

- Tolvaptan è il primo farmaco approvato in Europa per il trattamento della *malattia renale policistica autosomica dominante* (ADPKD) o *rene policistico*. Tolvaptan in particolare agisce sui meccanismi fisiopatologici della malattia.
- L'ADPKD è una malattia genetica cronica e progressiva, che causa la proliferazione e la crescita di cisti nei reni, provocando un aumento delle dimensioni dei reni e causando complicazioni quali dolore acuto e cronico, ipertensione ed insufficienza renale¹, rendendo necessari la dialisi o il trapianto renale.
- In uno studio clinico di fase III condotto su pazienti con ADPKD e durato tre anni, il tasso di crescita del volume totale del rene (TKV) nei 3 anni è stato significativamente inferiore nei soggetti trattati con tolvaptan rispetto ai soggetti trattati con placebo: rispettivamente il 2,80% annuo contro il 5,51% annuo.
- Si ritiene che l'ADPKD colpisca tra 3-4 persone ogni 10.000, vale a dire ben 205.000 persone in Europa

Milano, 28 maggio 2015 – Otsuka Pharmaceutical annuncia che, in data 27 maggio, la Commissione Europea ha autorizzato la commercializzazione in Europa di tolvaptan per il trattamento dell'ADPKD in adulti che soffrono di malattia renale cronica (CKD) in stadio da 1 a 3 all'inizio del trattamento con evidenza di rapida progressione della malattia. A seguito dell'autorizzazione rilasciata dalla Commissione, tolvaptan diventa la prima terapia farmacologica disponibile in Europa per il trattamento del meccanismo fisiopatologico alla base dell'ADPKD.

“Fino ad ora, ci si è concentrati sul trattamento della sintomatologia dell'ADPKD, non essendo disponibile nessun trattamento specifico per questa patologia – ha affermato il prof. Ron T. Gansevoort, dell'University Medical Center di Groningen, nei Paesi Bassi, un esperto nell'ambito della malattia del rene policistico – Tolvaptan rappresenta una svolta significativa nella gestione dell'ADPKD. Per la prima volta, potremo modificare la progressione della malattia e preservare la funzione renale, con la possibilità di migliorare la qualità di vita dei pazienti e ottenere risultati a lungo termine”.

L'autorizzazione all'immissione in commercio di tolvaptan si è basata sui risultati dello studio TEMPO 3:4, studio randomizzato di Fase III, in doppio cieco e controllato con placebo: il più grande studio clinico condotto sull'ADPKD sino ad oggi.¹ Nello studio, durato tre anni, il tasso di aumento del volume renale totale (TKV) nei 3 anni è stato significativamente inferiore nei pazienti trattati con tolvaptan rispetto a quelli trattati con placebo: rispettivamente del 2,80% e del 5,51% all'anno (rapporto della media geometrica 0,974; CI 95% 0,969-0,980; $p < 0,0001$). Questi dati mostrano una significativa riduzione (pari a circa il 50%) nell'aumento annuale del volume renale nei pazienti trattati con tolvaptan rispetto a quelli trattati con placebo.

Tolvaptan ha inoltre dimostrato una riduzione statisticamente significativa del rischio di eventi multipli che includevano il peggioramento della funzione renale, il dolore renale, l'ipertensione o l'albuminuria (*hazard ratio* = 0,87, IC 95%: da 0,78 a 0,97, $p=0,0095$). Il risultato dell'endpoint secondario composito è attribuibile principalmente agli effetti sul peggioramento della funzionalità renale (del 61,4% meno probabile con il tolvaptan rispetto al placebo) e sul dolore renale clinicamente significativo (del 35,8% meno probabile nei pazienti trattati con tolvaptan).

Oltre agli effetti collaterali associati al meccanismo d'azione di tolvaptan (ad esempio arsuria, poliuria, pollachiuria), la maggior parte degli effetti collaterali osservati nei pazienti con ADPKD trattati con

tolvaptan sono risultati paragonabili a quelli osservati nei pazienti ai quali è stato somministrato il placebo. È stato tuttavia identificato un rischio di insorgenza di danno epatico nei pazienti trattati con tolvaptan. È stato osservato un aumento di alanina aminotransferasi (ALT) nel 4,4% dei pazienti trattati con tolvaptan e nell'1,0% dei pazienti trattati con placebo. Due pazienti trattati con tolvaptan (2/957, 0.2%), così come un terzo paziente incluso in uno studio di estensione in aperto, hanno mostrato aumenti clinicamente significativi dell'ALT con aumenti concomitanti della bilirubina totale (BT). Sebbene tali aumenti siano stati risolti con l'interruzione immediata della somministrazione di tolvaptan, essi costituiscono un possibile rischio di insorgenza di danno epatico significativo. I pazienti trattati con tolvaptan dovranno pertanto essere sottoposti a esami del sangue mensili per i primi 18 mesi di trattamento con tolvaptan e successivamente a esami trimestrali per ridurre il rischio di danno epatico. Il trattamento con tolvaptan deve essere iniziato e monitorato sotto la supervisione di un medico che abbia esperienza nella gestione dell'ADPKD e che sia a conoscenza dei rischi della terapia con tolvaptan, compresa la tossicità epatica e le necessità di monitoraggio.

“La natura progressiva ed ereditaria dell'ADPKD comporta un notevole impatto sia fisico che psicologico per coloro che vivono con questa patologia, come anche per le loro famiglie e i loro cari – ha detto Tess Harris, Presidente di PKD International – L'approvazione da parte della Commissione Europea non può che essere accolta positivamente da tutti coloro che sono colpiti direttamente o indirettamente da questa malattia, in quanto rappresenta un passo avanti sia per le migliaia di pazienti sia per chi di loro si prende cura.”

L'ADPKD è la più comune malattia renale ereditaria, caratterizzata principalmente dallo sviluppo e dall'ingrossamento di numerose cisti piene di liquido nei reni. La crescita e l'espansione delle cisti in entrambi i reni porta ad un lento deterioramento della funzione renale. Circa la metà dei pazienti raggiunge lo stadio terminale della malattia renale (ESRD) e necessita entro i 54 anni di una terapia sostitutiva della funzione renale (RRT) mediante dialisi o trapianto del rene. L'ADPKD si posiziona al quarto posto tra le principali cause che portano, negli adulti, allo stadio finale della malattia renale. Interessa inoltre il 10% circa dei pazienti che devono ricorrere ad una terapia sostitutiva della funzione renale (RRT).

“È un grande onore presentare il primo trattamento per l'ADPKD in Europa – ha dichiarato Tatsuo Higuchi, Presidente e Direttore Rappresentante di Otsuka Pharmaceutical – Questa approvazione è la dimostrazione dei preziosi sforzi di ricercatori e pazienti coinvolti nella scoperta e nello sviluppo di tolvaptan”.

Tolvaptan è stato inizialmente approvato per i pazienti con ADPKD in Giappone nel marzo 2014 e successivamente in Canada nel febbraio 2015. A seguito dell'autorizzazione da parte della Commissione europea, Otsuka continuerà a collaborare con le autorità locali dei paesi di tutta Europa per garantire l'accesso a tolvaptan ai pazienti con ADPKD che presentino le caratteristiche per essere trattati con questo nuovo farmaco.

fonte: ufficio stampa