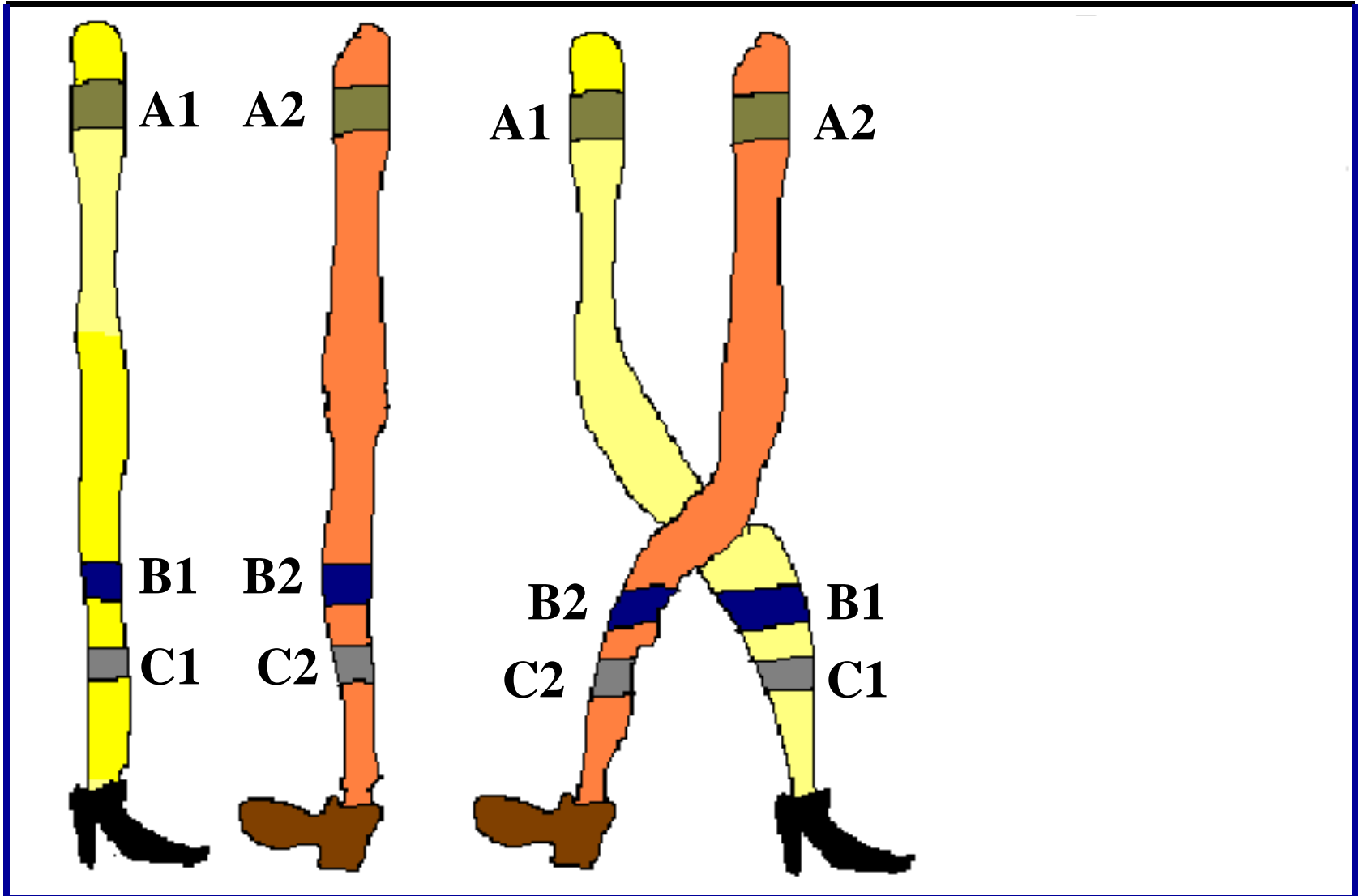
Quiero saber si mi hijo es portador de una mutación espontánea

# Ligamiento genético y recombinación

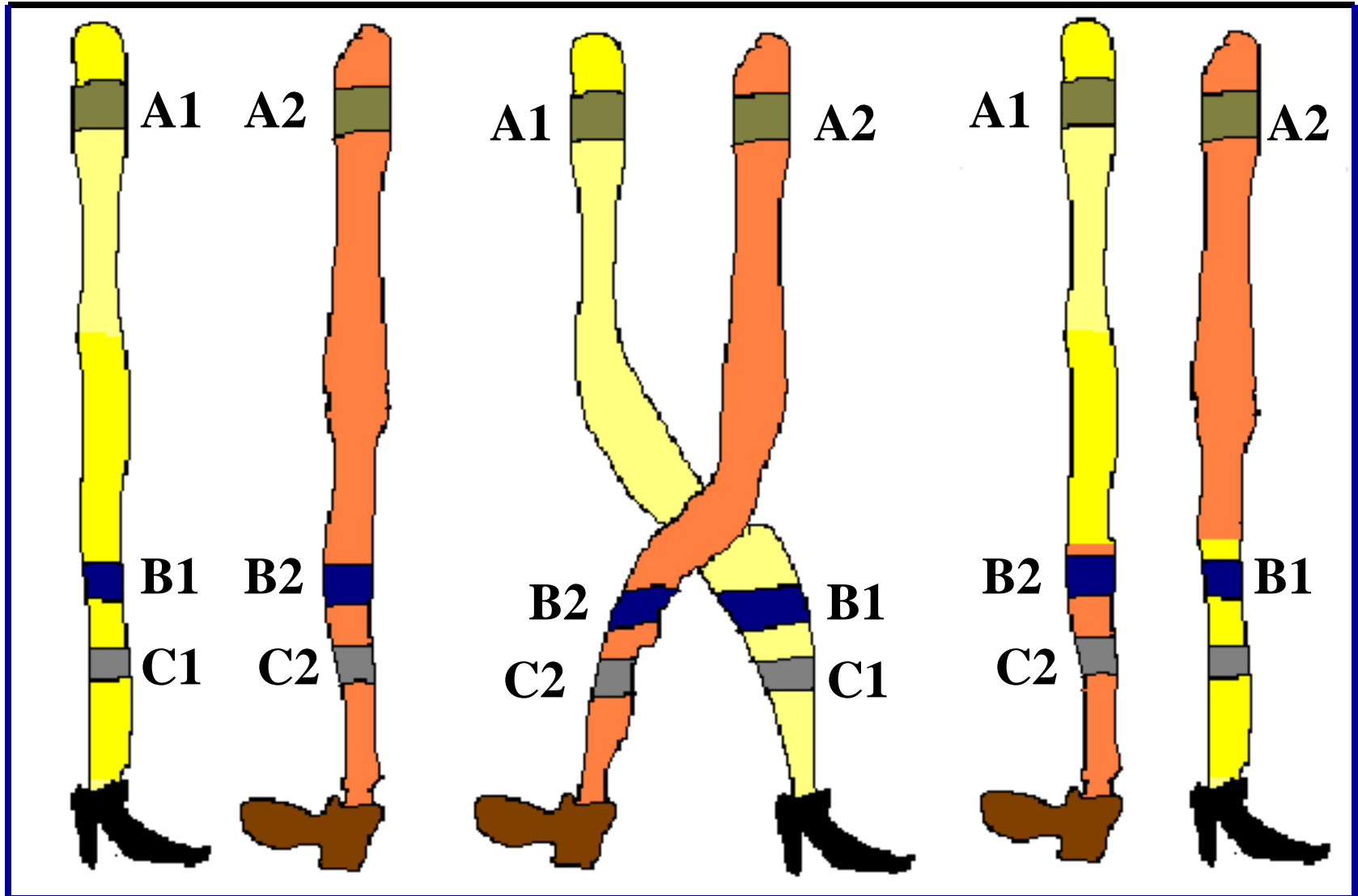




# Ligamiento genético y recombinación



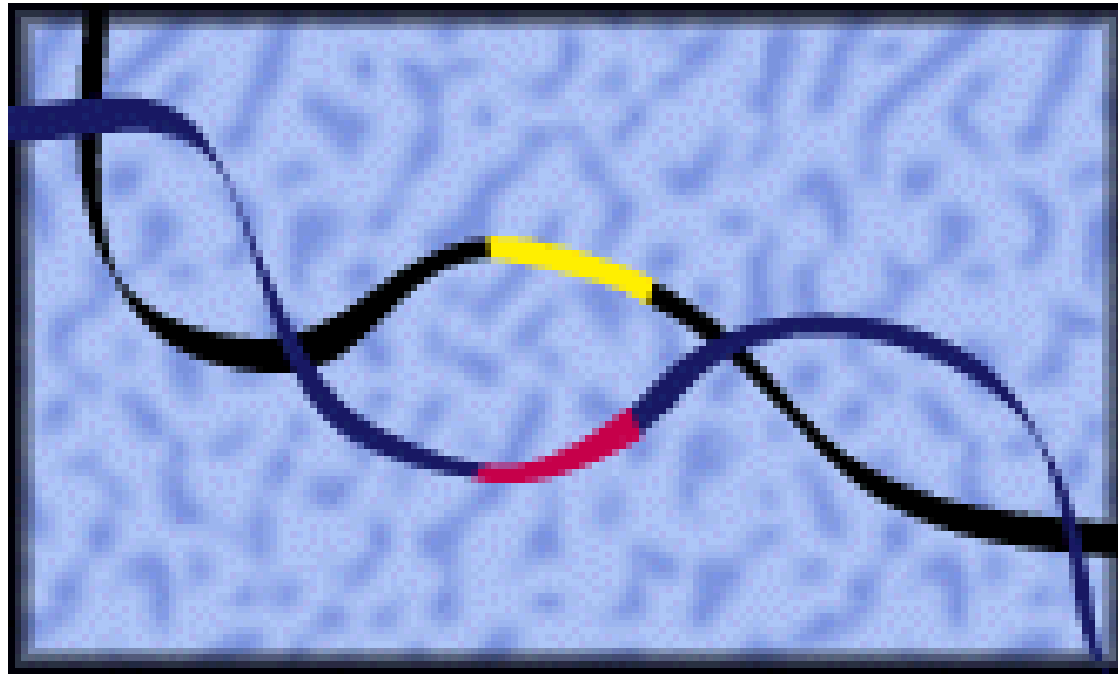
# Ligamiento genético y recombinación



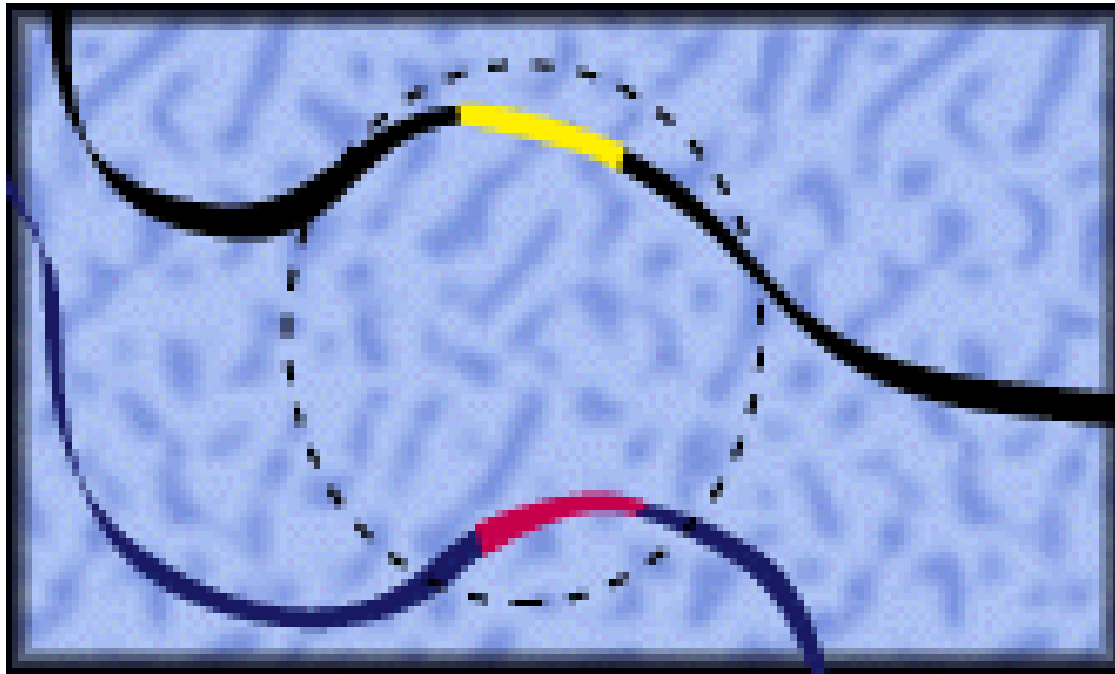
# POLIQUISTOSIS RENAL

- Historia
- Clínica
- Ligamiento genético y recombinación
- Marcador genético polimórfico y microsatélite
- PCR
- Clonado posicional
- Mutaciones
- Teoría de las dos mutaciones (“*two-hits*”)
- Tratamiento biológico de la enfermedad
- Investigación no buscada: Poliquistosis hepática
- Rol del clínico en la investigación molecular

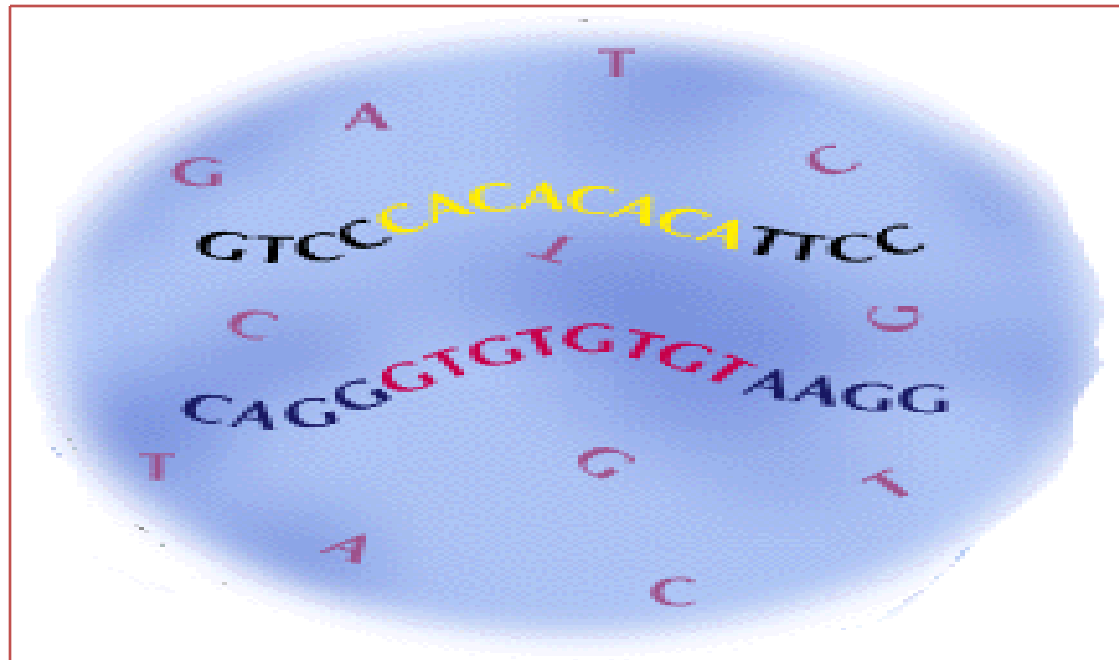
# Amplificación de Microsatélites por PCR radiactiva



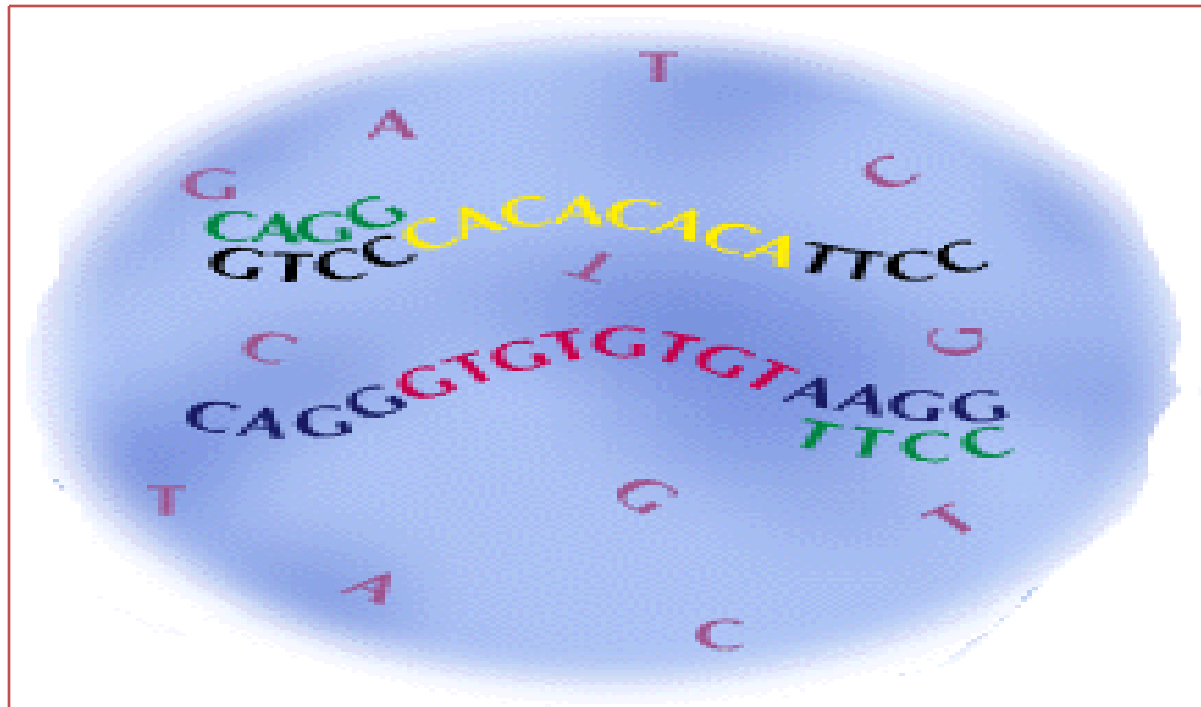
# Amplificación de Microsatélites por PCR radiactiva



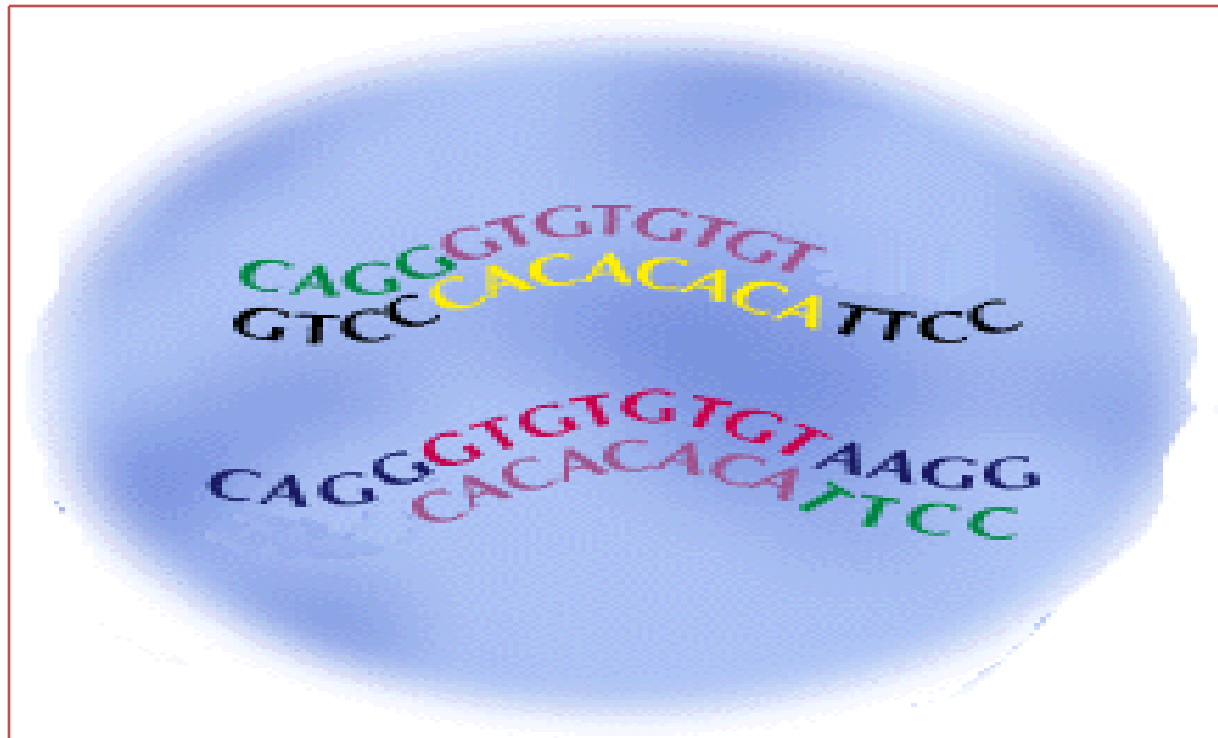
# Amplificación de Microsatélites por PCR radiactiva



# Amplificación de Microsatélites por PCR radiactiva

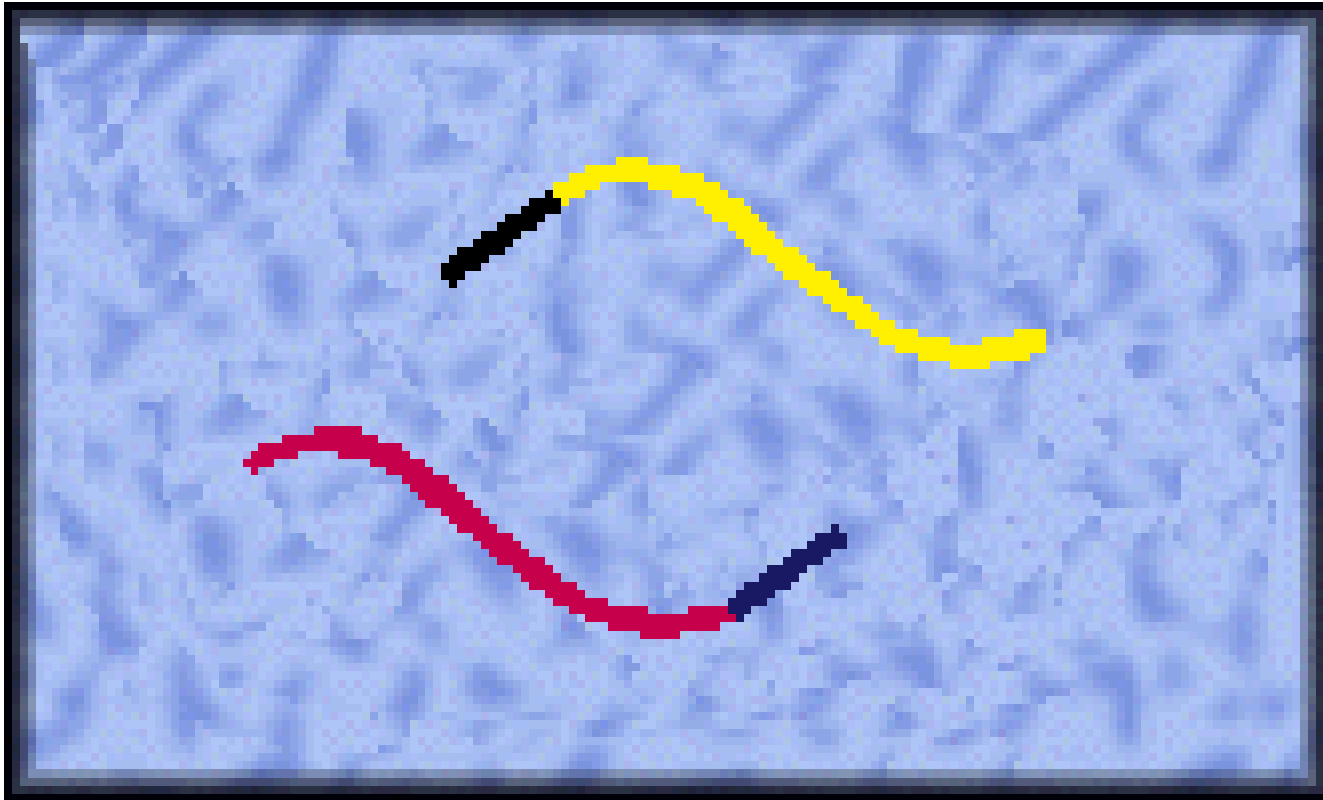


# Amplificación de Microsatélites por PCR radiactiva

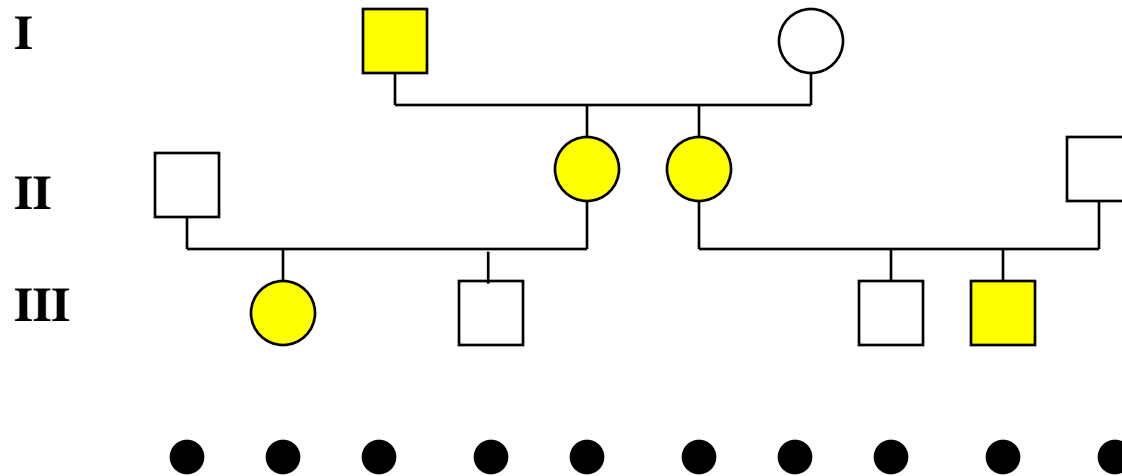




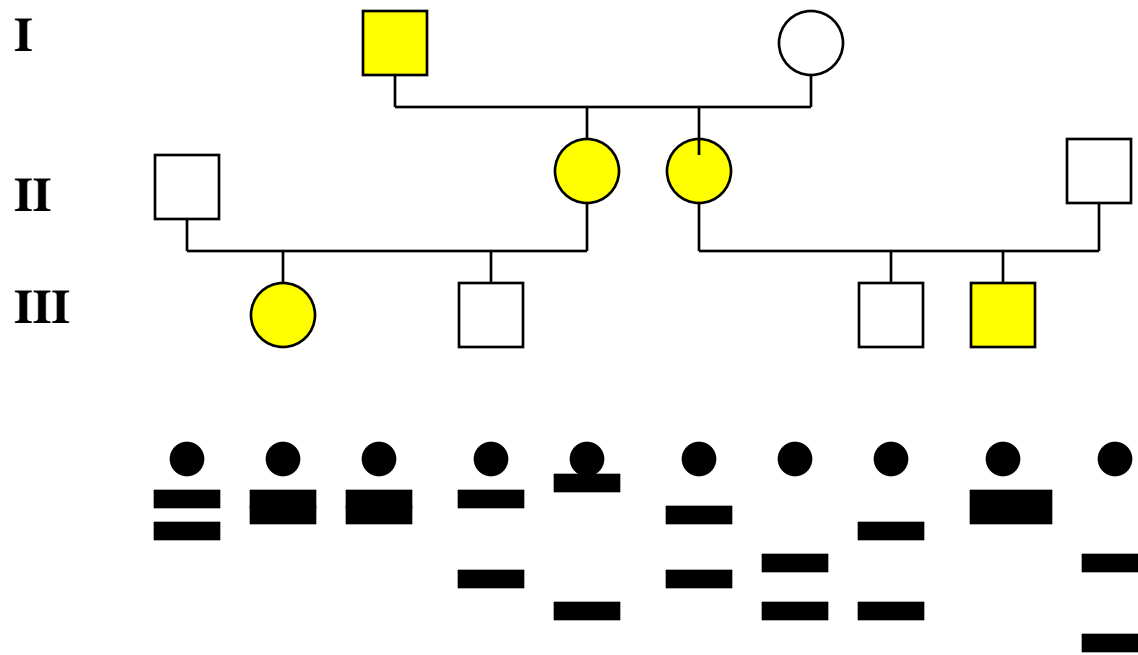
# Amplificación de Microsatélites por PCR radiactiva



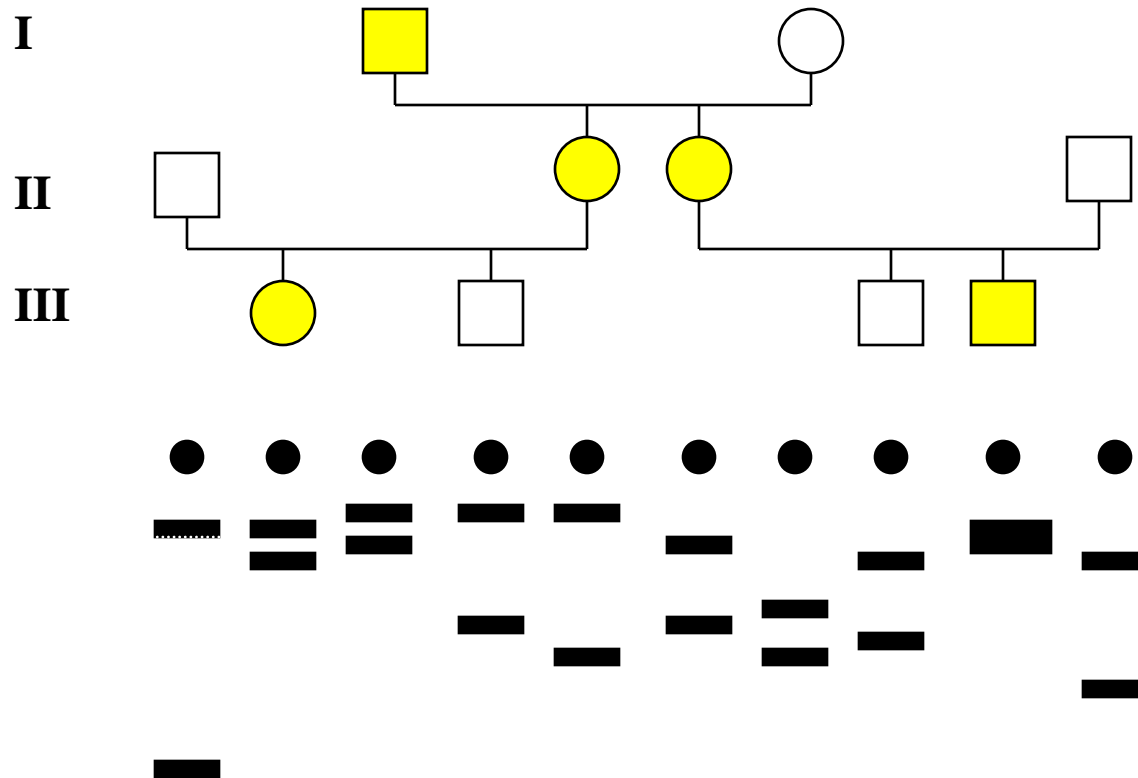
# Amplificación de Microsatélites por PCR radiactiva



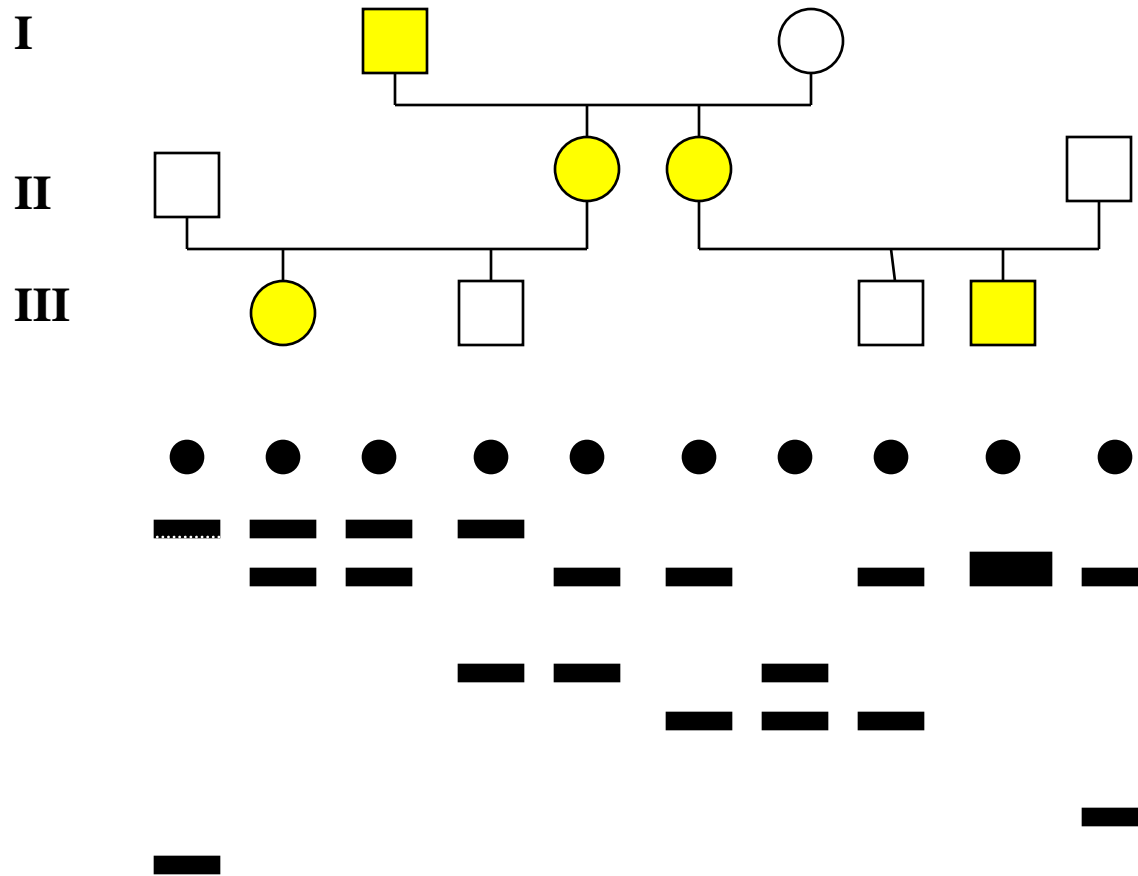
# Amplificación de Microsatélites por PCR radiactiva



# Amplificación de Microsatélites por PCR radiactiva



# Amplificación de Microsatélites por PCR radiactiva



In a [clinical research trial](#), a **clinical endpoint** generally refers to occurrence of a [disease](#), [symptom](#), [sign](#) or laboratory abnormality that constitutes one of the target outcomes of the trial, but may also refer to any such disease or sign that strongly motivates the withdrawal of that individual or entity from the trial, then often termed *humane (clinical) endpoint*.

## Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.\*

No habia diferencias

# Ensayos clínicos programados o en curso

TEMPO 4/4: Protocolo 156-04-271

Overture: Protocolo 156-10-291

Protocolo 156-13-210: Second pivotal Efficacy and Safety

Protocolo 156-13-211: Expanded Access

Radiofrequency Ablation for ADPKD Blood Pressure and Disease Progression Control (RAFALE)

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) Pain Study

Triptolide-Containing Formulation as Treatment for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

Diet as a Potential Treatment for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

PKD Clinical and Translational Core Study (PKD Core)

Renal Sympathetic Denervation for Reduction of Pain and Improvement of Insulin Sensitivity  
in Adult Polycystic Kidney Disease

A Safety, Pharmacokinetic and Dose-Escalation Study of KD019 in Subjects With ADPKD

The Eurocyst Initiative: Building a Network of ADPKD Reference Centers Across Europe

Clinical and Molecular Investigations Into Ciliopathies

Mineralocorticoid Antagonism and Endothelial Dysfunction in ADPKD

UAB HRFD Core Center: Core A: The Hepato/Renal Fibrocystic Diseases Translational Resource

Pasireotide LAR in Severe Polycystic Liver Disease (SOM230)

Sirolimus for Massive Polycystic Liver (SILVER)

Development and Assessment of The Polycystic Liver Disease Questionnaire (PLD-Q).

Ursodeoxycholic Acid as Treatment for Polycystic Liver Disease (CURSOR)

Clinical Care of ADPKD: Retrospective Analysis and Prospective PKD Genotyping Transplant Patient  
Registry of Liver, Kidney and/or Pancreas

KoreaN Cohort Study for Outcome in Patients With Chronic Kidney Disease : A 10-year Longitudinal  
Cohort Study of the Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD)

PKD Clinical and Translational Core Study (PKD Core)

Renal Sympathetic Denervation for Reduction of Pain and Improvement of Insulin Sensitivity in ADPKD

A Safety, Pharmacokinetic and Dose-Escalation Study of KD019 in Subjects With ADPKD



# Trials que están reclutando pacientes en ADPKD

Radiofrequency Ablation for ADPKD Blood Pressure and Disease Progression Control (RAFALE)

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) Pain Study

Triptolide-Containing Formulation as Treatment for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

Diet as a Potential Treatment for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

PKD Clinical and Translational Core Study (PKD Core)

Renal Sympathetic Denervation for Reduction of Pain and Improvement of Insulin Sensitivity in Adult Polycystic Kidney Disease

A Safety, Pharmacokinetic and Dose-Escalation Study of KD019 in Subjects With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

The Eurocyst Initiative: Building a Network of ADPKD Reference Centers Across Europe

Clinical and Molecular Investigations Into Ciliopathies

Mineralocorticoid Antagonism and Endothelial Dysfunction in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

UAB HRFD Core Center: Core A: The Hepato/Renal Fibrocystic Diseases Translational Resource Pasireotide LAR in Severe Polycystic Liver Disease (SOM230)

Sirolimus for Massive Polycystic Liver (SILVER)

Development and Assessment of The Polycystic Liver Disease Questionnaire (PLD-Q).

Ursodeoxycholic Acid as Treatment for Polycystic Liver Disease (CURSOR)

Clinical Care of Autosomal Polycystic Kidney Disease: Retrospective Analysis and Prospective PKD Genotyping (ADPKD)

Transplant Patient Registry of Liver, Kidney and/or Pancreas

KoreaN Cohort Study for Outcome in Patients With Chronic Kidney Disease : A 10-year Longitudinal Cohort Study of the Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD)

PKD Clinical and Translational Core Study (PKD Core)

Renal Sympathetic Denervation for Reduction of Pain and Improvement of Insulin Sensitivity in Adult Polycystic Kidney Disease

A Safety, Pharmacokinetic and Dose-Escalation Study of KD019 in Subjects With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

*ClinicalTrials.gov*

*A service of the U.S. National Institutes of Health*

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=polycystic+kidney+disease&pg=4>

# *programa solidario en* Poliquistosis Renal

Iniciar

Inicio

---

## Base de Datos de Poliquistosis



In this phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled, 3-year trial, we randomly assigned 1445 patients, 18 to 50 years of age, who had ADPKD with a **total kidney volume of 750 ml or more and an estimated creatinine clearance of 60 ml per minute or more, in a 2:1 ratio to receive tolvaptan**, a V<sub>2</sub>-receptor antagonist, at the highest of three twice-daily dose regimens that the patient found tolerable, or placebo.

The **primary outcome** was the annual rate of change in the total kidney volume.

Sequential secondary end points included a **composite of time to clinical progression** (defined as worsening kidney function, kidney pain, hypertension, and albuminuria) and **rate of kidney-function decline**.

Al no existir estudios previos de intervención que hayan sido positivos, no existen actualmente puntos de variables principales de resultados de eventos (*endpoints*) en ensayos clínicos, para poder ser usados en un estudios de “duración práctica”.

El bloqueo de los receptores V2 reduce la severidad de la enfermedad en 5 ensayos preclínicos en modelos animales

**Fourth most common cause of  
End Stage Renal Disease (ESRD)**

An individual cyst can  
render functionless a larger  
number of nephrons

# Ensayo próximo

## **Estudio156-13-210**

A Phase 3b, Multi-center, Randomized-withdrawal, Placebo-controlled, Double-blind, Parallel-group Trial to Compare the Efficacy and Safety of Tolvaptan (45 to 120 mg/day, Split-dose) in Subjects with Chronic Kidney Disease Between Late Stage 2 to Early Stage 4 Due to Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (agregar los GFR estimados)

## **Estudio156-13-211**

?????????

## **Treatment stage 1 90+**

Normal kidney function but urine findings or structural abnormalities or genetic trait point to kidney disease Observation, control of blood pressure. [ges 1 and 2 CKD.2](#)

## **60-89**

Mildly reduced kidney function, and other findings (as for stage 1) point to kidney disease Observation, control of blood pressure and risk factors. [More on management of Stages 1 and 2 CKD.3A](#)

## **3B**

## **45-59**

## **30-44**

Moderately reduced kidney function Observation, control of blood pressure and risk factors. [More on management of Stage 3 CKD.4](#)

## **15-29**

Severely reduced kidney function Planning for endstage renal failure. [More on management of Stages 4 and 5 CKD.5](#)

## **<15 or on dialysis**

Very severe, or **endstage** kidney failure (sometimes call **established renal failure**) Treatment choices. [More on management of Stages 4 and 5 CKD](#) - See more at: <http://www.renal.org/information-resources/the-uk-eckd-guide/ckd-stages#sthash.mTduMeJW.dpuf>

Inicio | www.fda.gov/downlo... | Microsoft PowerPoint - [... | CKD stages - Google Chr... | Búsqueda en el escrit... | Escritorio >>

FDA www.fda.gov/downloads/Ad x

www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAc

## Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) Sponsored by the National Institutes of Health

---

- Observational study to develop imaging techniques and determine markers of ADPKD disease progression for treatment evaluation
- 241 ADPKD patients with “normal” kidney function
  - Age range 15–45 y
  - Creatinine clearance >70 mL/min
  - 2/3 with a risk factor for renal progression
- Up to 14 years of follow-up
  - CRISP 1: First 3 years
  - CRISP 2: through year 8
  - CRISP 3: through 14 years (ongoing)

Mean TKV 1076 ml  
Creatinina serica 1.

Study 251

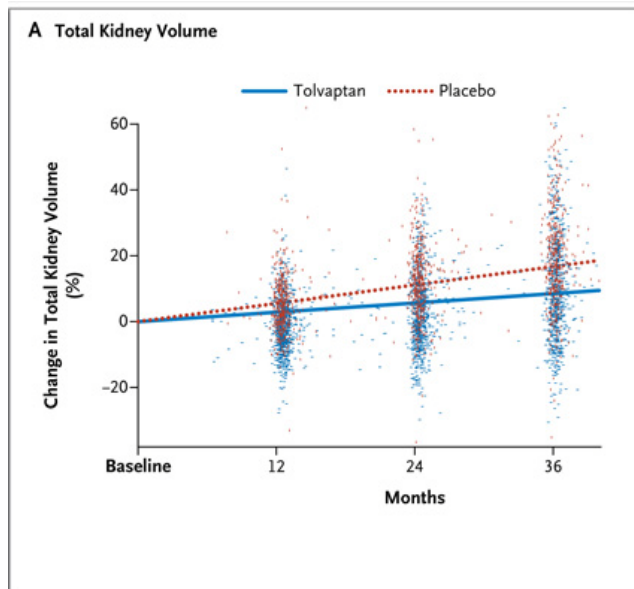
Secondary endpoints cannot be validly analyzed if the primary endpoint does not demonstrate clear statistical significance

# Key Endpoints Measure ADPKD Progression

| Endpoint   | Endpoint Description  |
|--|---|
| <p><b>Primary</b><br/>(Structure &amp; Cause)</p>                | <p><b>Annualized Rate of Change in Total Kidney Volume (TKV)</b></p> <p style="color: red;">Esta dia es importante</p>  |
| <p><b>Key Secondary Composite</b><br/>(Symptoms &amp; Signs)</p> | <p><b>Time to Multiple Events of Clinical Progression</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinically Significant Kidney Pain</li> <li>• Worsening Kidney Function*</li> <li>• New or Worsening Hypertension</li> <li>• New or Worsening Albuminuria</li> </ul> |
| <p><b>Next Secondary</b><br/>(Function Decline)</p>              | <p><b>Annualized Rate of Change* in Kidney Function (Serum Creatinine)</b></p>  |

In a clinical research trial, a clinical endpoint generally refers to occurrence of a disease, symptom, sign or laboratory abnormality that constitutes one of the target outcomes of the trial, but may also refer to any such disease or sign that strongly motivates the withdrawal of that individual entity from the trial, then often termed *humane (clinical) endpoint*. Proceed with caution.





Ensayo de 3 años, en 1445 pacientes, volumen renal igual o mayor a 750 ml y clearance de creatinina estimado igual o mayor de 60 ml/min.

Resultado (*outcome*) primario: velocidad anual de aumento del volumen renal total 2.8% por año en el grupo con Tolvaptan vs. 5.5% por año en el grupo placebo.

**Resultado (*outcome*) secundario: tiempo hasta alcanzar progresión clínica:**

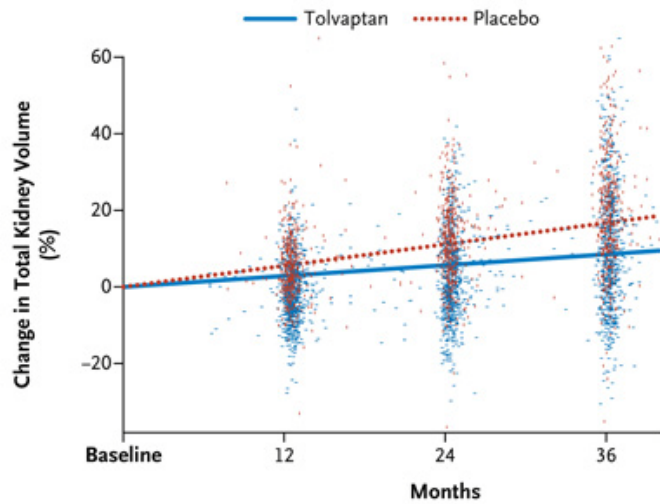
**Torres V et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2012 Dec 20;367(25):2407-18.**

**Ensayo de 3 años, en 1445 pacientes, volumen renal igual o mayor a 750 ml y clearance de de creatinina estimado igual o mayor de 60 ml/min.**

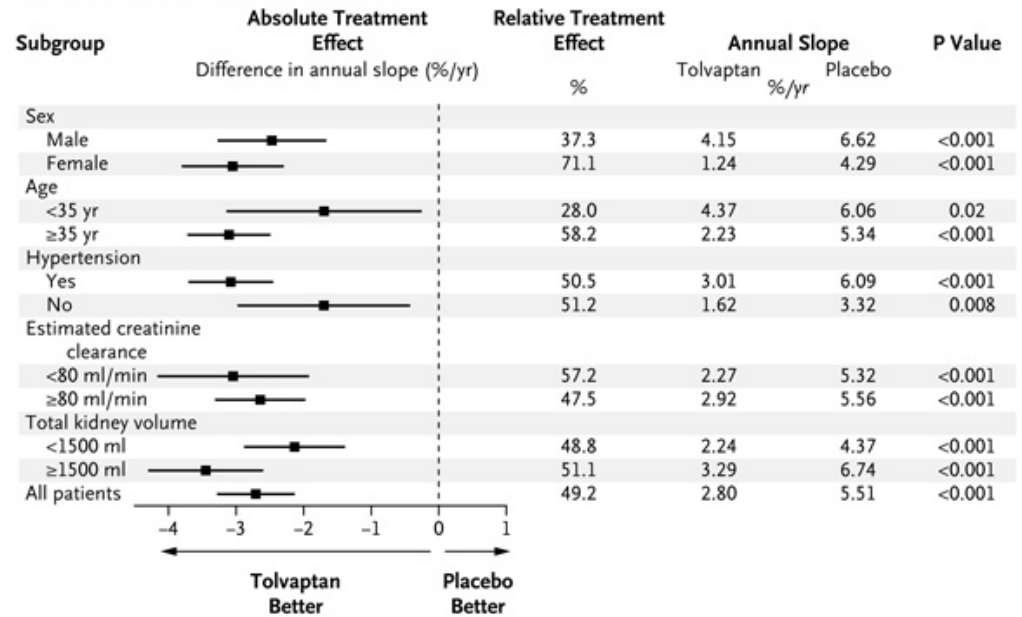
**Resultado (*outcome*) primario: velocidad anual de aumento del volumen renal total**

**Torres V et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2012 Dec 20;367(25):2407-18.**

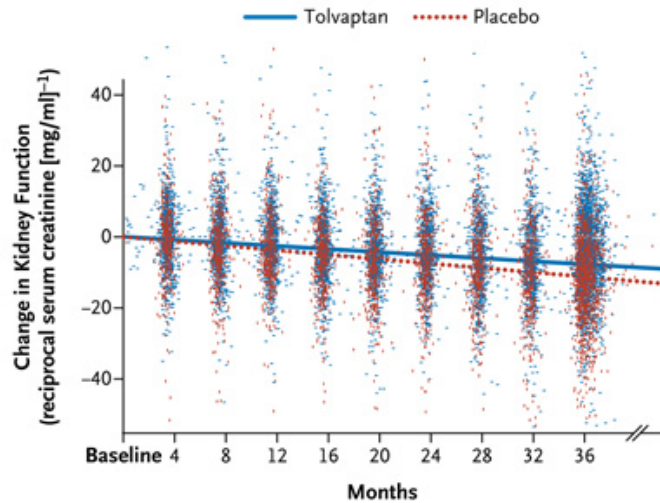
### A Total Kidney Volume



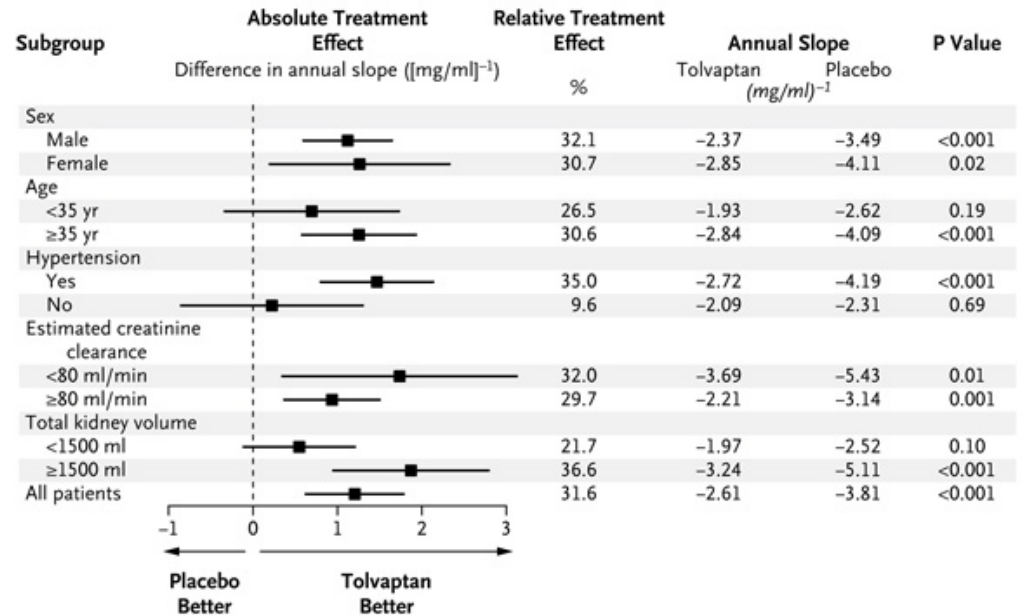
### B Treatment Effect for Total Kidney Volume



### C Kidney Function



### D Treatment Effect for Kidney Function



## Conclusions

---

- The natural history of ADPKD is well understood
  - The CRISP study helped define the population and endpoints for interventional trials
- Total Kidney Volume is the most important predictor of loss of kidney function and renal complications
- The tolvaptan 251 trial design is appropriate given the natural history of ADPKD

## Study 251

# Follow-up of Subjects Discontinuing Trial Participation

FDA Quest  
(Trial De

- FDA recommended that Otsuka encourage patients to continue with monitoring and follow-up (including MRIs)... even if they choose to discontinue study drug or placebo
- Based on prior experience, Otsuka believed that requiring in-person follow-up would not be accepted by most patients who discontinued
- Otsuka did, however, make a commitment to encourage a patients who dropped out to permit continuing contact by telephone to assess outcomes of ADPKD

## Study 251

# The Pivotal Trial Key Inclusion Criteria

---

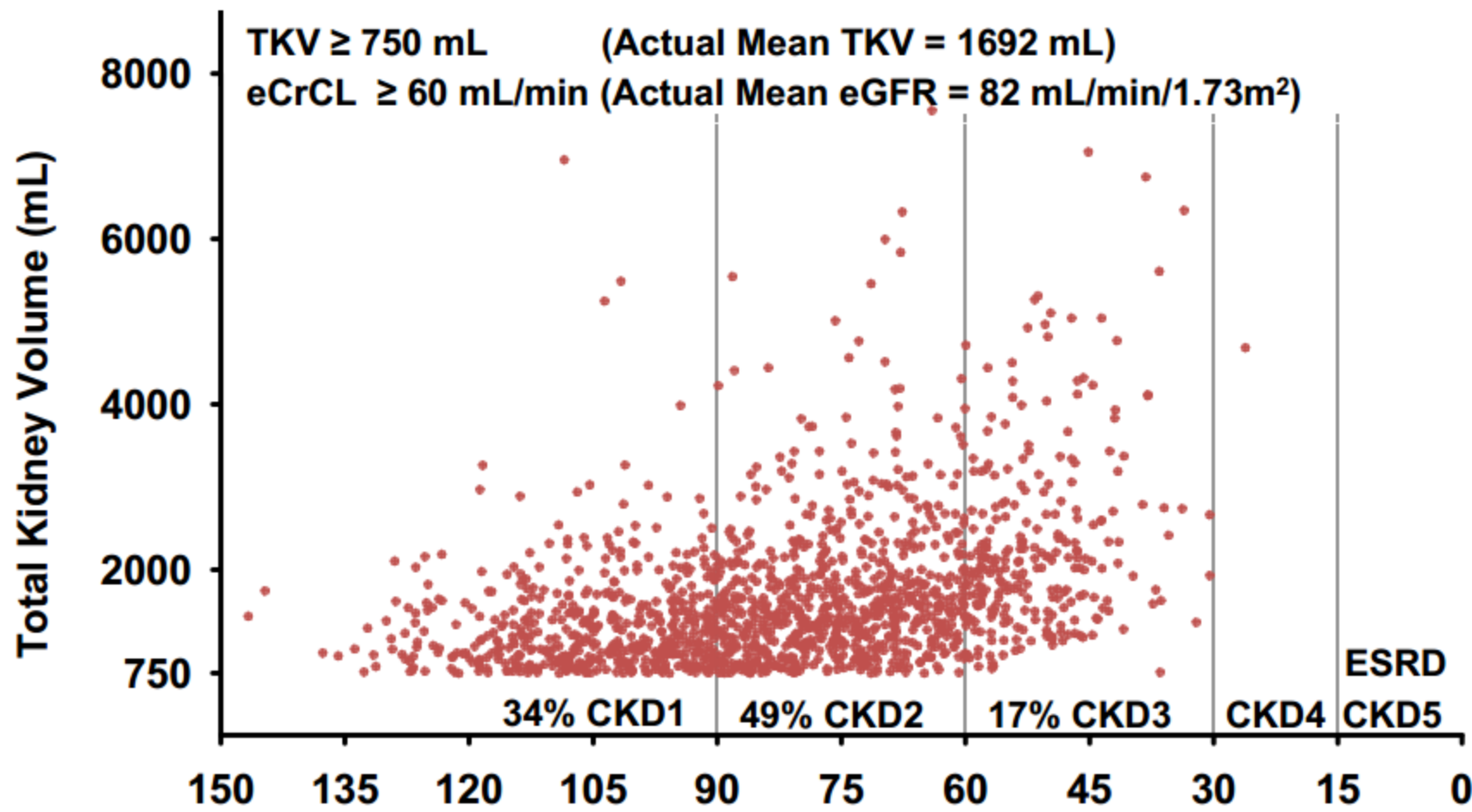
- ADPKD by Ravine's Radiologic Criteria (Modified)
- Men and women age 18-50
- Total kidney volume (TKV) >750 mL by MRI
- Estimated creatinine clearance (eCrCL) >60 mL/min
- Stratification factors
  - By region (Japan, Americas, Europe/Australia)
  - TKV >1000 mL
  - eCrCL >80 mL/min
  - Presence of hypertension

**Population at risk for rapidly progressing disease**

## Study 251

FDA Quest  
(Patient Popula

# Entry Criteria Led to Selection of an Appropriate ADPKD Population





Study 251

FDA Quest  
(Subject Follow-up)

## Trial Population Disposition: 80% of Subjects Completed 3 Years of Therapy

| <b>Number of Subjects</b>  | <b>Tolvaptan<br/>(N=961)<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>(N=484)<br/>n (%)</b> |
|--|--|--------------------------------------|
| <b>Randomized</b>  | <b>961 (100.0)</b>                     | <b>484 (100.0)</b>                   |
| <b>Completed 36 month visit on treatment</b>                           | <b>740 (77.0)</b>                      | <b>417 (86.2)</b>                    |
| <b>Discontinued study treatment</b>                                    | <b>221 (23.0)</b>                      | <b>67 (13.8)</b>                     |
| <b>Adverse event (AE)</b>  | <b>148 (15.4)</b>                      | <b>24 (5.0)</b>                      |
| <b>Subject withdrew consent</b>  | <b>50 (5.2)</b>                        | <b>30 (6.2)</b>                      |
| <b>Lost to follow-up</b>   | <b>15 (1.6)</b>                        | <b>8 (1.7)</b>                       |
| <b>Other</b>   | <b>8 (0.8)</b>                         | <b>5 (1.0)</b>                       |
| <b>Discontinued Patients with<br/>Telephone follow-up at 36 months</b> | <b>70 (7.4)</b>                        | <b>19 (3.9)</b>                      |

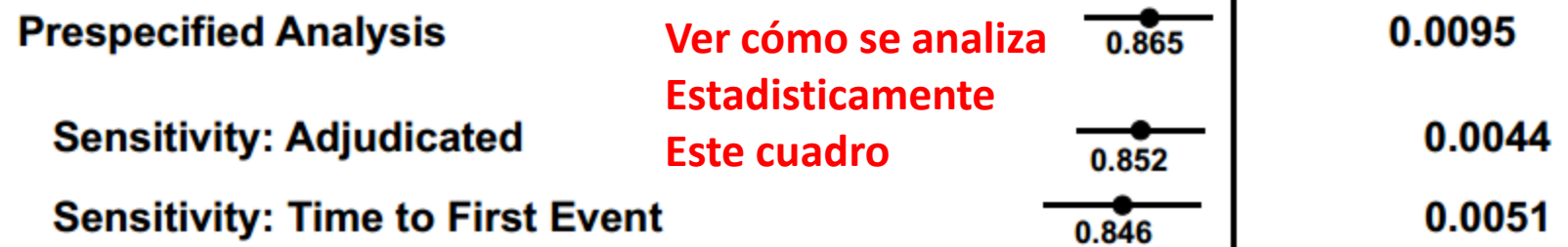


(Effectiveness)

# Study 251

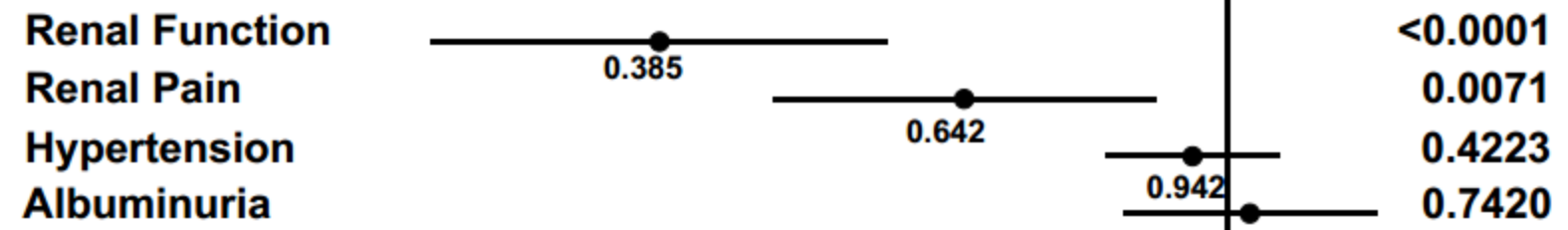
## Key Secondary Composite Endpoint of Clinical Progression Events: Tolvaptan Reduces Signs and Symptoms of Progression

### Composite Analyses

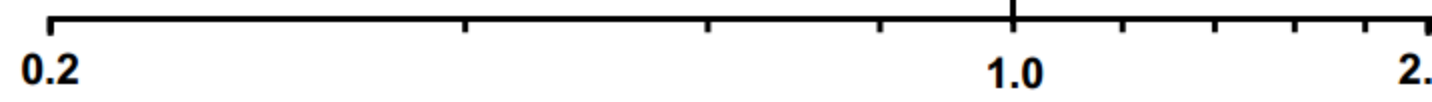


Ver cómo se analiza Estadísticamente Este cuadro

### Component Analyses



año  
año



Favors Tolvaptan ← → Favors Placebo

Ratio (95% CI)

# Preguntas de la FDA

---

- Uso de la creatinina sérica post-titulación como línea de base
- Impacto de los datos faltantes
-

Transaminasas!!!!



## Study 251: Renal Function Analysis

# Use of Post-titration Serum Creatinine

28Mar2007 Protocol:

“Baseline for the Composite Secondary Efficacy endpoint will be defined as the value obtained at Week 3 (or End of Titration) visit because some shifts of serum creatinine level are expected with tolvaptan administration *and with placebo administration* in the context of a prescribed fluid regimen.”

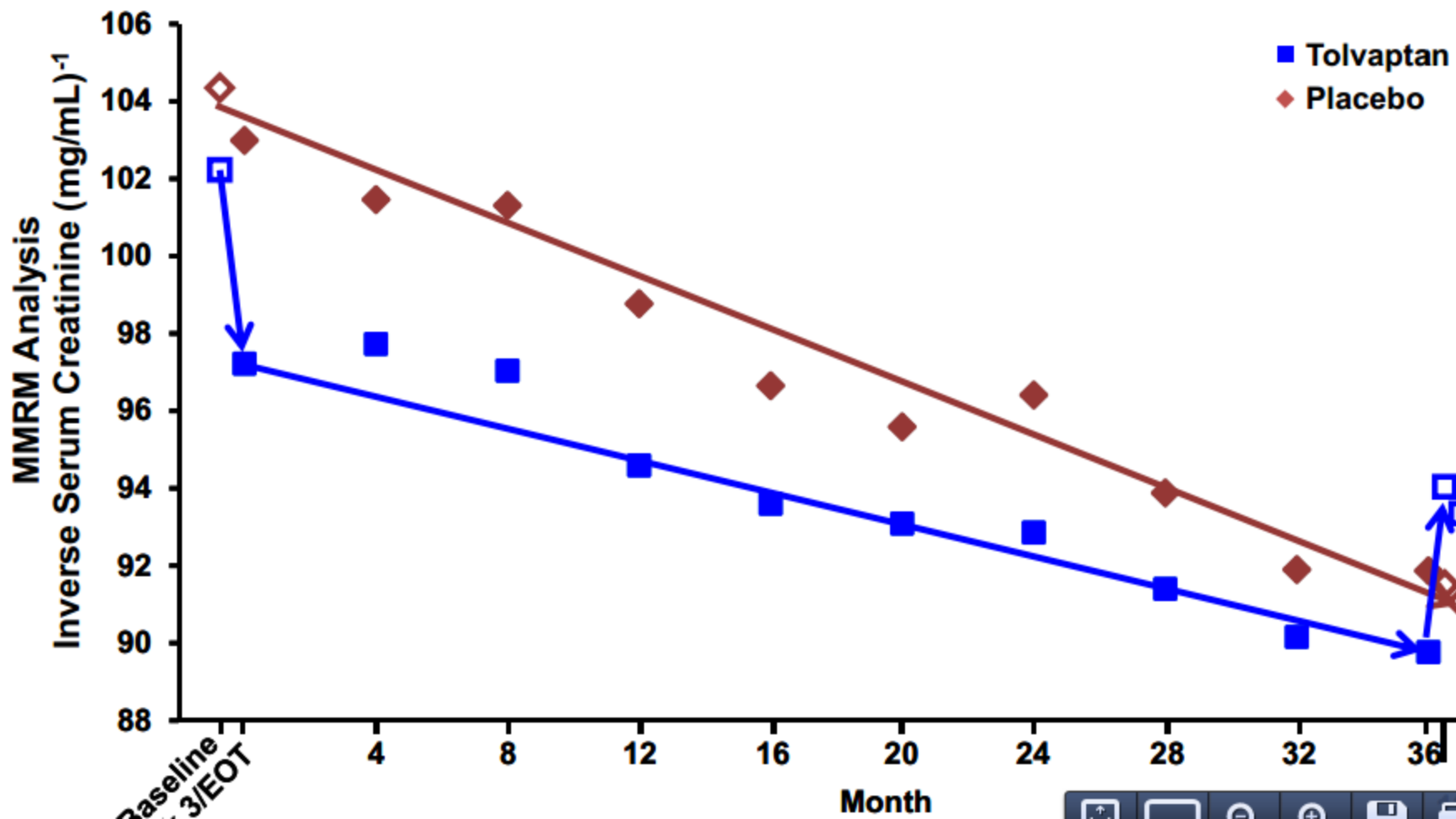
The same baseline was to be used for renal function slope.

La FDA cuestionó cuál era la creatinina baseline. Se eligió la semana 3 luego de la titración de Tolvaptan por algunos movimientos de la creatinina bajo el regimen de fluidos. La misma línea de base fue usada para el slope de la función renal.

FDA Briefing Document, Page 58:

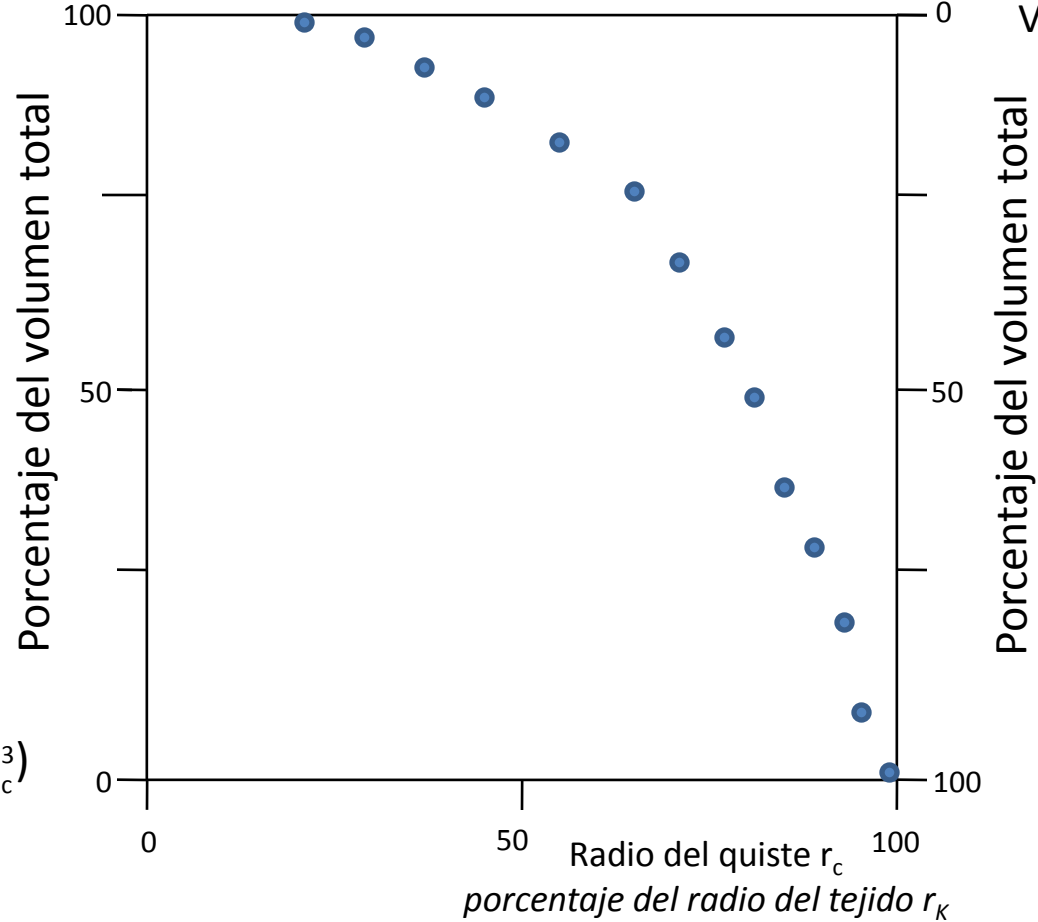
“...in 2009, the sponsor was advised to add post-therapy follow-up visits to assess effects on endpoints that might be susceptible to potential ‘hemodynamic effects’, and the change from baseline to the post-therapy period when any potential ‘hemodynamic effect’ had worn off.”

# EFFECTOS AGUDOS, SOSTENIDOS Y REVERSIBLES DEL TOLVAPAN SOBRE LA FUNCIÓN RENAL (ESTUDIO 251)



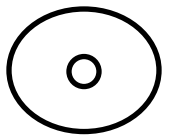
Volumen de tejido residual

Volumen del quiste

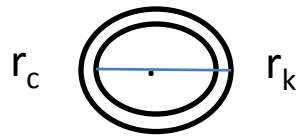


$$\frac{4}{3} \pi (r_k^3 - r_c^3)$$

$$\frac{4}{3} \pi r_c^3$$



Fase temprana



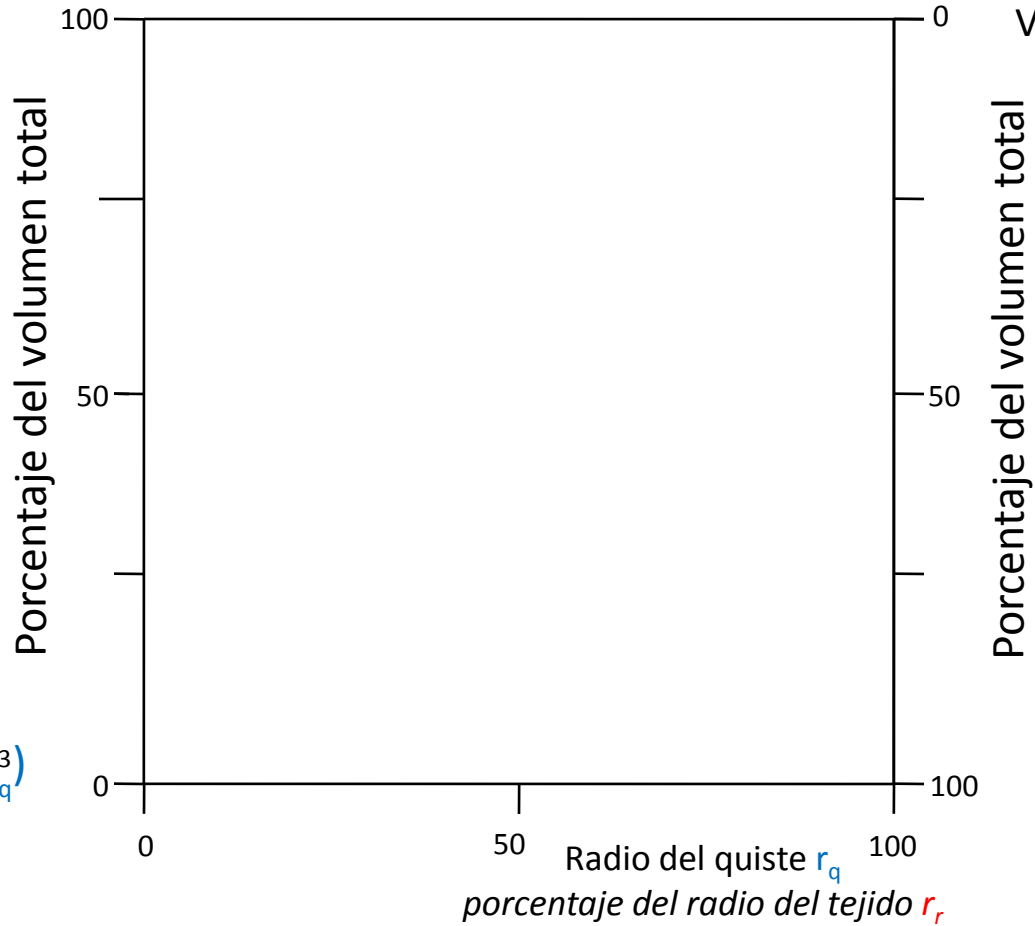
Fase tardía

Ensayos clínicos con Tolvaptan (OTSUKA)  
y  
Estadios de la Enfermedad Renal Crónica

- 1 Daño renal  $\dagger \geq 90$  con FG normal
- 2 Daño renal  $\dagger$  con FG 60-89 ligeramente disminuido **Estudio 251**
- 3 **FG moderadamente 30-59 disminuido** **Estudio 210**
- 4 FG gravemente disminuido 15-29
- 5 Fallo renal  $< 15$  ó diálisis

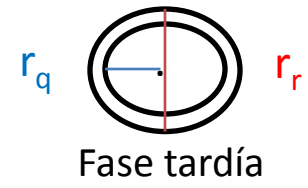
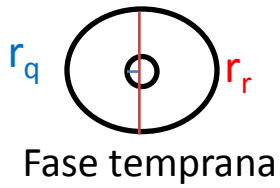
Volumen de  
tejido residual

Volumen del  
quiste



$$\frac{4}{3} \pi (r_r^3 - r_q^3)$$

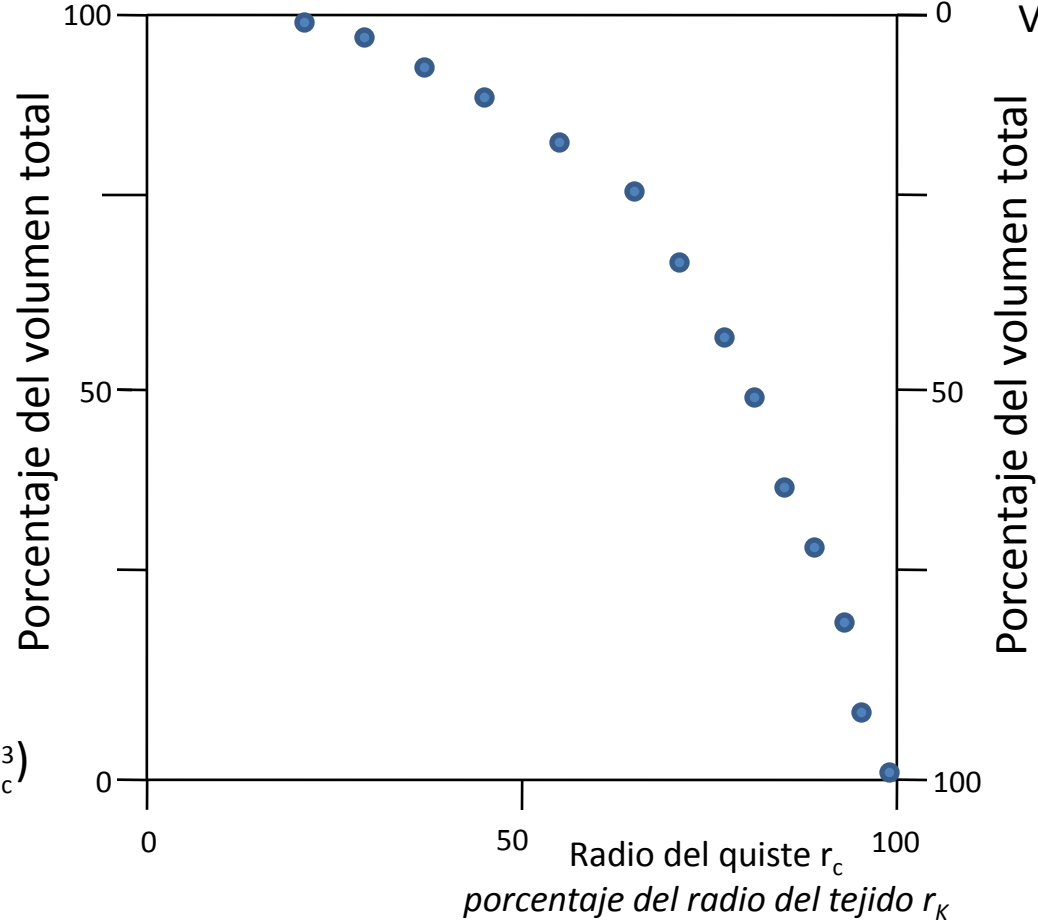
$$\frac{4}{3} \pi r_q^3$$





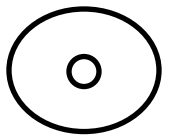
Volumen de tejido residual

Volumen del quiste

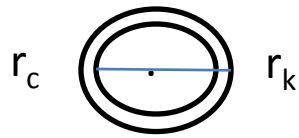


$$\frac{4}{3} \pi (r_k^3 - r_c^3)$$

$$\frac{4}{3} \pi r_c^3$$



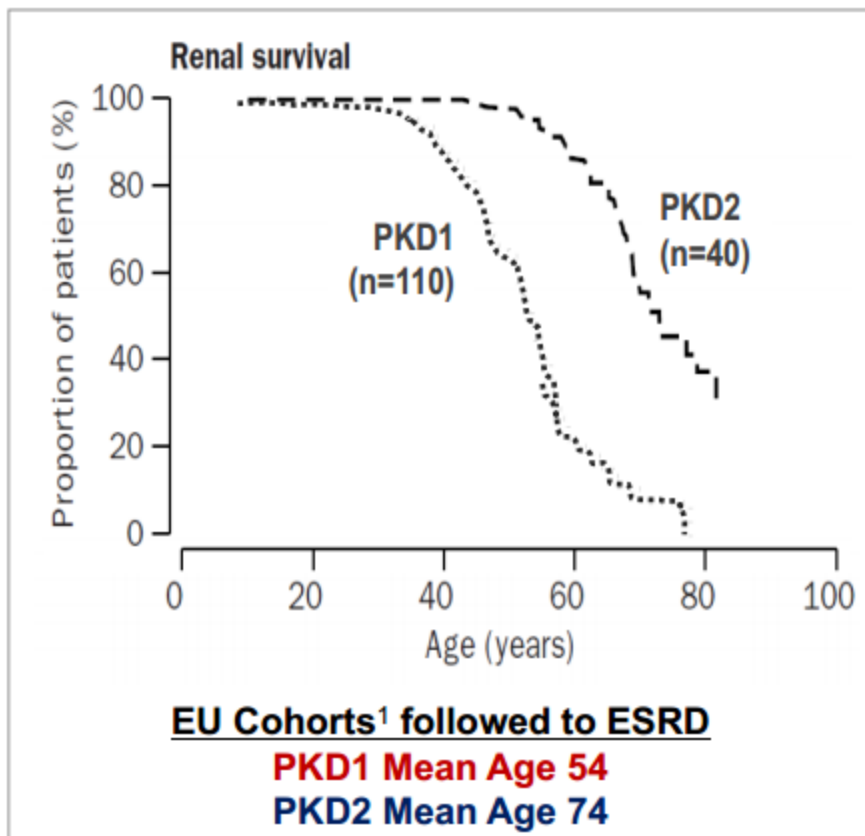
Fase temprana



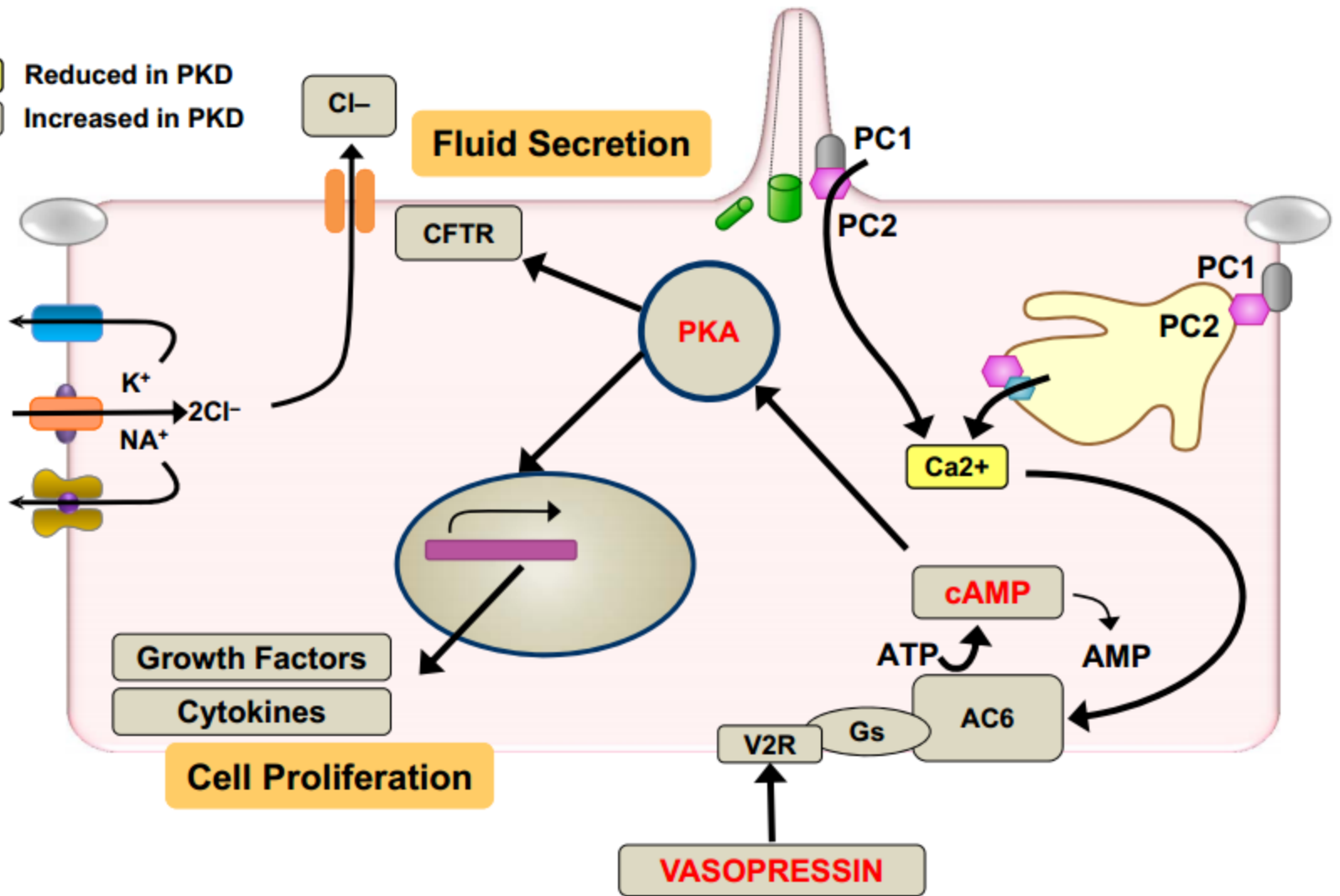
Fase tardía

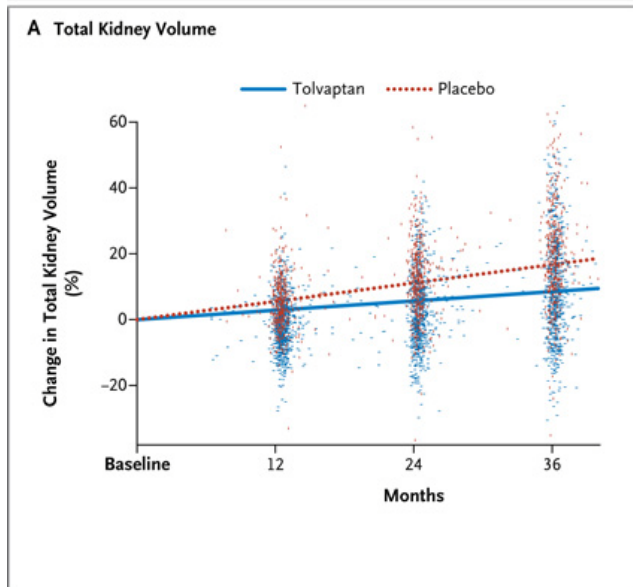
¿Se puede establecer un pronóstico de comienzo de diálisis/trasplante renal en un paciente individual?

**NO EN SUS PERIODOS INICIALES**



- Reduced in PKD
- Increased in PKD





Ensayo de 3 años, en 1445 pacientes, volumen renal igual o mayor a 750 ml y clearance de creatinina estimado igual o mayor de 60 ml/min.

Resultado (*outcome*) primario: velocidad anual de aumento del volumen renal total. 2.8% por año en el grupo con Tolvaptan vs. 5.5% por año en el grupo placebo.

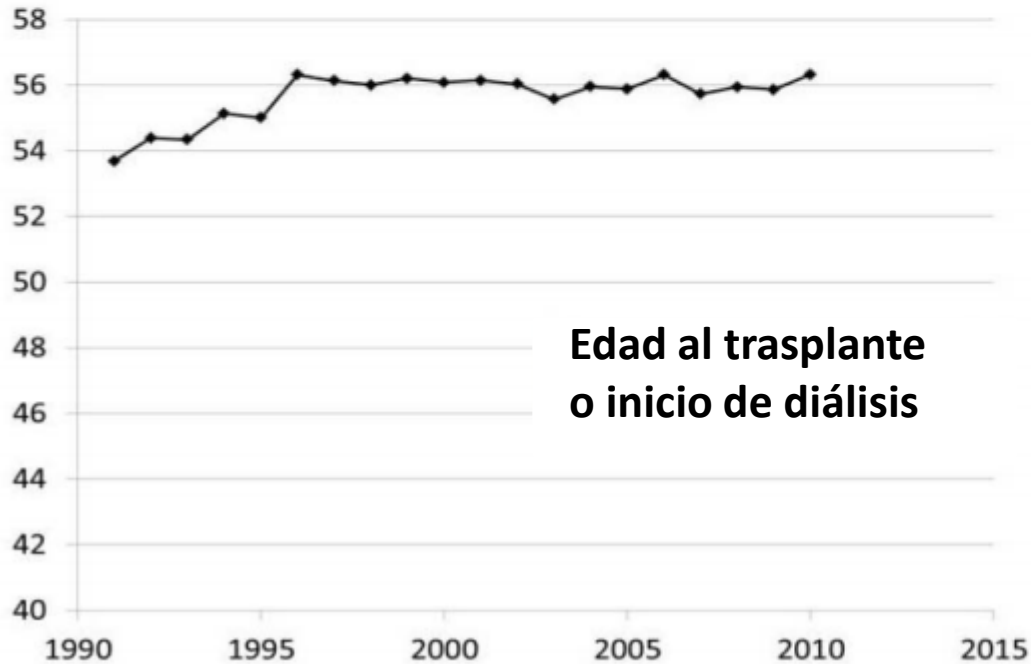
Torres V et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2012 Dec 20;367(25):2407-18.

# Pronóstico y Tratamiento de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante

¿Podemos empezar a ser optimistas?



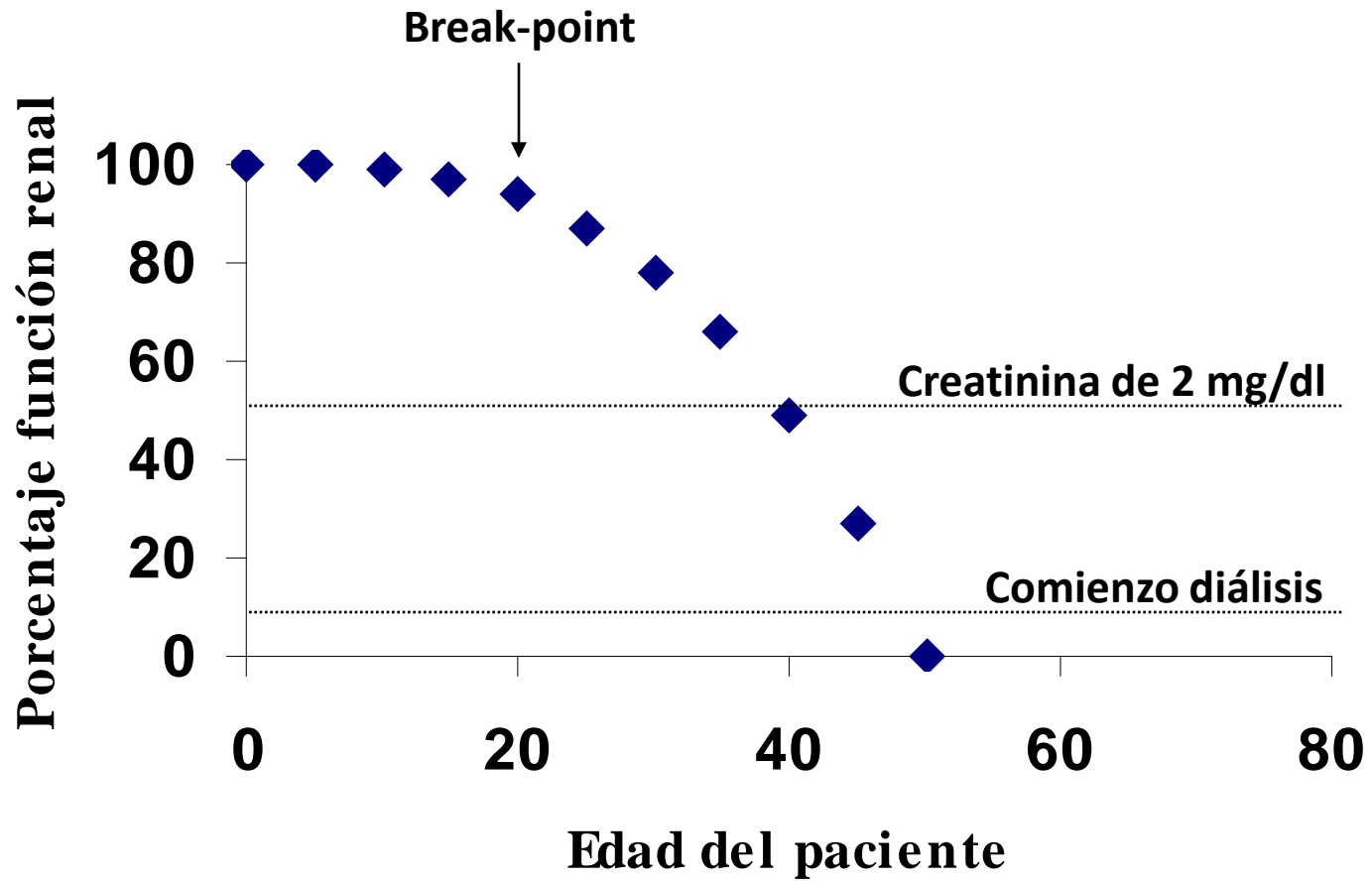
# ¿Se ha modificado la evolución de ADPKD a IRC?



Desde 1995 sin cambios  
hasta 2010.

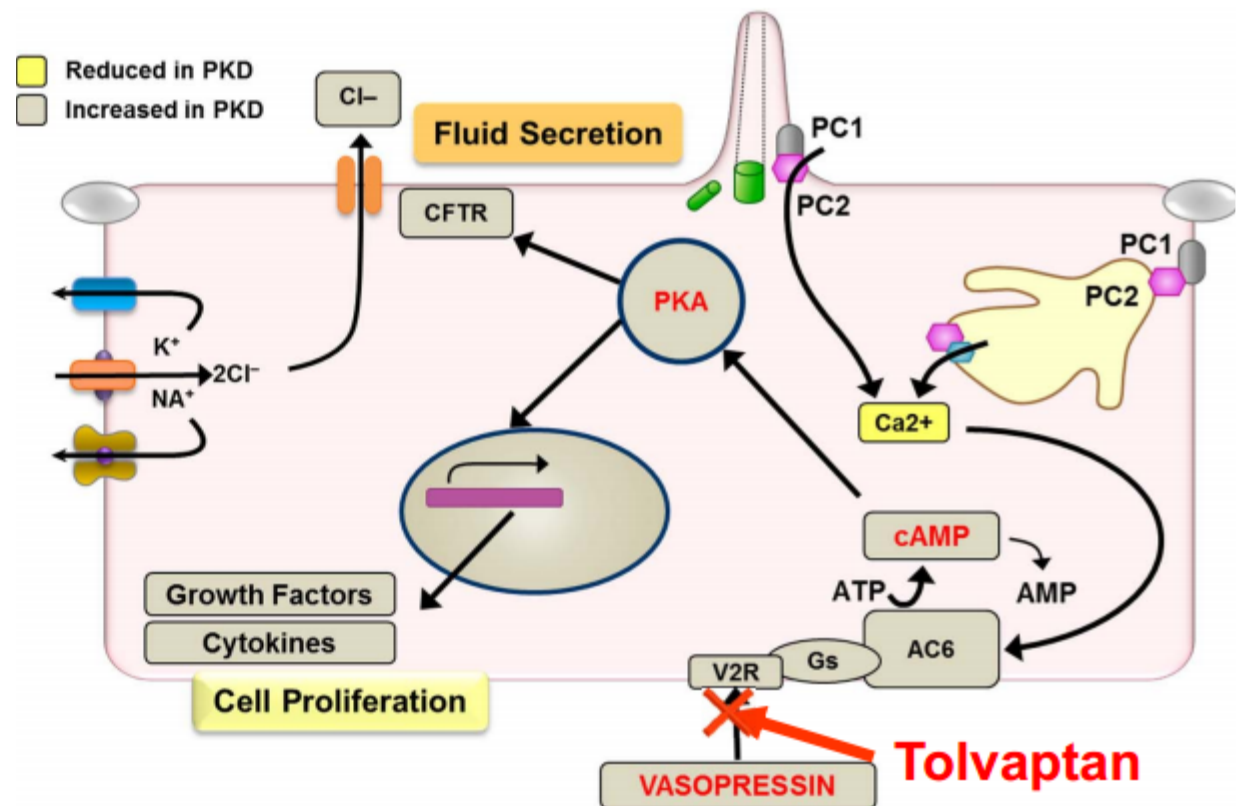
¿Se puede establecer un pronóstico de comienzo de diálisis/trasplante renal en un paciente individual?

**NO EN SUS PERIODOS INICIALES**



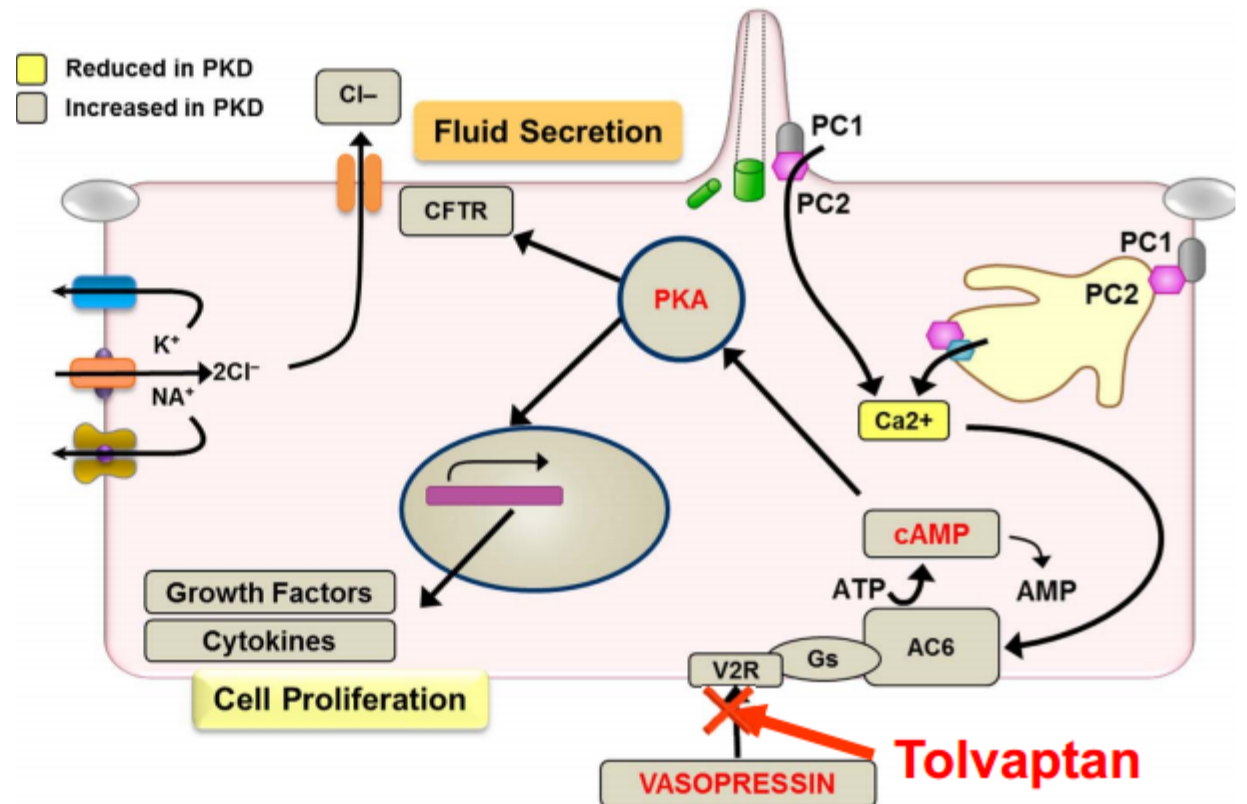


# Fundamentos para el uso de Tolvaptan en ADPKD



# Fundamentos para el uso de Tolvaptan en ADPKD

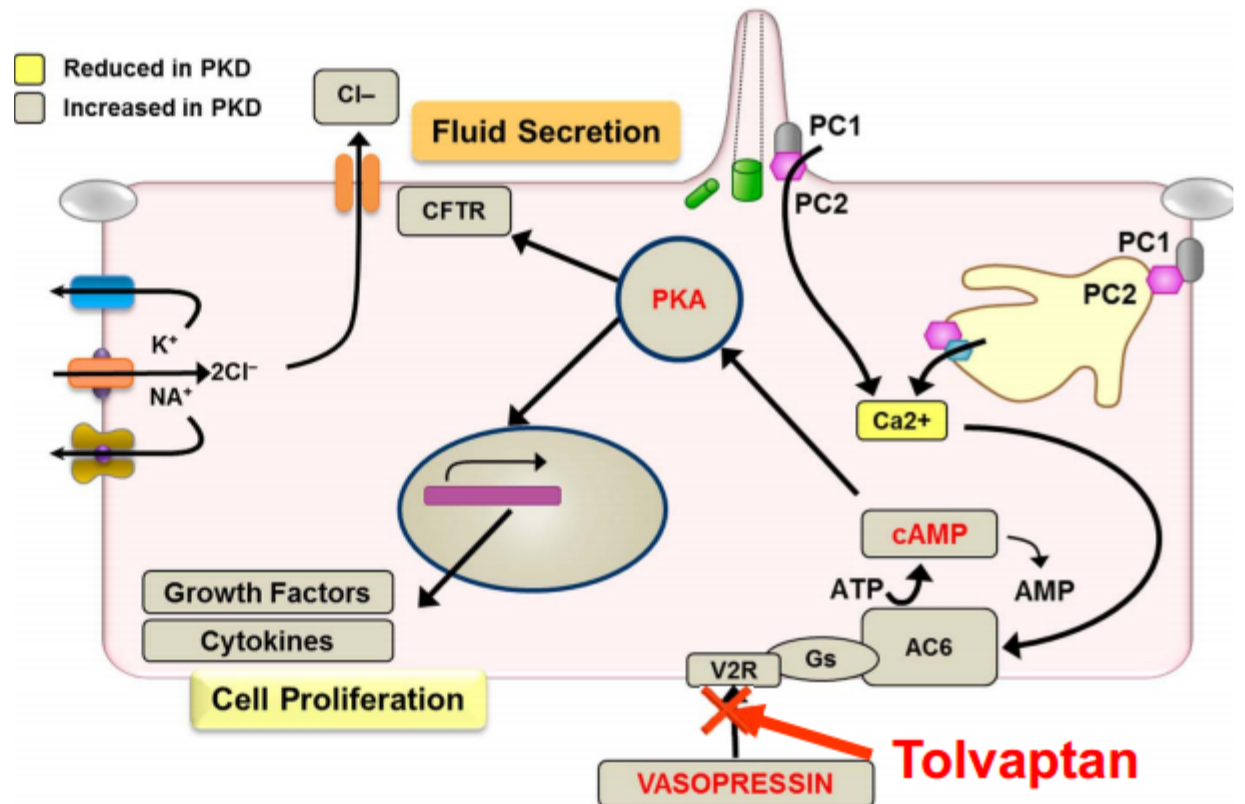
Reduce en forma consistente la severidad en modelos animales



# Fundamentos para el uso de Tolvaptan en ADPKD

Reduce en forma consistente la severidad en modelos animales

Reduce la proliferación celular y la secreción en quistes humanos ex-vivo

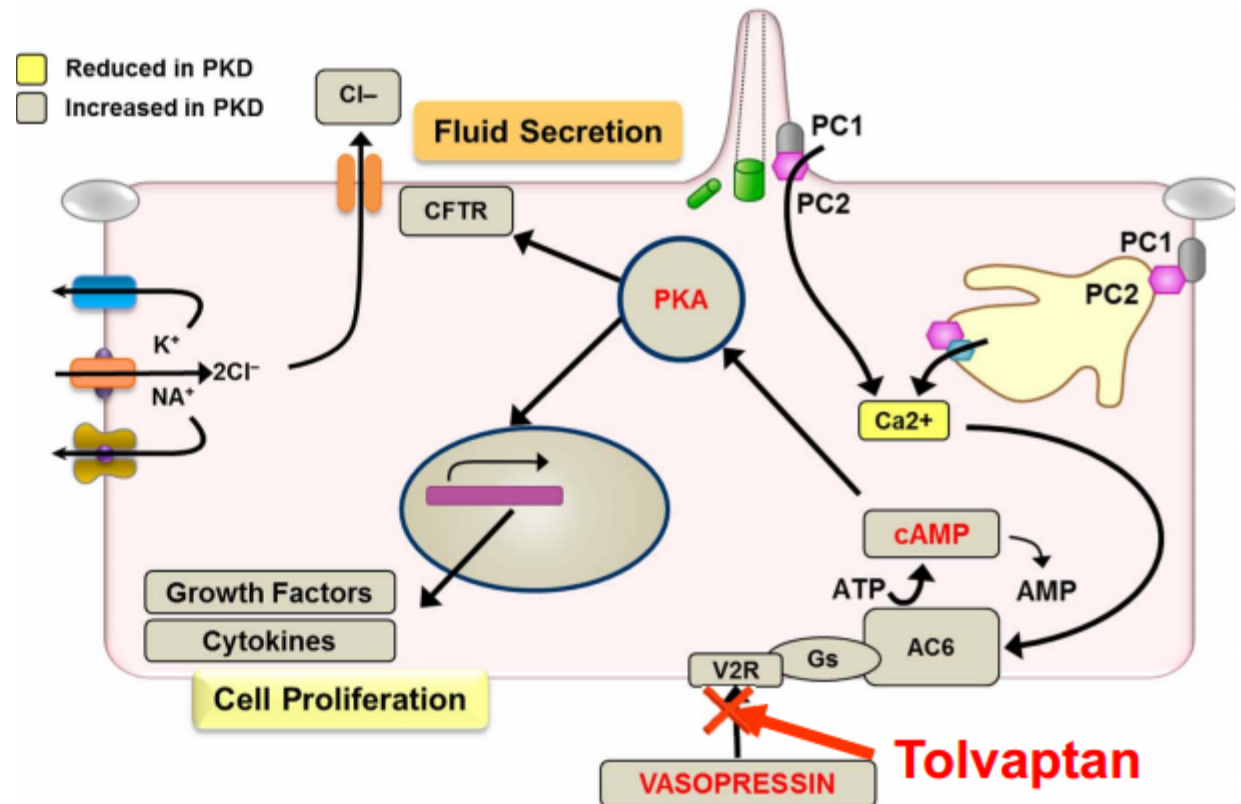


# Fundamentos para el uso de Tolvaptan en ADPKD

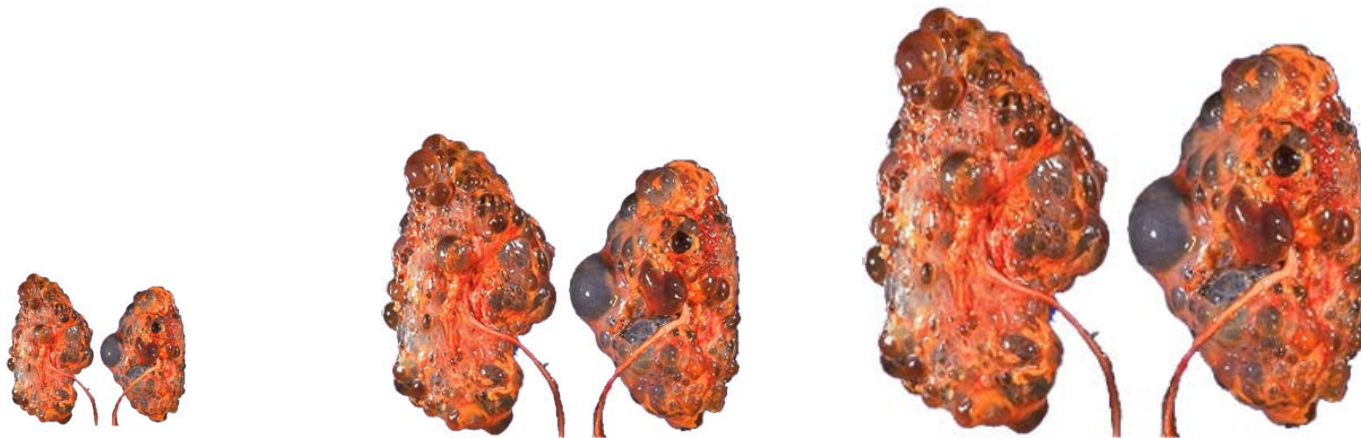
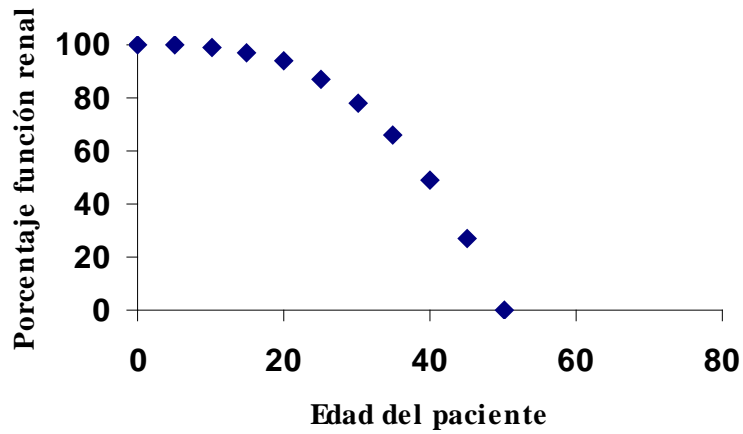
Reduce en forma consistente la severidad en modelos animales

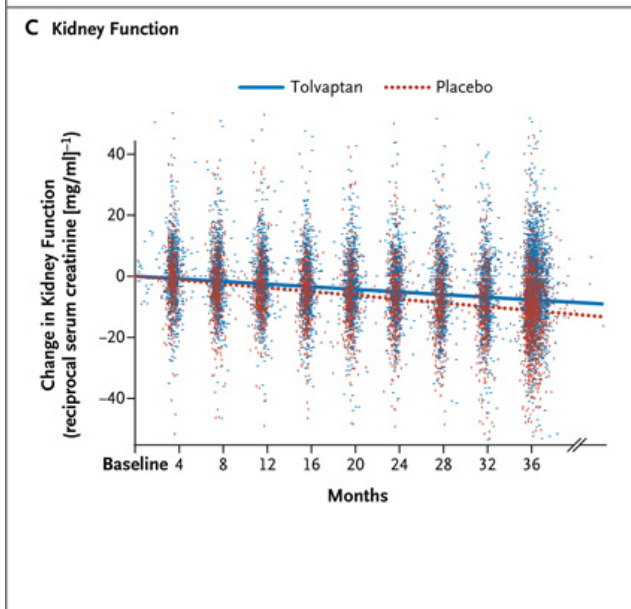
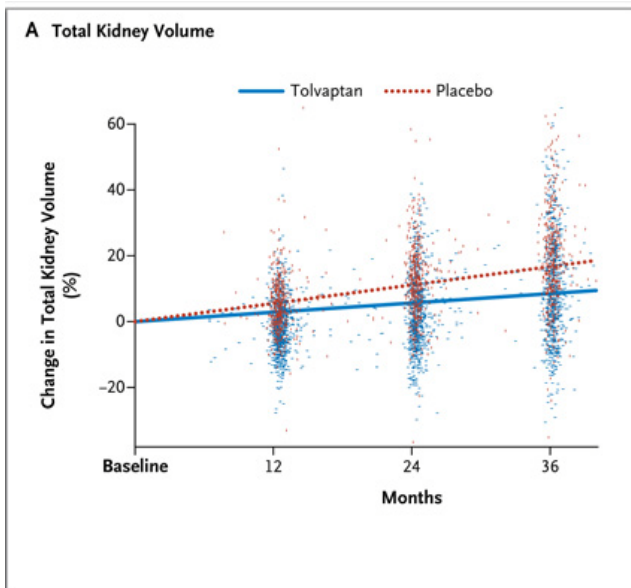
Reduce la proliferación celular y la secreción en quistes humanos ex-vivo

El target selectivo sobre el receptor V2 limita los potenciales efectos colaterales.



¿Qué síntoma o signo evolutivo de la enfermedad elijo para juzgar si la gravedad de la enfermedad es influenciada por algún tipo de tratamiento?





Ensayo de 3 años, en 1445 pacientes, volumen renal igual o mayor a 750 ml y clearance de de creatinina estimado igual o mayor de 60 ml/min.

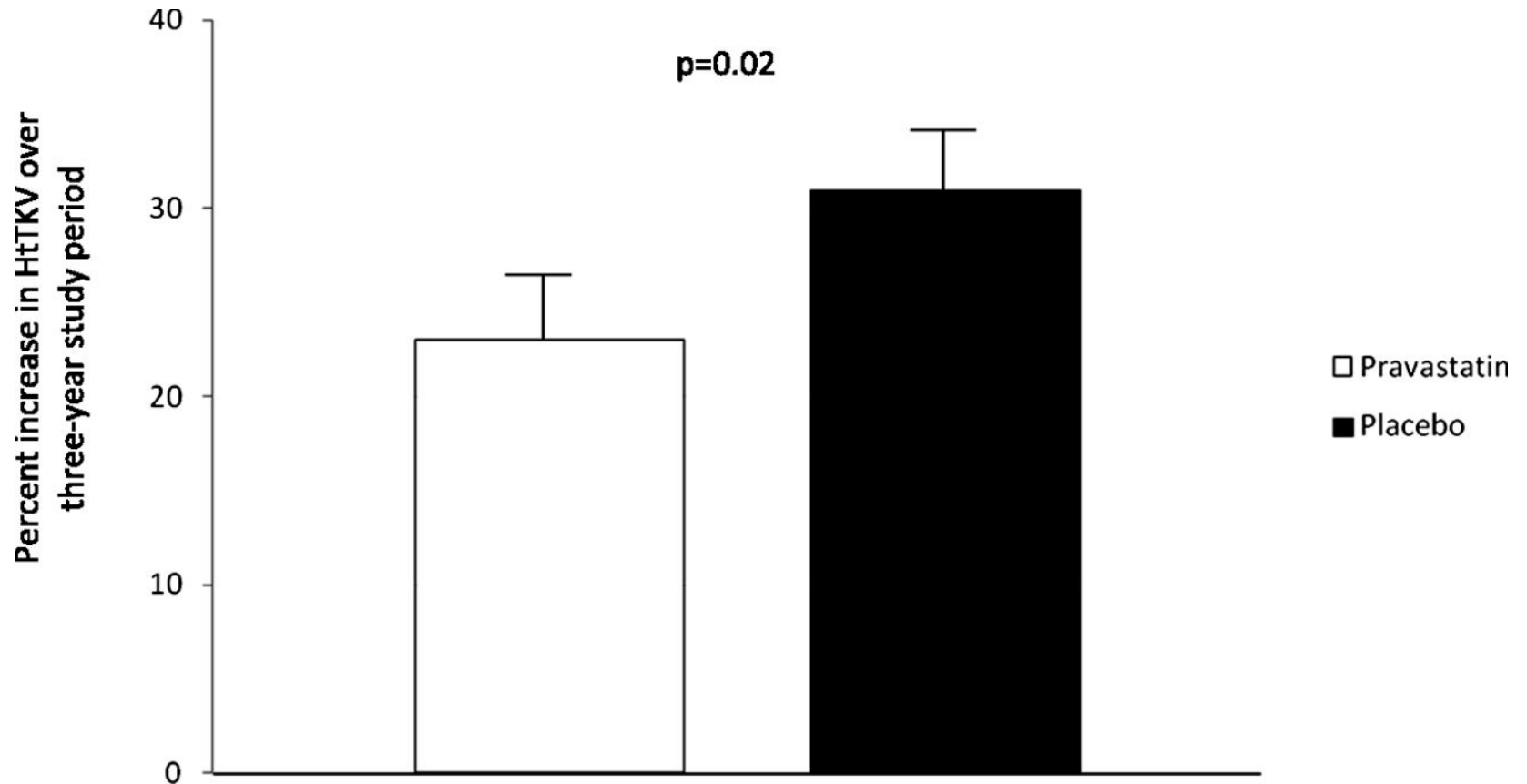
Resultado (outcome) primario: velocidad anual de aumento del volumen renal total

Resultado (*outcome*) secundario: tiempo hasta alcanzar progresión clínica:

1. disminución de la función renal con recíproca de la creatinina de 2.61 y 3.81 mg/ml/año
2. abandono del tratamiento de 23% vs. 14% en el grupo placebo por poliuria y nocturia

**Torres V et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2012 Dec 20;367(25):2407-18.**

## Percent increase in HtTKV over the course of the study.



Melissa A. Cadnapaphornchai et al. CJASN 2014;9:889-896